



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



Année : 2022

Thèse N° :98

TRANSPLANTATION DU MICROBIOTE FÉCAL ET SYNDROME MÉTABOLIQUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : ... /... /2022

PAR

Madame EL AMRAOUI Yasmine
Née le 26 Avril 1998 à Fès

Pour l'obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés: Syndrome métabolique ; Microbiote intestinal; métagénome; Transplantation du microbiote fécal

JURY

Monsieur Younes RAHALI,
Professeur de Pharmacie Galénique
Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI,
Professeur de Parasitologie
Madame Hakima KABBAJ
Professeur de microbiologie :
Madame Hafida NAOUI
Professeur agrégé de Parasitologie – Mycologie
Monsieur Mohamed MEIOUET
Professeur de Droit Pharmaceutique

Président
Rapporteur
Juge
Juge
Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّبْحَانَكَ لَا إِلَهَ إِلَّا أَنْتَ أَعْلَمُ الْغُيُوبِ
إِنِّي كُنْتُ مِنَ الْخَاطِئِينَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI

1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI

2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

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**

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

***Chef du service des Finances* Mr. Rachid BENNIS**

***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

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

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. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef MatOrangers Rabat](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen FMFA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique

*Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Dermatologie

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 Abbes

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. BOULANOUAR 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 [Dir. HMI Mohammed V Rabat](#)

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

Ne Urologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie [Dir. 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 Rabat](#)

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

*Enseignant militaire

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - <u>Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat</u>
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUECHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u>Dir. Hôp. Des Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique <u>V-D. Aff Acad. Est.</u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH 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
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

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

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

*Enseignant militaire

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. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
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
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 Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
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 Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 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 Noureddine
 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

Mars 2009

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

*Enseignant militaire

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

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités Rabat](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale

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. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 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. 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
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 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*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
 Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique

*Enseignant militaire

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie <i><u>Doyen FP de l'UM6SS</u></i>
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie <i><u>Directrice du Méd. Phar.</u></i>
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i><u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u></i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique

*Enseignant militaire

Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

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. FILALI Karim*
 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
 Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine interne
 Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 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*

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

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*

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

JANVIER 2016

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

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
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

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

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*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne

*Enseignant militaire

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

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

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*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE

Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*Enseignant militaire

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUAFA
Pr. BAKALI Youness
Pr. BAMOUS Mehdi*
Pr. BELBACHIR Siham
Pr. BELKOUCH Ahmed*
Pr. BENNIS Azzelarab*
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
Pr. DOUMIRI Mouhssine
Pr. EDDERAI Meryem*
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
Pr. EL MAAROUFI Hicham*
Pr. EL OMRI Noual*
Pr. ELQATNI Mohamed*
Pr. FAHRY Aicha*
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie
Chirurgie Générale
CCV
Psychiatrie
Médecine des Urgences et des Catastrophes
Traumatologie-Orthopédie
Génétique
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Anatomie Pathologique
Hématologie Clinique
Médecine interne
Médecine interne
Pharmacie Galénique
Néphrologie
Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	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 <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	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. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicace



Je dédie cette thèse à...

A ma très chère Maman :

À l'être le plus cher de ma vie , à la lumière de mes jours , à ma source de bonheur, à celle qui m'a arrosé de tendresse et d'amour , celle qui n'a jamais cessé de formuler des prières à mon égard , et celle qui m'a encouragé et épaulé durant ces années d'études . Ma très douce maman, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles . Quoi que je fasse ou je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit et aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi . Tout ce que j'espère c'est de t'avoir rendu fière de moi aujourd'hui . Que dieu le tout puissant te comble de santé, de bonheur et te procure une longue vie . Je t'aime maman



A mon très cher Papa :

À mon repère dans la vie , à mon exemple éternel , à mon meilleur complice , à ma source d'inspiration , à l'homme qui a souffert sans me laisser souffrir , à celui qui s'est toujours dévoué et sacrifié pour sa famille , celui qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse , et celui qui m'a appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, et ta compréhension . Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance envers toi. A toi je dédie ce travail en gage de mon affection et de mon respect les plus profonds. Que dieu le tout puissant te comble de santé, de bonheur et te procure une longue vie . Je t'aime papa.



A mon cher grand frère Sami :

À tous les moments d'enfance passés avec toi Simsima , en témoignage de l'attachement et de l'estime que je te porte. Je te remercie d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir réconforté et encouragé quand j'en avais besoin . Malgré la distance, tu es toujours dans mon cœur . Je te souhaite tout le bonheur du monde dans ta vie personnelle et professionnelle. Que dieu te protège et te bénisse.

A ma chère nounou Madiha :

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et ma gratitude, ta patience m'inspire et ta gentillesse est sans égal. Je te remercie infiniment de t'être tellement bien occupé de moi depuis mon enfance et de m'avoir aider à grandir. Puisse Dieu te garder, et t'aider à réaliser à ton tour tes vœux les plus chers.



À ma grand mère maternelle :

À ma très adorée grand mère qui a toujours rêvé de faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Les mots ne peuvent exprimer l'ampleur et la profondeur de mes sentiments pour toi . Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Que Dieu tout puissant te préserve santé et longue vie.

À mes chers tantes et oncles :

À une famille au sein de laquelle je me suis toujours senti chez moi et qui m'ont toujours soutenu dans mes études. J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mon profond amour, de ma vive reconnaissance , et de mes vœux de santé et de bonheur.



À mes chers cousins et cousines :

Votre amour, votre dévouement et votre soutien ont été une grande source de motivation pour moi. Qu 'il me soit permis de vous exprimer à travers ce travail, mon affection et mon fidèle attachement .

À mes meilleurs amis Jine sage, Hrra Ouiam, Qamar Zaza, Jeddi Hajar, MAO, Anass Adil :

Je ne peux trouver les bons mots pour vous exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni , de l'amour que vous m'offrez , de votre bonté exceptionnelle et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.



À la mémoire de mes défunts grands parents :

*Que vous reposiez dans le paradis du seigneur, et que ce travail
soit une prière pour votre âme.*

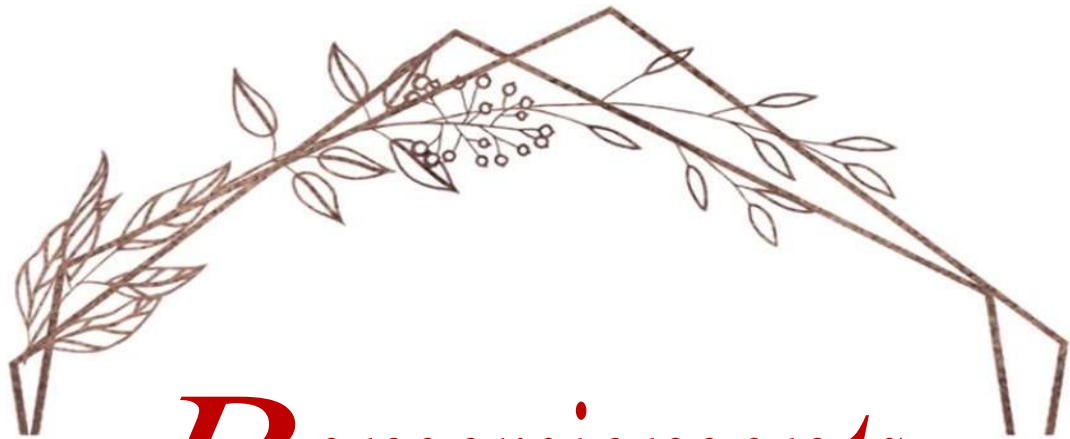
À la mémoire de mon oncle Majid :

*Que Dieu t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son
paradis.*

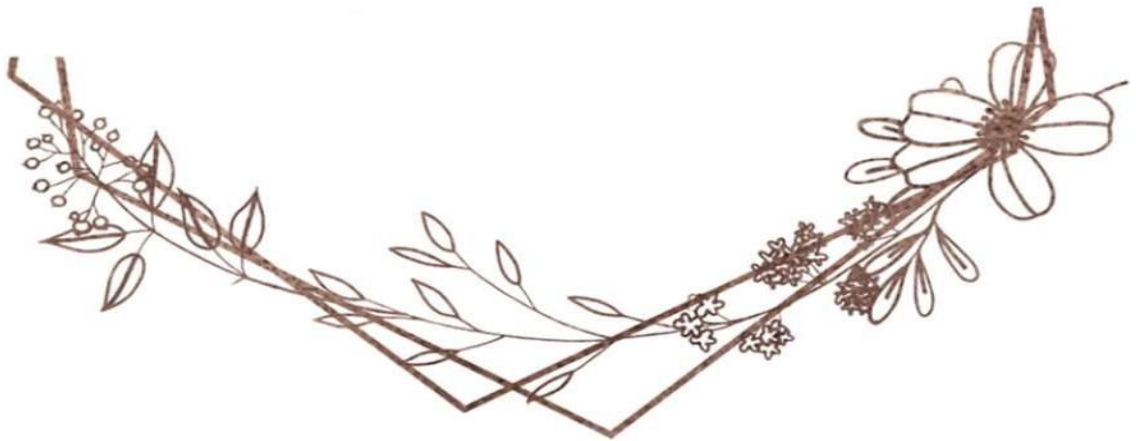
*À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du
cœur...À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai
omis de citer...*

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail....*





Remerciements



*A notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur RAHALI Younes,
Vice-doyen et Professeur de Pharmacie Galénique*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence du jury de notre thèse malgré vos multiples responsabilités. Qu'il me soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes mon admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que vos hautes qualités morales, humaines et professionnelle . Je tiens également à vous exprimer mes plus vifs remerciements pour m'avoir accordé le privilège d'effectuer un stage dans votre service et d'avoir bénéficier de la richesse de votre enseignement. Je vous prie, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.



*A notre maître et Directeur de thèse,
Monsieur le Professeur LMIMOUNI Badre Eddine,
Professeur de Parasitologie, Chef du Service de Parasitologie –
Mycologie à l'HMIMV :*

Je tiens tout d'abord à vous exprimer ma plus vive reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Je souhaite également vous remercier sincèrement pour votre patience, votre disponibilité, votre soutien permanent, vos précieux conseils et vos encouragements inlassables. Au-delà de tous les mots de remerciements, je voudrais louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité.

La gentillesse et la bienveillance avec lesquelles vous avez guidé mes pas dans ce travail ont suscité ma bonne volonté de donner de mon mieux. Vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants ont toujours suscité notre grande estime et font de vous le meilleur modèle à suivre. Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude tout en vous témoignant mon respect.



*À notre Maître et juge de thèse
Madame KABBAJ Hakima
Professeur de microbiologie :*

*C'est pour nous un honneur et un privilège de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse. Nous vous sommes très
reconnaissants de la spontanéité et de
L'amabilité avec lesquelles vous avez accepté d'évaluer notre
travail. Veuillez trouver ici, le témoignage de mes sentiments
respectueux et de ma grande admiration pour
vos précieuses qualités humaines et professionnelles.*



*À notre Maître et juge de thèse,
Madame NAOUI Hafida
Professeur agrégé de Parasitologie – Mycologie*

*Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand
honneur.*

*Nous vous portons cher maître une grande considération tant
pour votre culture scientifique, votre compétence ainsi que pour
vos qualités humaines.*

*Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de notre
vive reconnaissance et notre profond respect.*



*À notre Maître et juge de thèse
Monsieur MEIOUET Mohamed
Professeur de Droit Pharmaceutique*

Je vous remercie vivement, cher maître, de l'honneur que vous me faites en siégeant parmi notre jury de thèse. Durant nos années d'étude, nous avons eu la chance de vous avoir comme enseignant, permettez-moi de vous témoigner mon respect et mon estime les plus sincères. Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de mes sentiments les plus distingués.



LISTE DES ABREVIATIONS

TMF : transplantation du microbiote fécal

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARNr : Acide Ribonucléique Ribosomique

NGS : séquençage de nouvelle génération

q PCR : réaction en chaîne par polymérase quantitative en temps réel

DGGE : électrophorèse sur gel en gradient dénaturant

T- RFLP : polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux

FISH : hybridation in situ par Fluorescence

Ig : immunoglobulines

HMO : oligosaccharides du lait humain

GOS : galactooligosaccharide

MZ : monozygotes

LTQ : loci de traits quantitatifs

HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

AGCC : acide gras à chaîne courte

CO₂ : dioxyde de carbone

GABA : acide γ -amino butyrique

GF : germe free

CE : cellules entérochromaffines

IMC : indice de masse corporelle

FXR : farnesoid-X-receptor

TGR5 : Récepteur membranaire Takeda 5 couplé aux protéines G

TMAO : N-oxyde de triméthylamine

GALT : Tissu lymphoïde associé à l'intestin

TLR : Toll-like receptors

PRR : Récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires
MAMP : Motif moléculaire associé aux microbes
LPS : Lipopolysaccharide
GPR109A : récepteur couplé aux protéines G 109 A
HCAR2 : récepteur d'acide hydroxycarboxylique 2
LT : lymphocytes T
HDAC : histones désacétylases
Th : lymphocyte T helper
ATP : adénosine triphosphate
EC : entérocytes
GC : cellules en gobelets ou caliciformes
APC : cellules présentatrices d'antigènes
Treg : cellules régulatrices T
SNE : le système nerveux entérique
CU : colite ulcéreuse
ICD : infection à *Clostridium difficile*
FDA : Food and Drug Administration
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
SRAS-CoV-2 : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2
RT-PCR : Reverse transcriptase Polymerase chain reaction
EIA : Enzyme Immunoassay
NFS : numération formule sanguine
CRP : C-reactive protein
VS : vitesse de sédimentation
Ph. Eur : pharmacopée européenne
TET : tubage entérale transendoscopique
PEG : gastrostomie endoscopique percutanée
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

BPF : bonnes pratiques de fabrication

DT2 : diabète de type 2

MCV : maladie cardiovasculaire

OMS : Organisation mondiale de la santé

EGIR : Groupe européen pour l'étude de la résistance à l'insuline

NCEP ATP III:National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III

AACE : American Association of Clinical Endocrinologists

FID : Fédération internationale du diabète

TG : triglycérides

HDL-C : high density lipoprotéine –cholestérol

LDL-C : low density lipoprotéine –cholestérol

IFG : glycémie à jeun altérée

IGT : 32intolérance au glucose

MNT : maladies non transmissibles

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

MARE : Metabolic syndrome and Artery Research

GWAS : études d'association génomique

FTO : fat mass and obesity-associated

AGL : acides gras libres AGL

TNF α : facteur de nécrose tumorale alpha

IL-6 : interleukine-6

PAI-1 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1

Acrp30 : adipocyte complement-related protein of 30 kDa

apM1 : adipose most abundant gene transcript 1

PI3K : phosphoinositide 3-kinase

MAPK : la protéine kinase activée par des agents mitogènes

GLUT4 : transporteur de glucose 4

ET-1 : endothéline-1

Apo : apolipoprotéine
VLDL : very low density lipoprotein
LCAT : lécithine-cholestérol-acyl-transférase
PLTP : protéine plasmatique de transfert de phospholipides
SRA : système rénine-angiotensine
AT : angiotensine
NO : monoxyde d'azote
FT : facteur tissulaire
ZNF259 : Zinc Finger Protein 259
APOA5 : apolipoprotéine A–V
LPL : lipoprotéine lipase
CETP : cholesterol ester transfer protein
GC : glucocorticoïdes
AMPK : adénosine monophosphate kinase
ADP : adénosine diphosphate
HMG-CoA : Hydroxyméthylglutaryl-CoA
PPAR α : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha
RXR : le récepteur X aux rétinoïdes
PPRE : Peroxisome Proliferator-activated Receptor Response Element.
SAB : séquestrants d'acides biliaires
IAC : inhibiteurs de l'absorption du cholestérol
IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
mGPD : isoforme mitochondriale de la glycérophosphate déshydrogénase
G3P : glycérophosphate
DHAP : dihydroxyacétone phosphate
DFG : Débit de filtration glomérulaire
GLP-1 : Glucagon-like peptide 1

DPP-4 : Dipeptidyl peptidase-4

SGLT2 : cotransporteur sodium-glucose de type 2

NAFLD : stéatose hépatique non alcoolique

NASH : stéatohépatite non alcoolique

HbA1c : hémoglobine glyquée

**LISTE DES
ILLUSTRATIONS**

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Hôte & microbiote - un superorganisme	6
Figure 2: Le microbiome humain est conceptualisé comme une communauté écologique dynamique. Les relations entre tous les composants de l'écosystème conduisent à un état d'équilibre nécessaire au maintien de l'état de santé de l'hôte.....	7
Figure 3: La composition du terme microbiome contenant à la fois le microbiote (communauté de micro-organismes) et leur "champ d'activité" (éléments structuraux, métabolites , molécules signal, et les conditions environnementales).....	8
Figure 4: Répartition de la quantité de bactéries le long du tractus digestif.....	10
Figure 5: Les techniques d'analyse du microbiote intestinal et de ses fonctions	17
Figure 6: Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries composant le microbiote intestinal	19
Figure 7: Les voies de colonisation des microbiomes maternels vers l'enfant	24
Figure 8: une représentation schématique montrant une liste de facteurs contribuent au développement de la composition du microbiote intestinal.....	27
Figure 9: Les effets de différents antibiotiques sur le microbiote intestinal, en fonction de leurs classes.....	29
Figure 10: Les effets des différents constituants de la fumée de cigarette sur le microbiote intestinal.....	35
Figure 11: Exemples de métabolites ayant des effets potentiels sur la santé de l'hôte et produites par le microbiote intestinal	41
Figure 12: L'influence du microbiote intestinal sur l'intégrité de la barrière entérale et le système immunitaire par la production de plusieurs métabolites	50
Figure 13: Chronologie des éléments clés qui ont contribué au développement et à la recherche sur le TMF	55
Figure 14: Schéma des étapes du traitement des selles fraîches.....	63

Figure 15: Protocole de préparation du matériel fécal congelé	65
Figure 16: La composition du substitut de selles (RePOOPulate).....	70
Figure 17: Séquençage thérapeutique pour le traitement des infections récidivantes à Clostridium difficile par la TMF.....	73
Figure 18: Introduction dans le canal du coloscope d'une seringue préremplie de la préparation fécal pour une transplantation dans le tractus gastro-intestinal inférieur...	76
Figure 19: Coloscopie : Placement du coloscope dans le cæcum.....	77
Figure 20: Déroulement d'une coloscopie.....	78
Figure 21: Poche à lavement pour la TMF	80
Figure 22: Procédure d'un TET du colon	83
Figure 23: Réalisation d'une TMF par TET du colon	84
Figure 24: Déroulement d'une gastroscopie : introduction du gastroscope par la bouche dans l'estomac puis le duodénum.....	88
Figure 25: Transillumination pariétale	90
Figure 26: introduction du trocart	90
Figure 27: Récupération du fil guide avec une pince	91
Figure 28: Fil guide noué à l'extrémité abdominale de la gastrostomie	91
Figure 29: Traction "Pull" de l'extrémité abdominale du fil guide	91
Figure 30: Collerette interne de la gastrostomie butant sur la paroi gastrique	91
Figure 31: Mécanisme sous-jacents au succès du traitement de l'ICD récidivante par la TMF : restauration de la diversité microbienne.....	93
Figure 32: La stratégie « Step up »	95
Figure 33: Résumé des effets indésirables liés à la TMF signalés dans la littérature médicale mondiale de langue anglaise et dans les publications chinoises entre 2000 et 2020.....	98
Figure 34: Physiopathologie du syndrome métabolique	110
Figure 35: Les techniques de chirurgie bariatrique.	136

LISTES DES TABLEAUX :

Tableau 1: Les techniques d'analyse du microbiome intestinal	13
Tableau 2: Effet du régime alimentaire sur la composition du microbiote intestinal	32
Tableau 3: Les types de polyphénols alimentaires présents dans divers aliments et les micro-organismes responsables de leur dégradation.	45
Tableau 4: Critères d'exclusion suggérés pour les donneurs potentiels de selles	59
Tableau 5: Suggestions de Tests de laboratoire pour les donneurs potentiels de selles	60
Tableau 6: Les définitions du syndrome métabolique	102
Tableau 7: Valeurs spécifiques à chaque ethnie pour le tour de taille selon la Fédération internationale du diabète (FID)	103
Tableau 8: La définition de la FID du syndrome métabolique chez les enfants et les adolescents	104
Tableau 9: Les composés naturels possédant un effet sur le syndrome métabolique	127



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE 1 : MICROBIOTE INTESTINAL	4
A- QUELQUES DEFINITIONS	5
1- Notion de microbiote	5
2- Notion de microbiome	8
3- Notion de métagenome	9
4- Microbiote intestinal	9
B- COMPOSANTS DU MICROBIOTE INTESTINAL	11
1- Techniques d'analyse de la composition du microbiote intestinal	11
2- Micro-organismes composant le microbiote intestinal	18
3- Régulation de la composition du microbiote intestinal	22
3-1-Origine et développement du microbiote intestinal	22
3-2-Facteurs influençant le microbiote intestinal	27
C- FONCTIONS DU MICROBIOTE	37
1- Fonctions métaboliques et nutritionnelles	37
2- Fonctions protectrices et immunologiques	47
3- Axe microbiote intestinal-cerveau	51
PARTIE 2 : LA TRANSPLANTATION DU MICROBIOTE FECAL (TMF) CHEZ	
L'HOMME	52
A- DEFINITION DE LA TMF	53
B- HISTOIRE DE LA TMF	53
C- REGLEMENTATION	56
D- ASPECT PHARMACOTECHNIQUE DE LA TRANSPLANTATION FECAL :	
57	
1- Sélection des donneurs	57
2- Collecte , traitement et stockage du matériel fécal	61
3- Préparation du receveur	72

3-1 Arrêt des antibiotiques	72
3-2 Lavage intestinal	72
3-3 Prémédication	73
4- Voies d'administration de la TMF	75
4-1-Administration du matériel fécal par le tube digestif inférieur.....	75
4-2-TMF par le tube digestif supérieur	84
E- SUIVI DE LA TMF : EFFICACITE ET COMPLICATIONS.....	92
1- Efficacité de la TMF.....	92
1-1-Infection à Clostridium difficile (ICD).....	92
1-2-Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	94
1-3-Autres indications potentiels.....	95
2- Complications de la TMF	96
2-1-Suivi à court terme.....	96
2-2-Suivi à long terme	97
PARTIE III : INTERET DE LA TMF DANS LE SYNDROME METABOLIQUE.....	99
A- DEFINITION DU SYNDROME METABOLIQUE	100
B- CONTEXTE HISTORIQUE DU SYNDROME METABOLIQUE.....	104
C- EPIDEMIOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE.....	106
1- Prévalence du syndrome métabolique selon l'âge et le sexe	106
2- Prévalence selon le lieu de résidence	107
3- Prévalence du syndrome métabolique selon le profil génétique	108
4- Prévalence selon d'autres facteurs	109
D- PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE.....	109
1- Obésité.....	110
1-1-Acides gras libres.....	111
1-2-Facteur de nécrose tissulaire (TNF α).....	112
1-3-Protéine C réactive (CRP)	112
1-4-Interleukine-6 (IL-6).....	113
1-5-Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1).....	113

1-6-Adiponectine.....	114
1-7.Leptine	114
2- Résistance à l'insuline	115
3- Dyslipidémie	116
4- Hypertension artérielle	118
5- Dysfonctionnement endothéliale.....	118
6- Etat d'hypercoagulabilité	120
7- Prédisposition génétique.....	121
8- Stress chronique et l'action des glucocorticoïdes (GC)	121
9- Régime alimentaire.....	122
E- PRISE EN CHARGE DU SYNDROME METABOLIQUE	125
1- Mesures hygiéno-diététiques.....	126
2- Pharmacothérapie	128
2-1-Le traitement de la résistance à l'insuline et de l'hyperglycémie.....	128
2-2-Traitement de la dyslipidémie	131
2-3-Le traitement de l'hypertension	133
3-3 Traitement de l'état d'hypercoagulabilité.....	134
3-4 Traitement de l'état inflammatoire	
3- Chirurgie bariatrique	135
F- TRANSPLANTATION DU MICROBIOTE FECAL : NOUVELLE APPROCHE DE PRISE EN CHARGE DU SYNDROME METABOLIQUE.....	136
1- Relation entre le microbiote intestinal et le syndrome métabolique	136
1.1-Études expérimentales sur des modèles animaux	137
1.2-Études cliniques et observations sur des sujets humains	139
2- Explication du lien entre le microbiote intestinal et le syndrome métabolique	141
2-1-Le microbiote intestinal et l'état inflammatoire	142
2-2-Le microbiote intestinal et l'obésité.....	143
2-3-Le microbiote intestinal et la résistance à l'insuline.....	143
2-4-Le microbiote intestinal et la dyslipidémie.....	144
2-5-Le microbiote intestinal et l'hypertension	145

3- Perspectives d'avenir : La TMF comme thérapie	145
3-1-Expériences menées pour prouver l'efficacité de la TMF sur le syndrome métabolique	145
3-2-Les limites actuelles de la TMF chez l'Homme dans le cadre du syndrome métabolique	147
CONCLUSION.....	149
RESUME.....	152
BIBLIOGRAPHIE	156



Au cours des cinquante dernières années, la prévalence du syndrome métabolique a augmenté de façon spectaculaire. Le syndrome métabolique est défini comme étant une accumulation de plusieurs troubles tels que l'obésité, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'hypertension, qui augmentent le risque pour un individu de développer une maladie cardiovasculaire, et un diabète sucré. Collectivement, ces maladies font peser une charge excessive sur les coûts des soins de santé et entraînent une morbidité et une mortalité importantes. Si ces maladies sont liées à la génétique humaine et aux changements de mode de vie, il est désormais reconnu que le microbiome intestinal humain, ou les micro-organismes vivant dans l'intestin et leurs génomes collectifs, joue un rôle émergent dans la santé et les maladies métaboliques. Des billions d'organismes divers, dont des bactéries, des champignons, des archées et des virus, ont évolué ensemble pour vivre dans l'intestin humain. Ces organismes commensaux constituent le microbiote intestinal et contiennent plus de cent fois le nombre de gènes de leur hôte. Le récent essor scientifique dans le domaine du microbiote intestinal a fermement établi son rôle dans la médecine clinique contemporaine. En effet, plusieurs études scientifiques récentes ont pu montrer que la transplantation de microbiote fécal (TMF) pourrait constituer une option thérapeutique prometteuse pour diverses maladies, tout en prouvant qu'il existe bel et bien une interaction entre l'hôte humain et ces communautés microbiennes résidentes. Toutefois il faut reconnaître que l'histoire des perfusions fécales en médecine est beaucoup plus ancienne et date du IV^e siècle, en Chine, où les matières fécales humaines étaient utilisées sous forme de « soupe jaune » dans le but de traiter les patients souffrant de diarrhée sévère ou bien dans le cas d'une intoxication alimentaire. Les recherches actuelles se concentrent principalement sur les infections à *Clostridium difficile*, mais d'autres domaines suscitent un intérêt croissant, comme celui du syndrome métabolique.

L'objectif de ce travail est, à travers une revue de la littérature, d'évaluer l'efficacité de la transplantation fécale en tant qu'éventualité thérapeutique pour la prise en charge du syndrome métabolique et d'identifier les orientations

prometteuses de cette thérapie, ainsi que les questions concernant la technique elle-même

.

Cette thèse bibliographique s'articule autour de trois chapitres, commençant par une définition du microbiote intestinale, de sa composition et de ses fonctions . Ensuite, on focalisera sur la technique de transplantation du microbiote fécal chez l'homme puis on analysera l'intérêt de cette dernière dans le syndrome métabolique.

A decorative rectangular frame with ornate floral and leaf motifs at the corners. The text is centered within the frame.

PARTIE 1 :
MICROBIOTE INTESTINAL

A- QUELQUES DEFINITIONS :

1- Notion de microbiote :

Le corps humain abrite et cohabite avec de nombreux microorganismes non pathogènes dits commensaux comprenant principalement des bactéries, mais on y trouve aussi des virus, des parasites, et des champignons. Ces micro-organismes, anciennement appelé « Flore », sont aujourd'hui regroupé sous le terme de « microbiote » et ils sont connus pour établir des relations trophiques complexes entre eux et avec leur hôte humain participant par conséquent à de nombreuses fonctions biologiques. Notre organisme est composé de nombreux microbiotes qui résident à différents endroits, notamment au niveau de la peau, du vagin, de la bouche, et de l'intestin. Ces populations bactériennes compte environ 75 000 et 200 000 milliards d'organismes individuels, alors que l'intégralité de notre corps est constitué d'environ 50 000 à 100 000 milliards de cellules corporelles [1]. Cette richesse montre que le corps humain est en fait un « superorganisme », un ensemble de cellules, de gènes humains et microbiens, et donc de traits mixtes humains et microbiens.

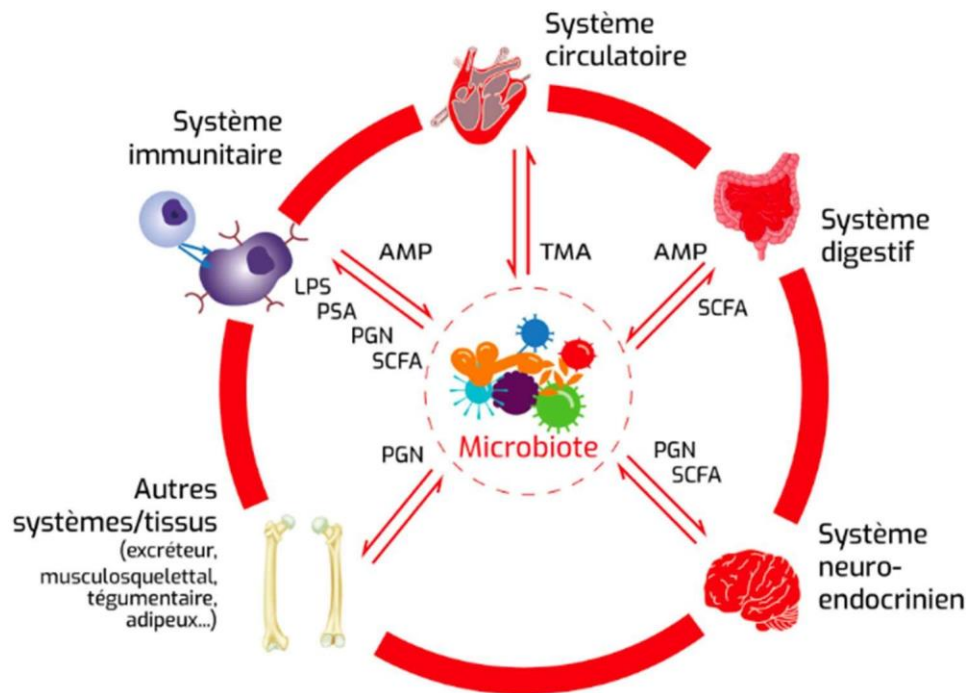


Figure 1: Hôte & microbiote - un superorganisme. [2]

(Les acronymes AMP, LPS, PGN, SCFA, TMA désignent des métabolites, c'est-à-dire des produits intermédiaires qui se forment dans l'organisme au cours d'un processus métabolique).

De plus, en raison de l'abondance des microhabitats dans le corps humain et du grand nombre d'interactions entre les différentes espèces avec l'hôte et l'environnement extérieur, le microbiote peut également être conceptualisé comme étant une communauté écologique dynamique. En effet, chaque communauté microbienne présente dans le corps humain possède sa propre structure, qui dépend de l'environnement exact où elle est localisée. De nombreux processus corporels essentiels nécessitent la présence de divers micro-organismes, car ils fournissent à l'hôte des nutriments essentiels, métabolisent des composés non digestibles et nous

défendent contre la colonisation par des pathogènes opportunistes, tout en possédant des propriétés immunomodulatrices . Comme dans tous les écosystèmes, il existe un équilibre entre le corps humain et le microbiote. Cependant, cet équilibre dynamique peut être altéré à tout moment par des facteurs environnementaux et des interférences externes, comme l'utilisation d'antibiotiques. Ces altérations entraînent fréquemment des déséquilibres microbiens dans notre corps, un phénomène également appelé dysbiose.

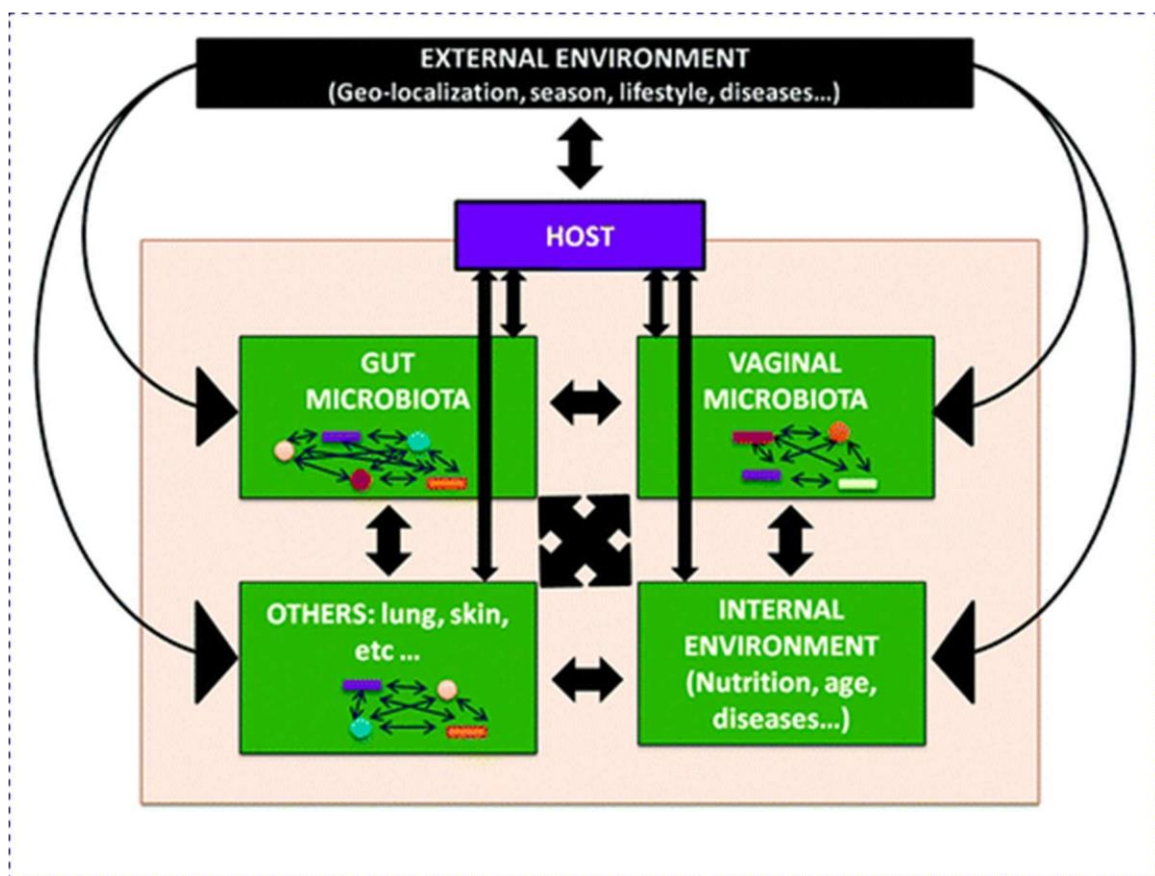


Figure 2: Le microbiome humain est conceptualisé comme une communauté écologique dynamique. Les relations entre tous les composants de l'écosystème conduisent à un état d'équilibre nécessaire au maintien de l'état de santé de l'hôte [3].

2- Notion de microbiome :

Les micro-organismes constituant le microbiote vivent en équilibre avec le corps humain, et interagissent avec leur hôte et leur environnement par le moyen de leur génome. Ceci va établir un certain écosystème qu'on désigne sous le terme de microbiome. Souvent confondu avec le terme microbiote, le microbiome a été défini pour la première fois par Joshua Lederberg en 2001 et est parfois considéré comme notre deuxième génome [3]. En effet si le microbiote désigne l'assemblage de micro-organismes vivants dans un environnement déterminé, le terme "microbiome", comprend non seulement la communauté des micro-organismes, mais aussi leur "champ d'activité". Ce dernier comprend l'ensemble des molécules produites par les microorganismes, y compris leurs éléments structurels (acides nucléiques, protéines, lipides, polysaccharides), leurs métabolites (molécules de signalisation, toxines, molécules organiques et inorganiques), ainsi que les molécules produites par les hôtes coexistant et structurées par les conditions environnementales avoisinantes [4].

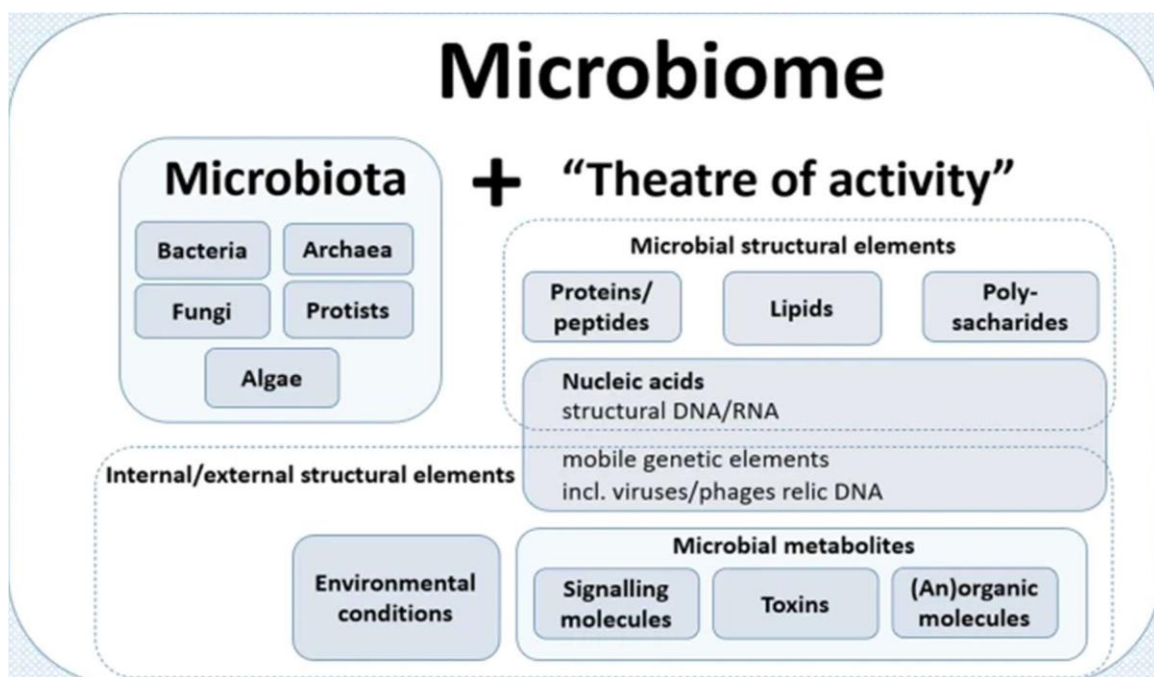


Figure 3: la composition du terme microbiome contenant à la fois le microbiote (communauté de micro-organismes) et leur "champ d'activité" (éléments structuraux, métabolites, molécules signal, et les conditions environnementales) [4].

3- Notion de métagenome :

Le métagenome représente l'intégralité du matériel génétique, à savoir le génome humain associé au microbiome. Le domaine de la métagénomique est centré sur l'analyse génétique directe de génomes microbiens isolés dans divers environnements. La connaissance du métagenome a été considérablement améliorée grâce aux techniques moléculaires de séquençage massif, en particulier la version de deuxième génération, également appelée séquençage de nouvelle génération (NGS) représentant ainsi une véritable révolution dans l'obtention des meilleures informations[5].

4- Microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal est considéré comme étant le plus dense et le plus complexe des microbiotes humains. Le nombre de micro-organismes habitant le tractus gastro-intestinal a été estimé à plus de 10^{14} , ce qui représente 10 fois plus que le nombre de cellules humaines et plus de 100 fois la quantité de contenu génomique (microbiome) que le génome humain. Cependant, une estimation suggère que le rapport entre les cellules humaines et les cellules bactériennes est en fait plus proche de 1:1[6]. Ces micro-organismes qui composent le microbiote intestinal sont présents tout au long du tube digestif, mais leur abondance varie en fonction des régions anatomiques. En effet, chaque zone présente des différences en termes de physiologie, de pH, de saturation en oxygène, de vitesse de transit (rapide de la bouche au cæcum, plus lent par la suite), et de sécrétions de l'hôte. De ce fait, en raison de la présence d'acides gastriques dans l'estomac, elle est considérée comme la partie du tube digestif qui héberge le moins de micro-organismes. L'intestin grêle, quant à lui, constitue un environnement défavorable pour les colonisateurs microbiens étant donné les temps de transit assez rapides (3-5 h) et les fortes concentrations de bile. En revanche, le gros intestin, qui se caractérise par des débits lents et un pH neutre à légèrement acide, est un environnement propice aux colonisateurs microbiens, abritant de loin la plus grande communauté microbienne (dominée par des bactéries anaérobies obligatoires)[7]. Ces populations se localisent entre la lumière du tube digestif et le

biofilm protecteur formé par le mucus présent a la surface de l'épithélium intestinal .

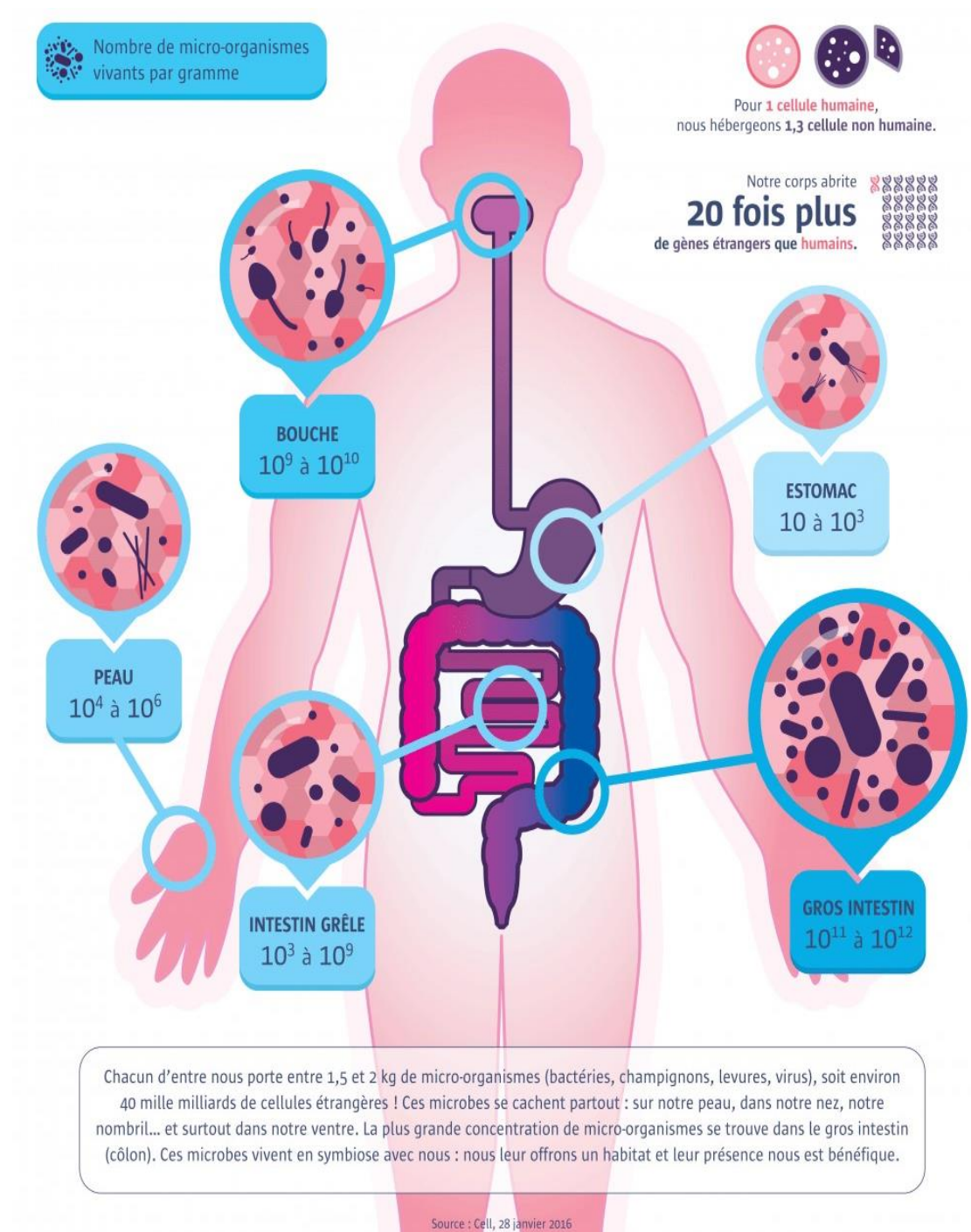


Figure 4: Répartition de la quantité de bactéries le long du tractus digestif[8] .

Le microbiote intestinal offre de nombreux avantages à l'hôte, par le biais d'une série de fonctions physiologiques. En effet, ces micro-organismes présents dans notre organisme ont une influence considérable sur le métabolisme, le développement et la fonction immunitaires, la protection contre la colonisation pathogène en tant que système immunitaire régulateur via la modulation de la fonction de libération des hormones gastro-intestinales, et la régulation du comportement cérébral en termes de signalisation neuronale [9]. Cependant, il est possible que ces mécanismes soient perturbés par une composition microbienne altérée. Avec le développement de méthodes de plus en plus sophistiquées pour profiler et caractériser des écosystèmes complexes, le rôle du microbiote dans un grand nombre de maladies intestinales et extra-intestinales est devenu de plus en plus évident.

B- COMPOSANTS DU MICROBIOTE INTESTINAL :

L'homme abrite un microbiote intestinal complexe dont la composition varie selon les régions du tractus gastro-intestinal. On pense que les changements physiologiques dans différentes zones de l'intestin grêle et du côlon, y compris les gradients chimiques et nutritionnels et l'activité immunitaire de l'hôte, affectent la composition des communautés bactériennes. Comme il existe de nombreuses associations entre le microbiote intestinal et la santé humaine, il est particulièrement important d'analyser la composition de ce microbiote ainsi que la relation entre les modifications qui peuvent y survenir et l'apparition, la progression et le pronostic des maladies [10].

1- Techniques d'analyse de la composition du microbiote intestinal :

Historiquement les études du microbiote intestinal dépendaient largement des techniques de culture. Cependant, le souci qui se présente avec cette méthode est que de nombreux micro-organismes ne se prêtent pas à la culture et ne peuvent donc pas être identifiés. Ceci rend difficile le classement des membres du microbiote et la compréhension du fonctionnement des communautés. Ces dernières années, plusieurs techniques non basées sur la culture ont été développées, ce qui a pu faciliter l'analyse

compréhension du fonctionnement des communautés. Ces dernières années , plusieurs techniques non basées sur la culture ont été développées, ce qui a pu faciliter l'analyse d'un grand nombre de micro-organismes dans différents environnements et sites du corps humain y compris l'intestin **[11]**. Ces méthodes sont basées le plus souvent sur le ciblage du gène de l'ARN ribosomal 16S (ARNr 16 S) présent dans toutes les bactéries et les archées et contient neuf régions hautement variables (V1-V9) qui peuvent servir d'empreintes digitales pour des espèces permettant de les distinguer facilement . Parmi les techniques d'analyse classiques, citons la réaction en chaîne par polymérase quantitative en temps réel (q PCR), l'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE), le polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux (T-RFLP), l'hybridation in situ par Fluorescence (FISH), le séquençage du gène de l'ARNr 16S basé sur le clonage, le séquençage direct des amplicons d'ARNr 16S **[12]** . (Tableau1)

Tableau 1: Les techniques d'analyse du microbiome intestinal.

Technique	Principe	Avantages	Inconvénients
Culture	Culture des bactéries sélectionnées sur des milieux sélectifs.	Méthode peu coûteuse et semi-quantitative	Une petite partie du microbiote intestinal a été cultivée jusqu'à présent, technique qui demande beaucoup de travail.
La réaction en chaîne par polymérase quantitative en temps réel (q PCR)	Amplification du gène de l'ARNr 16S en utilisant des amorces universelles ciblant des régions spécifiques. Le mélange réactionnel comprend un composé qui devient fluorescent lorsqu'il se lie à l'ADN double brin et dont l'émission est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés pendant la réaction de PCR.	Caractérisation phylogénétique rapide, méthode quantitative.	Biais de la PCR, incapacité de caractériser les espèces inconnues
L'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE)	Séparation sur gel des amplicons d'ARNr 16S à l'aide d'un dénaturant/température. la DGGE produit un motif en bandes qui est indicatif du nombre d'espèces microbiennes présentes dans l'échantillon (possibilité d'identification ultérieure des espèces) .	Semi-quantitatif, rapide , les bandes peuvent être utilisées pour une analyse plus approfondie	Biais PCR, pas de caractérisation phylogénétique
Le polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux (T- RFLP)	Des amorces marquées par fluorescence sont utilisés pour amplifier et quantifier le gène de l'ARNr 16S , puis des enzymes de restriction sont appliquées pour digérer l'amplicon . Les fragments de restriction sont ensuite séparés selon leur taille par électrophorèse sur gel. Seuls les fragments terminaux (c'est-à-dire les extrémités marquées de l'amplicon) peuvent être mesurés par le séquenceur.	Méthode peu coûteuse, rapide et semi-quantitative.	Biais PCR, pas de caractérisation phylogénétique, faible résolution

L'hybridation in situ par Fluorescence (FISH)	Des sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence s'hybrident aux séquences complémentaires de l'ARNr 16S. Lorsque l'hybridation se produit, la fluorescence peut être mesurée en utilisant la cytométrie.	Pas de biais de PCR, caractérisation phylogénétique, méthode semi-quantitative	Incapacité de caractériser les espèces inconnues
Le séquençage du gène de l'ARNr 16S basé sur le clonage	Clonage d'un amplicon d'ARNr 16S de pleine longueur dans une cellule hôte (Bactérie ou levure). En se multipliant, cette dernière produit un grand nombre de copies de chaque fragment d'ADN d'origine. Après purification, l'ADN produit par clonage est séquençé par la méthode Sanger[13]	Caractérisation phylogénétique, méthode quantitative	Technique coûteuse, laborieuse, biais du clonage, biais de la PCR
Le séquençage direct des amplicons d'ARNr 16S	Large séquençage parallèle d'amplicons partiels du gène de l'ARNr 16S. Cette technique repose sur des technologies de séquençage de l'ADN capables de traiter plusieurs courts fragments d'ADN en parallèle. Également appelée séquençage de nouvelle génération (NGS). La détection des nucléotides incorporés par la polymérase est faite directement après chaque cycle d'incorporation. des analyses bioinformatiques en aval sont effectuées pour caractériser les abondances taxonomiques relatives dans les échantillons [14].	Caractérisation phylogénétique rapide, méthode quantitative, capable d'identifier des bactéries inconnues.	Technique coûteuse, laborieuse, biais de la PCR.

Bien que l'application de la méthode de l'ARNr 16S ait considérablement amélioré notre connaissance de la composition et de la diversité du microbiote intestinal, elle n'a pas permis de mettre en évidence l'association significative entre les caractéristiques microbiennes et l'apparition ou la progression des maladies. En outre, l'utilisation d'un

seul gène marqueur pour évaluer la diversité est un défi, étant donné la prévalence du transfert horizontal de gènes et la résolution limitée du gène de l'ARNr 16S entre les espèces étroitement apparentées . Les approches métagénomiques de type "whole genome shotgun" (WGS) représentent le dernier cri en matière d'analyse de la composition du microbiote intestinal. Elles ont été largement utilisées dans de nombreuses études, notamment dans le cadre du projet sur le microbiome humain (HMP) . Cette technique est capable de séquencer tous les fragments d'ADN présents dans l'échantillon plutôt que de séquencer des fragments d'ADN particuliers ce qui permet de fournir des estimations robustes de la composition et de la diversité des communautés microbiennes. Elle est réalisée par séquençage parallèle majeur de l'échantillon d'ADN mixte. Elle implique la fragmentation aléatoire de l'ADN, le séquençage des fragments d'ADN et la reconstruction des séquences qui se chevauchent pour les assembler en une séquence continue. L'avantage de cette technique est qu'elle permet de rassembler des informations sur la diversité génétique du microbiote intestinal. Les informations sur la diversité génétique et la composition du microbiote intestinal permettent d'établir des corrélations entre le microbiote intestinal et l'apparition des maladies [12]. Ainsi, la recherche basée sur la séquence de l'ARNr 16S tente de révéler "qui est là ?" dans une communauté microbienne donnée, tandis que le séquençage métagénomique shotgun peut être utilisé pour répondre à la question complémentaire "que peuvent-ils faire ?" [15]. Toutefois, les inconvénients du séquençage métagénomique shotgun sont qu'il est coûteux et que l'analyse d'une grande quantité de données nécessite des calculs intensifs et n'est pas facile à réaliser dans les laboratoires ordinaires. Une autre limite des approches métagénomiques est que les données sur le microbiome ne fournissent pas d'informations sur l'expression ou non des gènes à un moment donné. D'autres approches ont été développées pour améliorer l'étude et l'analyse du microbiote , notamment le séquençage de l'ensemble du pool d'ARN microbien d'un échantillon donné, c'est-à-dire la métatranscriptomique qui nous renseigne sur l'expression des gènes , ou bien l'analyse du contenu protéique global ou protéome, c'est-à-dire

la métaprotéomique qui permet d'avoir une représentation précise de l'activité d'un écosystème . Tout comme pour l'approche métagénomique, l'utilité de ces deux dernières technologies est limitée par le fait que de nombreux gènes ou leurs homologues (et donc leurs produits) ne sont pas caractérisés fonctionnellement. Enfin, l'évaluation des métabolites produits (microbiologiquement), c'est-à-dire la métabolomique, permettra de générer une signature globale représentant les activités microbiennes[16].

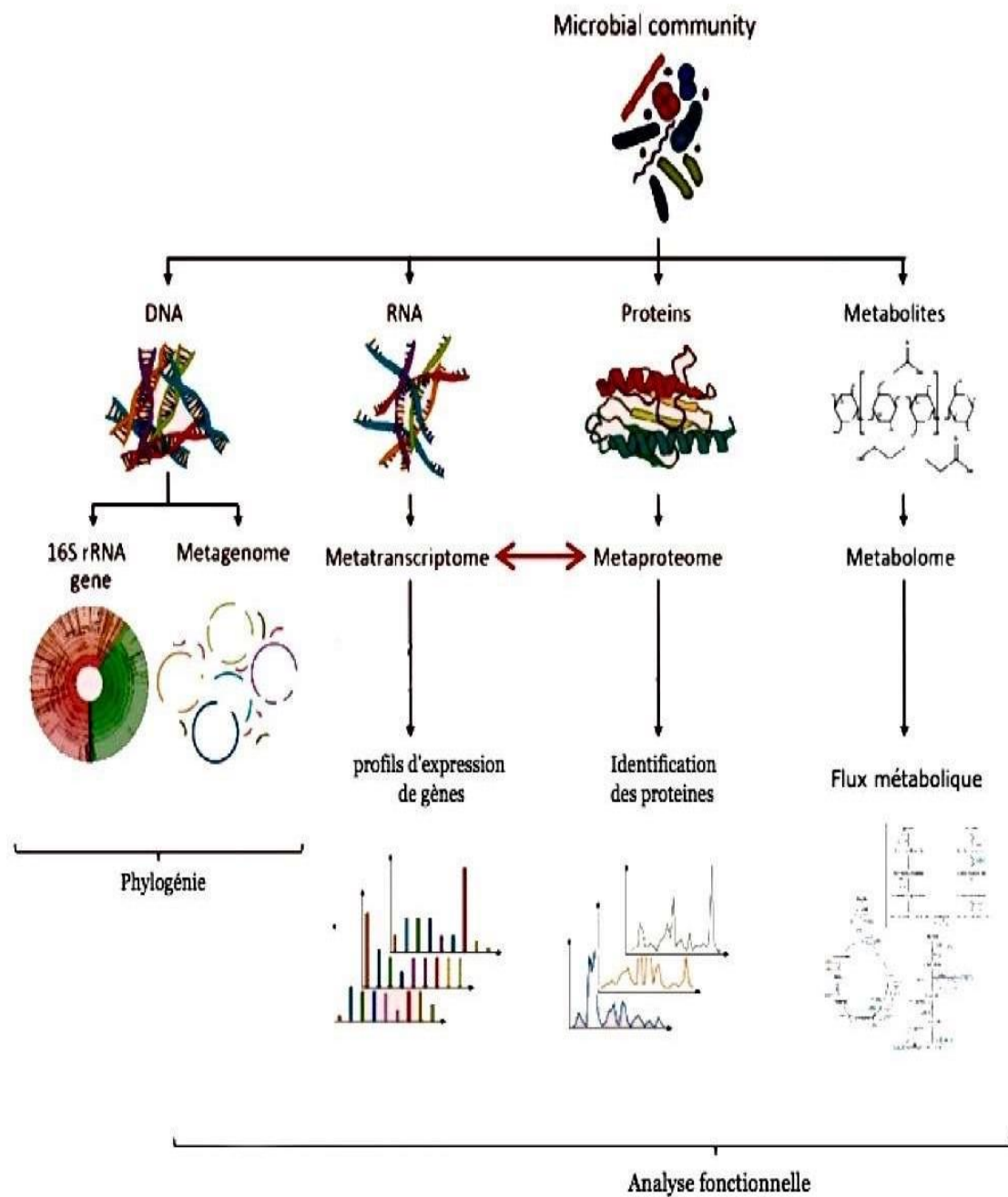


Figure 5: Les techniques d'analyse du microbiote intestinal et de ses fonctions [17].

2- Micro-organismes composant le microbiote intestinal :

Le tractus gastro-intestinal humain contient une communauté microbienne très abondante et diversifiée qui regroupe plus de 100 trillions de micro-organismes. La densité des cellules bactériennes dans le côlon a été estimée à 10^{11} à 10^{12} par millilitre, ce qui fait du côlon l'un des habitats microbiens les plus fortement peuplés sur terre. Le microbiote intestinal est constitué principalement de bactéries, toutefois on y trouve aussi d'autres micro-organismes tels que les archées, les champignons et les virus.

Les bactéries :

Sur le plan taxonomique, les bactéries sont classées en fonction des phyla, classes, ordres, familles, genres et espèces. Les deux phyla *Firmicutes* et *Bacteroidetes* représentant 90% du microbiote intestinal. Les *Bacteroidetes* se composent de genres prédominants tels que *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides* et *Alistipes*. Les membres des *Bacteroidetes* résident principalement dans l'intestin distal, où ils contribuent à fournir à l'hôte de l'énergie issue de son alimentation par la fermentation de polysaccharides. Cette opération génère des acides gras à chaîne courte qui fournissent jusqu'à 10 % des calories quotidiennes lorsque le régime alimentaire est riche en fibres [18]. Les *Firmicutes* représentent environ 70 % de la diversité des espèces dans le microbiote intestinal. Ils comprennent plus de 200 genres différents dont 95% est dominé par le *Clostridium*. Ils sont constitués également de plusieurs espèces très abondantes telles que *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* et *Eubacterium hallii* qui ont été identifiées comme les producteurs dominants de butyrate dans le côlon. Ils comprennent également des genres comme le *Lactobacillus* qui convertissent le lactate en butyrate ou en propionate et peuvent contribuer à stabiliser le microbiote intestinal en empêchant l'accumulation du lactate et en protégeant contre une acidité excessive [19]. Les autres phyla bactériens présents dans le microbiote intestinal humain sain comprennent les *Actinobacteria* (dont *Bifidobacterium spp.*), les *Protéobacteria* (dont *Escherichia coli*) et les *Verrucomicrobia* (dont *Akkermansia muciniphila*). Ces bactéries sont généralement présentes en plus petit nombre que les *Bacteroidetes* et *Firmicutes* dominants, mais

elles ont un potentiel considérable d'influence sur la santé [19].

Des exemples des bactéries qui composent le microbiote intestinal sont illustrés dans la figure (7) .

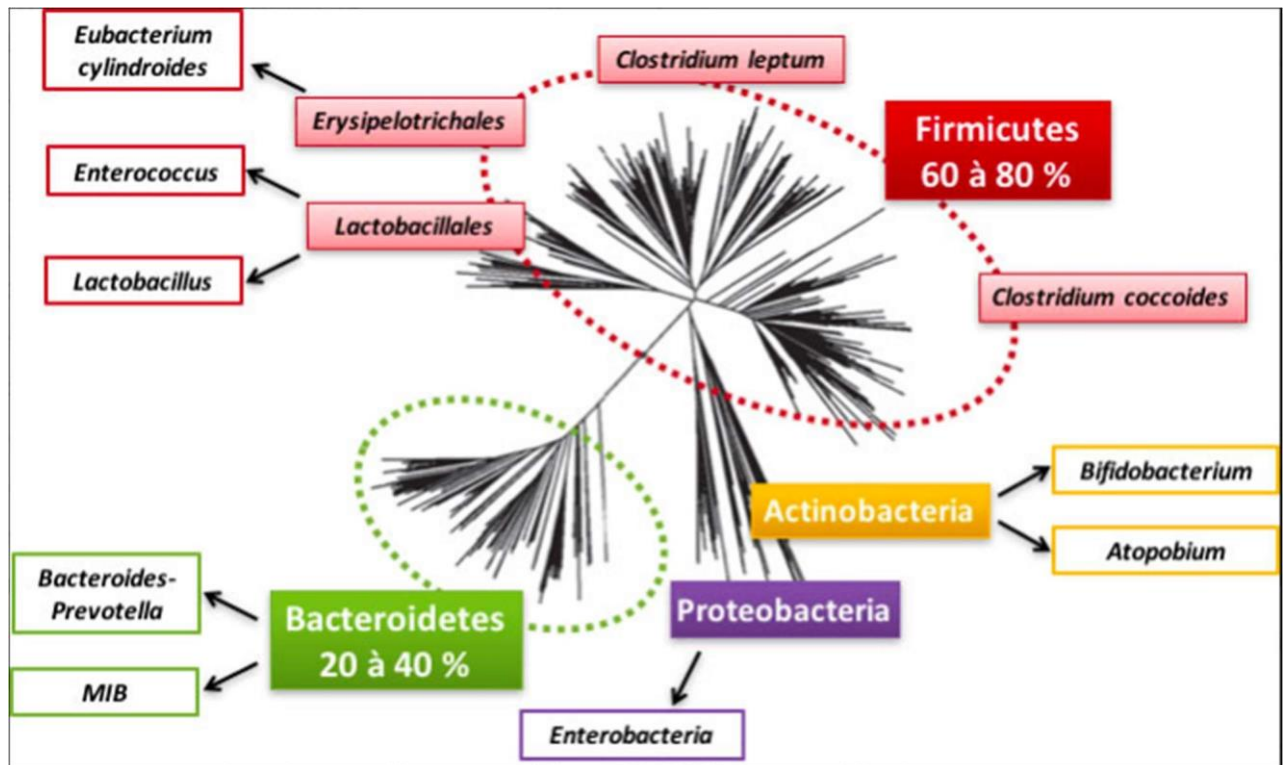


Figure 6: Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries composant le microbiote intestinal[20].

Les autres micro-organismes:

Les bactéries étant le composant le plus abondant du microbiote, la grande majorité des études menées au cours des dernières décennies se sont principalement concentrées sur la composition du microbiote bactérien et ses effets sur la santé et les maladies humaines. En revanche, la recherche sur le microbiote humain fongique (mycobiome), viral (virome) et archéal (archéome) en est encore à ses débuts. Des études récentes ont révélé que ces populations microbiennes non bactériennes sont également des communautés dynamiques, qui interagissent les unes avec les autres et jouent un rôle essentiel dans le bien-être de l'hôte.

Les champignons représentent un pourcentage relativement faible du microbiote humain, avec 10^5 à 10^6 cellules fongiques par gramme de matière fécale (contre 10^{11} cellules bactériennes par gramme)[21]. Toutefois, ils sont souvent 100 fois plus volumineux et plus complexes que les bactéries, ce qui montre qu'ils sont aussi des éléments essentiels du microbiome intestinal. Des rapports révèlent que l'intestin humain est composé de trois phyla fongiques : *Ascomycota*, *Basidiomycota* et *Zygomycota*. Les 10 genres " de base " identifiés dans la majorité des échantillons du tractus gastro-intestinal étant *Candida* (notamment *C. albicans*), *Saccharomyces* (notamment *S. cerevisiae*), *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Malassezia* (notamment *M. restricta*), *Cladosporium*, *Galactomyces*, *Debaryomyces* et *Trichosporon*. La composition du mycobiome intestinal semble être dynamique dans le temps et beaucoup plus variable que la composition des bactéries . La plupart des études considèrent les champignons comme des organismes commensaux dans l'intestin, acquis dès le début de la vie . Ce point de vue a récemment été remis en question, car les champignons ne colonisent pas systématiquement le tractus gastro-intestinal d'adultes en bonne santé, ce qui laisse entendre que les champignons identifiés dans les échantillons de selles humaines pourraient être expliqués par leur présence dans la bouche ou dans l'alimentation. En effet, le régime alimentaire est considéré comme un facteur crucial influençant la composition et la diversité du mycobiome intestinal. Par exemple, des études révèlent que l'abondance de *Candida* dans l'intestin est positivement corrélée aux régimes riches en glucides, et inversement corrélée à la consommation d'acides gras saturés , tandis que la consommation d'acides gras à chaîne courte réduit l'abondance d'*Aspergillus*. En plus , la prescription de *S.boulardii* autant que probiotique afin de prévenir la diarrhée et la colonisation intestinale par *Clostridium difficile* après une antibiothérapie est l'une des preuves que les champignons sont impliqués dans la régulation de l'homéostasie intestinale[21].

Les archées représentent un groupe à part, distinct des bactéries et des eucaryotes. Même si ces organismes sont structurellement proches des bactéries, les archées possèdent de multiples particularités plus semblables à celles des eucaryotes, telles que les mécanismes de réplication et de réparation de l'ADN, la transcription de l'ARN et les mécanismes de traduction des protéines. Le développement de méthodes indépendantes de la culture ont permis de révéler que les méthanogènes sont le groupe archéen le plus répandu parmi les entités microbiennes intestinales et que leur taux de colonisation peut varier de 25 à 95 % des selles humaines. Ces méthanogènes sont des micro-organismes qui réalisent une respiration anaérobie produisant du méthane en tant que produit final du métabolisme (méthanogenèse). Ils baissent ainsi la pression gazeuse dans le côlon en consommant du H₂ et du CO₂ pour générer du méthane. Par conséquent, les méthanogènes archéens sont susceptibles d'entrer en compétition avec les bactéries sulfato-réductrices pour le substrat H₂ dans le côlon humain. , ainsi un déséquilibre entre les méthanogènes et les bactéries sulfato-réductrices peut altérer l'homéostasie de la muqueuse intestinale et entraîner une dysbiose . L'analyse approfondie de l'archéome intestinal a révélé la prédominance dans l'intestin des espèces *Methanobrevibacter* (M.) *smithii* et *Methanosphaera* (M.) *stadtmanae*, qui font partie du phylum archéologique des Euryarchaeota. En plus de ces archées méthanogènes, des membres de l'ordre des *Desulfurococcales*, *Sulfolobales*, *Thermoproteales*, *Nitrososphaerales* et *Halobacteriales* ont également été détectés dans l'intestin humain[21].

En ce qui concerne **les virus**, ils constituent une grande partie du microbiote intestinal et suscite de plus en plus d'intérêt. Les bactériophages se sont révélés comme étant les entités virales les plus abondantes. [22]. Ils sont principalement membres des familles de virus à ADN double brin : *Myoviridae*, *Podoviridae* et *Siphoviridae* ou bien de la famille des *Microviridae* à ADN simple brin [23] . De multiples études ont rapporté une forte variation interindividuelle du virome humain. En revanche, chez un adulte en bonne santé, le virome est généralement relativement stable dans le temps . Les bactériophages infectent des hôtes procaryotes et jouent un rôle crucial dans la

composition et la diversité des communautés bactériennes, en facilitant le transfert horizontal de gènes et le renouvellement des nutriments par des cycles continus de prédation et de coévolution. Cependant, bien qu'ils soient très abondants dans l'intestin et qu'ils aient un impact considérable sur les écosystèmes microbiens, ils restent l'un des membres les moins bien compris du microbiome intestinal[24].

3- Régulation de la composition du microbiote intestinal :

3-1-Origine et développement du microbiote intestinal

❖ Colonisation in utéro :

La colonisation de l'intestin correspond à l'assemblage de novo d'une communauté microbienne complexe, un processus qui est influencé par plusieurs facteurs environnementaux et par l'hôte. Jusqu'à récemment, on pensait que le tube digestif in utero était stérile et que le processus de colonisation commençait à la naissance [16]. La barrière placentaire était longtemps considérée comme un bouclier qui maintenait les fœtus stériles tout au long d'une grossesse saine et, par conséquent, la présence de toute bactérie dans l'utérus est généralement vu comme un danger potentiel pour le fœtus [25]. Cependant cette théorie est de plus en plus remise en question. En effet , nombreuses sont les études qui ont dévoilé la présence de microorganismes dans le liquide amniotique, la membrane fœtale, le cordon ombilical , le placenta et le méconium de nouveau-nés en bonne santé sans aucun signe d'infection ou d'inflammation . En plus , d'autres études menées sur le microbiote du méconium des nouveau nés suggèrent qu'il contient un microbiote bien particulier qui se distingue de celui observé dans les échantillons fécaux précoces. Les *Firmicutes* constituent le principal phylum détecté dans le méconium, tandis que les *Proteobacteria* sont abondants dans les échantillons fécaux [25]. Ces communautés microbiennes trouvées dans le méconium diffèrent aussi des microbiotes du vagin, des selles ou de la peau d'une femme enceinte, mais ressemblent au microbiote du liquide amniotique, ce qui laisse supposer que ces microbes proviennent de l'utérus de la mère. Ainsi ces observations suggèrent que la colonisation microbienne de l'intestin est un processus qui peut débiter dans l'utérus et

donc commence avant même l'accouchement[26] .

Deux voies principales ont été envisagées pour justifier la capacité des bactéries à coloniser la cavité utérine pendant une grossesse saine . La première est l'ascension verticale à partir du vagin et/ou des voies urinaires, quand à la deuxième elle concerne la voie hématogène à travers le placenta après translocation à partir du tube digestif (cavité orale et intestin) .En effet, la plupart des bactéries intra-utérines ont pour origine le tractus génital inférieur et remontent dans l'environnement utérin par voie ascendante , cependant de nombreuses bactéries isolées ou détectées dans le placenta par des techniques dépendantes ou indépendantes de la culture ne se trouvent pas dans le tractus urogénital mais représentent plutôt des espèces commensales communes au tube digestif . Il est bien connu que la barrière épithéliale intestinale empêche généralement l'entrée des microbes dans le système circulatoire , mais les cellules dendritiques ont la capacité de traverser l'épithélium intestinal, capter les bactéries dans la lumière intestinale et les véhiculer dans tout l'organisme en migrant vers les organes lymphoïde . Afin de vérifier si les bactéries intestinales maternelles peuvent être transmises aux fœtus in utero , des études ont cherché à vérifier si l'administration orale d'un *Enterococcus faecium* génétiquement marqué à des souris gravides entraînait sa présence dans le liquide amniotique et le méconium des enfants nés à terme après une césarienne stérile . Etonnamment, *E. faecium* portant le marquage génétique a pu être cultivé à partir du liquide amniotique et du méconium des petits des mères inoculées, mais pas des petits des souris témoins. Ces études ont donc fournies preuves solides de la transmission microbienne maternelle chez les mammifères [27].

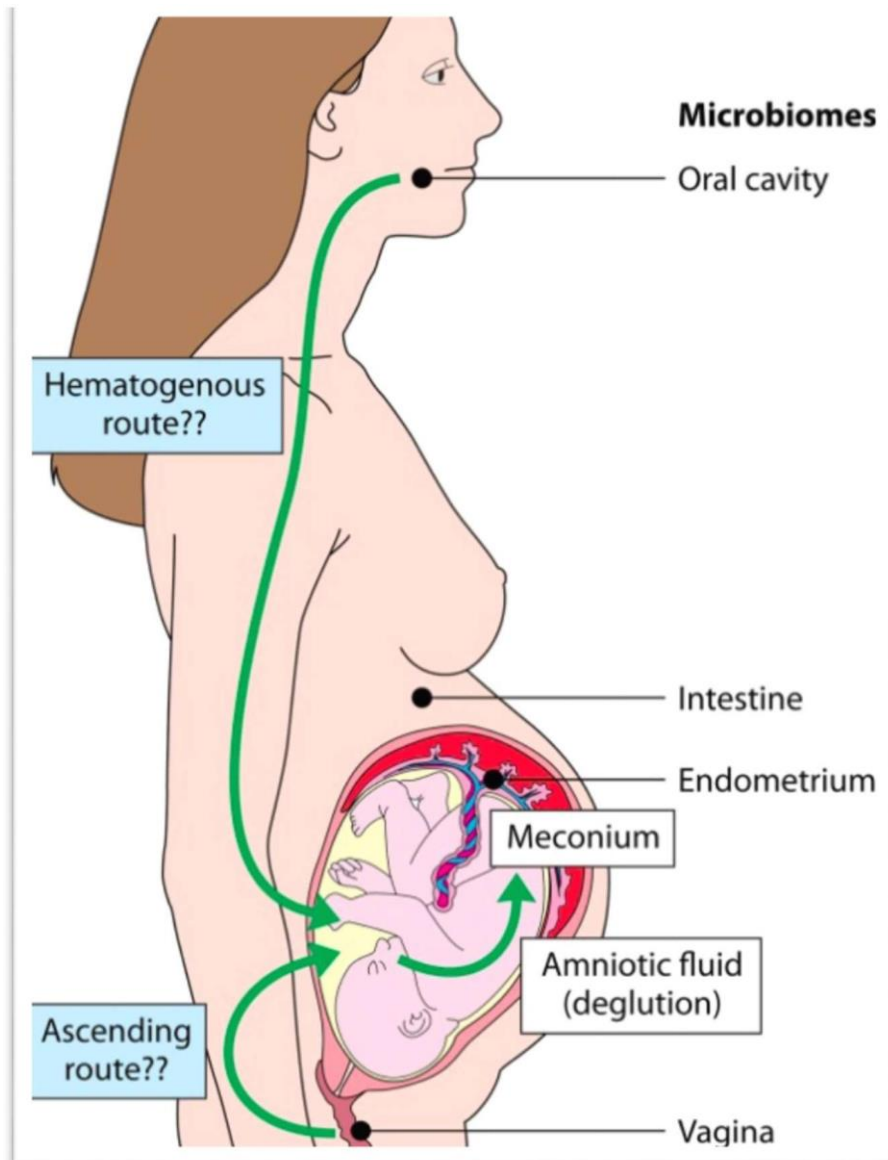


Figure 7: Les voies de colonisation des microbiomes maternels vers l'enfant[27].

❖ Evolution du microbiote intestinal :

Après la naissance, les micro-organismes aérobies facultatifs colonisent l'intestin du nouveau né et sont majoritaires dans cet écosystème . Ils ont tendance à réduire les niveaux d'oxygène favorisant ainsi la prolifération ultérieure d'une communauté complexe dominée par des bactéries anaérobies stricts tels que *Bacteroides*, *Clostridium* et *Bifidobacterium spp.* Le microbiote intestinal des nouveau-nés est caractérisé par une faible diversité et une dominance relative des phyla *Proteobacteria* et *Actinobacteria*, le microbiote devient plus diversifié avec l'émergence et la dominance des *Firmicutes* et *Bacteroidetes* au fur et à mesure que le temps après la naissance passe. À la fin de la première année de vie, les nourrissons possèdent un profil microbien individuel distinct, qui se rapproche du microbiote caractéristique d'un adulte, de sorte qu'à l'âge de 2 à 5 ans, le microbiote ressemble intégralement à celui d'un adulte en ce qui concerne sa composition et sa diversité. Ainsi, les trois premières années de la vie correspondent à la période la plus cruciale et la plus critique où le microbiote intestinal , un bien précieux pour la santé est établi et son altération pendant cette phase a le potentiel d'affecter profondément la santé et le développement de l'hôte[25]. Le développement et la maturation du microbiote intestinal reste un processus dynamique qui est influencé par de multiples facteurs. Le mode d'accouchement est reconnu comme étant un paramètre essentiel ayant un impact sur la composition précoce du microbiote intestinal. Les micro-organismes qui vont coloniser l'intestin d'un nouveau-né vont ressembler étroitement au microbiote qu'il a rencontré à la naissance. En effet, les enfants qui sont nés par voie vaginale entrent en contact avec le microbiote vaginal et fécal de la mère, ce qui provoque une colonisation intestinale néonatale par des microbes associés au vagin, tels que les *Lactobacillus* et *Prevotella* . En revanche, les nourrissons nés par césarienne ne sont pas directement exposés aux microbes maternels et sont donc plus susceptibles d'être colonisés par des microorganismes environnementaux provenant de la peau de la mère, du personnel médical ou de l'environnement hospitalier tel que *Staphylococcus*, *Corynebacterium* , *Propionibacterium* et *Clostridium cluster*[27]. En plus , les nourrissons nés

par césarienne présentent une diversité microbienne totale plus faible au cours des deux premières années de vie . Tout comme le mode d'accouchement, l'alimentation du nourrisson contribue largement à modeler le microbiote intestinal[28] . En effet, il a été montré que les micro-organismes qui colonisaient l'intestin des nourrissons allaités au lait maternel étaient plus dominés par les bifidobactéries que ceux nourris au lait maternisés. Les oligosaccharides du lait humain (HMO), comme le galactooligosaccharide (GOS), sont l'un des constituants majeurs du lait maternel , Ces sucres ne sont que partiellement digérés dans l'intestin grêle et atteignent principalement le côlon, où ils sont fermentés, principalement par *Bifidobacterium*, afin de produire des acides gras à chaîne courte. On a constaté que les *Bifidobacterium spp.* possèdent une enzyme appelée lacto-N-biosidase qui permet de faciliter l'assimilation des GOS , de ce fait on peut dire que les HMO ont un effet probiotique évident en stimulant sélectivement le développement d'un microbiote riche en *Bifidobacterium*[26]. En plus, plusieurs travaux ont prouvé que le lait maternel offre une protection contre les infections chez le nourrisson, ceci est dû à la présence d'effecteurs immunitaires, tels que l'immunoglobuline A (IgA) . Ce mode d'alimentation naturel contribue ainsi à la maturation du système immunitaire du nourrisson et permet aussi de moduler le développement de son microbiote intestinal. D'autres facteurs , à part le mode d'accouchement et l'alimentation , peuvent avoir une influence sur le développement de la composition de notre microbiote intestinal tels que l'âge gestationnel , le régime de la mère , la génétique de l'hôte , l'utilisation d'antibiotiques , et l'environnement (mode de vie de la famille et situation géographique)[29].

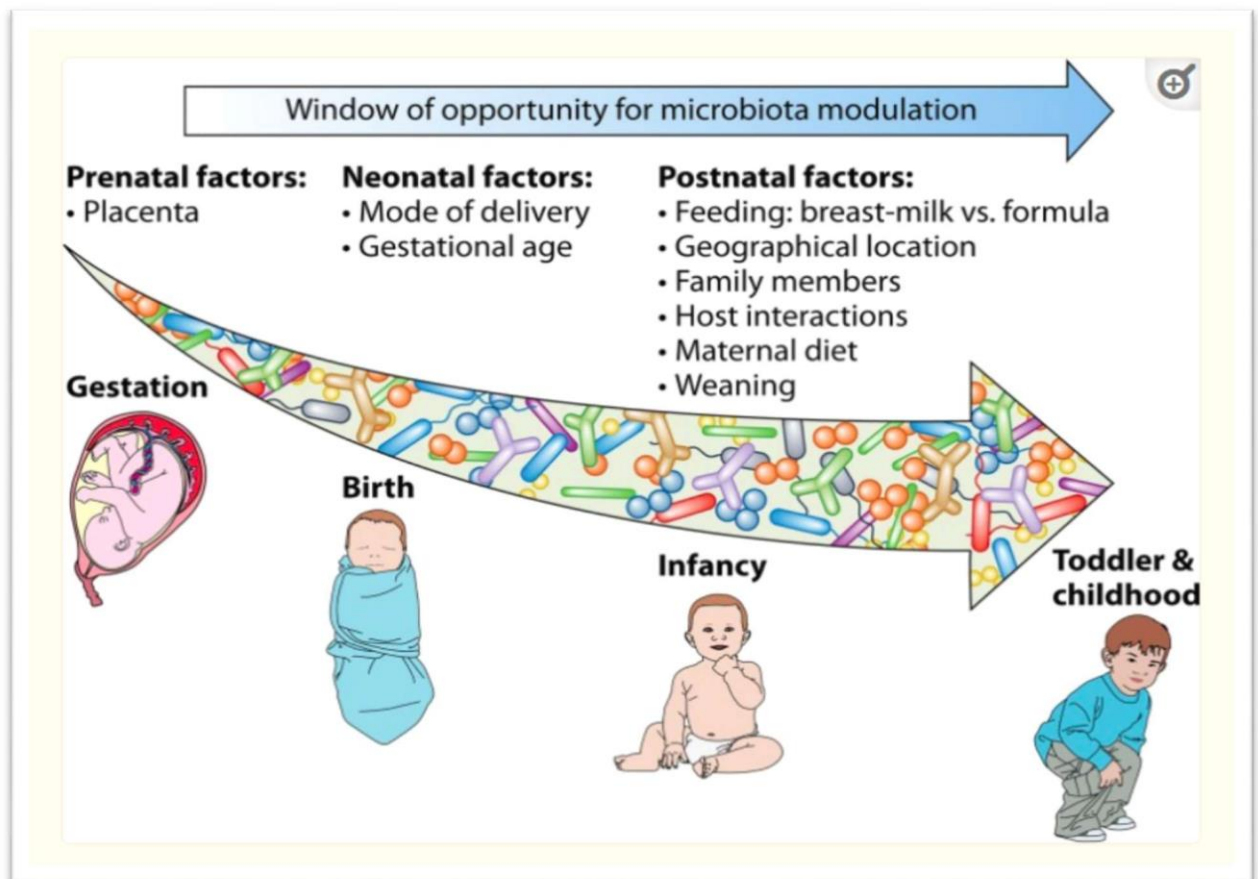


Figure 8: Une représentation schématique montrant une liste de facteurs contribuant au développement de la composition du microbiote intestinal [16] .

3-2-Facteurs influençant le microbiote intestinal :

L'intestin humain, en tant qu'écosystème comprenant des milliards de microbes, occupe une place essentielle dans la santé humaine. La structure et la composition du microbiote intestinal sont le résultat d'une sélection naturelle à long terme agissant à la fois sur les microbes et sur l'hôte, ce qui favorise finalement la coopération mutuelle et la stabilité fonctionnelle de cet écosystème complexe [30] . Bien que la composition du microbiote intestinal tende à devenir relativement stable, elle est toujours susceptible d'être perturbée par différents facteurs.

- **L'âge :**

L'âge de l'hôte est considéré comme un paramètre important qui influence de façon considérable la composition du microbiote. En effet, on considère que la période la plus cruciale pour l'établissement et le développement du microbiote intestinal est la première année de vie. La diversité taxonomique est relativement faible à la naissance mais elle augmente avec le temps. L'enfant entre l'âge de (2-5 ans) commence à acquérir un microbiote intestinal plus stable avec plusieurs membres de *Firmicutes* et de *Bacteroidetes* et ressemblant d'avantage à celui d'un adulte . D'un autre côté, le vieillissement influence de manière considérable la composition et la fonction du microbiote des personnes âgées. Ceci est dû à plusieurs changements liés à divers modes de vie et à des facteurs physiologiques, notamment l'affaiblissement de l'adentition et de la fonction salivaire, une diminution de la digestion et de l'absorption, ainsi que des modifications de l'appétit dues aux médicaments et à l'état psychologique. En général, le microbiote intestinal des personnes âgées a été caractérisé par un déclin de la diversité microbienne ainsi qu'une augmentation de l'abondance de pathogènes opportunistes [31].

- **Les médicaments tels que les antibiotiques :**

Les antibiotiques font parties des médicaments les plus prescrits et les plus consommés dans le monde. Cependant, l'utilisation d'antibiotiques est une arme à double tranchant : elle détruit à la fois les microbes pathogènes et les microbes bénéfiques, entraînant par conséquent une dysbiose du microbiote intestinal. En effet, ces médicaments sont bien connus pour avoir un impact considérable sur la composition taxonomique globale du microbiote intestinal qui se manifeste généralement par une perte de la diversité et de certains taxons essentiels, des altérations de la fonction métabolique et une réduction de la résistance à la colonisation par des agents pathogènes envahissants. Même une utilisation à court terme, en particulier au cours des deux premières années de l'enfance, peut donc entraîner des variations durables du microbiote intestinal et, par conséquent, une interaction altérée avec l'hôte[32].

.

En tout cas, les conséquences spécifiques de la prise d'antibiotiques sur le microbiote intestinal sont en fonction du type d'antibiotique et de la durée de la prise.

Le tableau ci – dessous présente des exemples d'antibiotiques et leur effets sur les composants du microbiote intestinal .

Antibiotic class	Antibiotic excretion	Effects on gut microbiota
Lincosamides Clindamycin	Main biliary excretion	↓Gram-positive aerobes and anaerobes ¹⁷ ↑Resistance genes ¹⁸ ↓Bacteroides diversity ¹⁸
Macrolides Clarithromycin Erythromycin	Biliary excretion	↓Total bacterial diversity ⁰ ↓Actinobacteria (including <i>Bifidobacteria</i>) ^{19 20} ↓Firmicutes (mainly <i>Lactobacilli</i>) ²⁰ ↑Bacteroidetes ²⁰ ↑Proteobacteria ²⁰ ↓Firmicutes ²⁶ ↓Actinobacteria ²⁶ ↑Proteobacteria ²⁶
β-Lactams Penicillin V Amoxicillin Ampicillin/ sulbactam Cephalosporins	Main urinary excretion Partial (33–67%) biliary excretion ²⁴	No relevant changes ²⁰ ↓Firmicutes ²⁶ ↓Actinobacteria ²⁶ ↑Proteobacteria ²⁶ No relevant changes ^{20 21} ↓Total bacterial richness ²³ ↓Firmicutes ²³ ↑Bacteroidetes ²³ ↑Proteobacteria ²³ ↓Firmicutes ²⁶ ↓Actinobacteria ²⁶ ↑Proteobacteria ²⁶ ↓Total bacterial richness ²³ ↓Firmicutes ²³ ↑Bacteroidetes ²³ ↑Proteobacteria ²³
Fluoroquinolones Ciprofloxacin Levofloxacin	Partial biliary excretion	↓Bacterial diversity ²⁷ ↓Gram-negative facultative anaerobes ²⁵ ↑Gram-positive aerobes ²⁶ ↓Gram-negative facultative anaerobes ²⁵ ↓Gram-positive anaerobes ²⁵
Glycopeptides Vancomycin*		↓Total bacterial diversity ⁰ ↓Firmicutes ²⁰ ↑Proteobacteria ²⁰

*Oral administration (vancomycin is not adsorbed when administered orally).

Figure 9: Les effets de différents antibiotiques sur le microbiote intestinal, en fonction de leurs classes[33].

- **Le régime alimentaire :**

Le régime alimentaire est un facteur majeur de la modification du microbiote intestinal, qu'il soit utile ou nuisible. Afin de démontrer qu'il existe réellement un lien entre le régime alimentaire et la composition du microbiote intestinal, des chercheurs ont décidé de mener une expérience intéressante dans ce cadre. Ces scientifiques qui ont menés cette étude ont en fait séquencé le microbiote oral à partir de dents de squelettes de personnes ayant vécu à différentes époques. Grâce à cette expérimentation on a pu observé et constaté que les modifications les plus marquantes dans le microbiote intestinal humain s'étaient manifestées au cours de deux percées socio-dietaires de l'histoire de l'humanité : la première étant le passage de l'ère paléolithique des chasseurs-cueilleurs à l'ère néolithique de l'agriculture (il y a 10 000 ans), avec une alimentation à haute teneur en hydrates de carbone, et la deuxième est le début de la période industrialisée, qui est caractérisée par une alimentation transformée et riche en sucres (il y a environ deux siècles). Cette découverte prouve de cette manière l'existence d'un réel impact du régime alimentaire sur la composition du microbiote intestinal. Les recherches cherchant également à confirmer ce lien ne se sont pas arrêtées là, d'autres études ont permis d'observer que des transformations spécifiques du microbiote intestinal sont en relation avec des modifications diététiques. En effet, un régime alimentaire à base de produits d'origine animale augmente l'abondance des micro-organismes qui ont une tolérance à la bile tels que les *Bacteroides* et réduit les niveaux de *Firmicutes* métabolisant les polysaccharides d'origine végétal. Ces observations ont permis ainsi de confirmer qu'il existe bien des différences du microbiote intestinal entre les sujets ne suivant pas les mêmes habitudes alimentaires notamment les végétariens et les personnes principalement carnivores. En plus de ces découvertes, une autre étude menée sur des souris a révélé que non seulement il y a des différences au niveau de la composition du microbiote intestinal entre les personnes qui ne suivent pas le même régime alimentaire, mais que la nature des aliments que nous consommons peut aussi être à l'origine de certains

troubles touchant notre organisme , notamment les inflammations de l' intestin causées par un apport alimentaire élevée . De même, les maladies inflammatoires augmentent en prévalence dans les pays occidentaux se caractérisant par un régime riche en graisses et pauvres en protéines. Ceci laisse envisager qu'il existe peut-être un lien entre ces deux observations, qui pourrait être représenté par le régime alimentaire [34].

Le tableau ci-dessous présente des exemples des effets des constituants du régime alimentaire sur le microbiote intestinal .

Tableau 2: Effet du régime alimentaire sur la composition du microbiote intestinal [35].

Composants alimentaire	Influence sur le microbiote	Influence sur la santé de l'hôte
Régime pauvre en légumes, poissons et fruits	Microbiome réduit	Augmentation de l'inflammation, du niveau de triglycérides, de la résistance à l'insuline et du cholestérol des lipoprotéines de basse densité
Passage d'une alimentation végétarienne à une alimentation centrée sur la chair animal	Augmente le nombre de <i>Bacteroides</i> et réduit le nombre de <i>Prevotella</i> .	Pas encore entièrement élucidé
Faible apport en glucides	Diminution des espèces <i>Eubacterium rectale</i> <i>Bifidobacterium</i> ,	Pas encore entièrement élucidé
Régime riche en protéines	Provoque un entérotipe enrichi en <i>Bacteroides</i> , et pauvre en <i>Firmicutes</i> .	Diminution du poids
Réduction de l'apport alimentaire	Diminution de la diversité microbienne globale	Dégradation de la santé
Régime occidental	Reduction des <i>Firmicutes</i> et Augmentation des <i>Bacteroidetes</i>	Induction de l'obésité
Régime à base de plantes et riche en polysaccharides	Augmentation des <i>Firmicutes</i> et réduction des <i>Bacteroidetes</i>	Augmentation du temps de transitintestinal

- **La génétique de l'hôte :**

L'hypothèse selon laquelle la génétique de l'hôte pourrait avoir un impact de manière directe sur le microbiote intestinal est soutenue par une série d'études. En effet, dès 2001, Zoetendal et al. ont eu recours à l'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE) afin d'analyser la composition bactérienne du microbiote intestinal chez des jumeaux, ainsi ils ont pu montrer qu'il existe une ressemblance entre les bactéries de l'intestin chez les jumeaux monozygotes (MZ) qui était considérablement plus importante que chez les individus génétiquement non apparentés. Cette découverte a permis de cette façon d'indiquer qu'il y a bien un lien d'une grande importance entre les facteurs génétique de l'hôte et la composition du microbiote intestinale. Plus tard en 2014, Goodrich et al. ont fait appel au séquençage du gène de l'ARNr 16S qu'ils ont pour analyser le microbiote intestinal des jumeaux, il est intéressant de souligner qu'ils ont pu repérer certains taxons microbiens dont l'abondance était affectée par la génétique de l'hôte, démontrant de cette manière l'hypothèse de l'"héritabilité du microbiome". Ultérieurement en 2016, Xie et al. ont été les premiers à employer l'analyse métagénomique shotgun du microbiome dans le cadre d'une étude sur des jumeaux. Cette expérience a pu ainsi confirmer que la génétique de l'hôte est un paramètre crucial dans la modulation de la composition du microbiote intestinal, Cependant le nombre de jumeaux ayant participé à cette étude était relativement petit ce qui laisse la preuve proposée sans grande puissance statistique[36]. Outre ces études menées sur l'être humain et principalement sur des jumeaux, des recherches impliquant des modèles murins ont clairement démontrée l'impact du profil génétique de l'hôte sur la composition du microbiote intestinal. En effet, Benson et al. ont pu démontré que cette constitution microbienne se comporte comme un trait polygénique (ce qui veut dire que le phénotype résultant cumule les effets de plus d'un gène), au total ils ont identifié chez la souris 18 loci de traits quantitatifs (LTQ) de l'hôte comme étant associés à différents taxons bactériens dans l'intestin de la souris. Cette corrélation a pu ainsi montré que des facteurs génétiques héréditaires peuvent régir les associations intimes entre l'hôte et son microbiote [37].

- **Le tabagisme :**

La fumée de cigarette est un cocktail chimique complexe, composé de plusieurs constituants tels que la nicotine, les aldéhydes, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les nitrosamines, les métaux lourds, etc. Ces substances toxiques in vivo peuvent avoir des effets néfastes comme la réduction des antioxydants endogènes, l'augmentation du stress oxydatif, et l'élévation des concentrations de facteurs pro-inflammatoires dans le sang. En plus, ces composées sont capables de pénétrer le tractus gastro-intestinal et par conséquent induire une dysbiose du microbiote par différents mécanismes, tels que l'activité antimicrobienne et la régulation du microenvironnement intestinal [38].

Les effets des produits chimiques toxiques présents dans la fumée de cigarette sur le microbiote intestinal sont présentés dans le tableau ci-dessous

Type	Pollutants	Content (µg/cigarette)	Specie	Gut microbiota
Nicotine	Nicotine	2500–5000	Human	Bacteroidetes↓ Firmicutes↑ Proteobacteria↑
			Mouse	<i>Turicibacteraceae</i> ↑ <i>Peptococcaceae</i> ↑
Polycyclic aromatic hydrocarbons	Benzo[a]pyrene	13.4	Mouse	<i>Bacillus</i> ↑ <i>Acinetobacter</i> ↑ <i>Erysipelotrichaceae</i> ↑ <i>Comamonadaceae</i> ↑
Volatile organic compounds	Benzene	4–60	Mice	<i>Helicobacter</i> ↑
Aldehydes	Formaldehyde	0.002–0.05	Mouse	<i>Turicibacter</i> ↓
	Acrolein	0.0025–0.06	Mouse	Firmicutes↑ Bacteroidetes↓
	Acetaldehyde	0.03–0.65	Mouse	<i>Bacillus</i> ↑ <i>Acinetobacter</i> ↑ <i>Erysipelotrichaceae</i> ↑ <i>Comamonadaceae</i> ↑
Toxic Gases	Carbon Monoxide	20000	Mice	<i>Escherichia coli</i> ↓ <i>Salmonella typhimurium</i> ↓ <i>Enterococcus faecalis</i> ↓
	Hydrogen Sulphide	85	Pigs	Firmicutes↑ Proteobacteria↑ Bacteroides↓
Heavy Metals	Cadmium	0.0016–0.101	Mouse	Lachnospiraceae↓ Lactobacillaceae↓ <i>Turicibacter</i> ↑ <i>Coprococcus</i> ↑ <i>Streptococci</i> ↑
			Mouse	Firmicutes↑ Proteobacteria↑ Bacteroidetes↓
			Mouse	Bacteroidetes↓ Firmicutes
	Lead	0.006–0.149	Mouse	Bacteroidetes↓ Firmicutes↑ Proteobacteria↑
			Mouse	Bacteroidetes↓ Firmicutes↑
			Mouse	Firmicutes↑ Verrucomicrobia↓

Figure 10: Les effets des différents constituants de la fumée de cigarette sur le microbiote intestinal[38] .

- **L'exercice physique :**

L'exercice physique est considéré comme un puissant outil de prévention et de traitement de plusieurs maladies tels que les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension, le cancer du côlon et du sein, le diabète de type 2, le syndrome métabolique, l'ostéoporose, l'anxiété et la dépression. Nombreux sont les mécanismes impliqués dans les effets bénéfiques de l'exercice physique sur la santé, tels que la promotion d'un état anti-inflammatoire, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le renforcement de la fonction neuromusculaire. Ces dernières années, un nouveau facteur par lequel l'exercice physique peut avoir des effets bénéfiques sur la santé est apparu : la modification du microbiote intestinal [39] . En effet, une étude majeure conduite par Clarke et al. sur des joueurs de rugby a révélé que l'exercice permettait d'augmenter la diversité du microbiote intestinal en particulier l'embranchement des Firmicutes (comme *Faecalibacterium prausnitzii*), ce qui participe à maintenir un environnement intestinal plus sain. Cependant cette augmentation de la diversité microbienne est également positivement corrélée avec l'apport en protéines et les niveaux de créatine kinase, ainsi même si ces résultats fournissent des preuves de l'impact bénéfique de l'exercice sur la diversité du microbiote intestinal, mais ils indiquent également que la relation entre l'exercice et la diversité du microbiote peut être probablement liée au régime alimentaire que suivaient ces sportifs . Dans la même optique, Estaki et al. ont analysé le microbiote fécal d'individus ayant une activité physique différente mais suivent un régime alimentaire similaire . Les résultats ont montré que, indépendamment des habitudes alimentaires, l'exercice physique était corrélée à une diversité microbienne intestinale accrue. Ce qui confirme une fois de plus la capacité de ce facteur de moduler la composition de notre microbiote intestinal et même qu'il peut être proposé comme support thérapeutique dans le traitement des pathologies liés à la dysbiose [40] .

C- FONCTIONS DU MICROBIOTE :

L'établissement du microbiote intestinal humain commence tôt dans la vie, ces micro-organismes qui cohabitent avec nous avant même la naissance possèdent un rôle majeur pour nous maintenir en bonne santé. Le microbiote entretient une relation symbiotique avec son hôte puisque ce dernier permet d'apporter aux micro-organismes les nutriments et les conditions nécessaires à leur survie, et en même temps ce microbiote permet d'assurer d'importantes fonctions métaboliques, immunologiques. Toutes ces particularités qui caractérisent le microbiote intestinal ont permis de faire passer l'attention de la recherche de l'abondance et de la diversité des membres microbiens aux aspects fonctionnels qui décrivent le rôle précieux que tiennent ces micro-organismes dans le corps humain [41].

1- Fonctions métaboliques et nutritionnelles

Le microbiote intestinal est considéré comme un organe à part entière doté d'un répertoire métabolique vaste et diversifié qui complète l'activité des enzymes chez l'hôte. En effet, le microbiote intestinal contribue de manière importante au métabolisme en fournissant des enzymes qui ne sont pas codées par le génome humain, notamment afin de dégrader des glucides, des protéines, des lipides, des polyphénols et pour la synthèse des vitamines [42].

- **Métabolisme des glucides :**

Les micro-organismes constituant le microbiote intestinal ont la capacité de métaboliser des carbohydrates indigestibles que l'être humain n'a pas la capacité de dégrader avec son propre arsenal enzymatique. Ces glucides alimentaires non digestibles constituent 10% à 20% des hydrates de carbone ingérés et comprennent notamment certaines formes d'amidon qui résistent à la digestion par les amylases (l'amidon résistant) ainsi que des polysaccharides non amylacés (comme la cellulose, l'hémicellulose, les gommes, et les pectines) [43]. En effet, les composants du microbiote intestinal possèdent les enzymes nécessaires qui leur confèrent la capacité de fermenter des carbohydrates complexes et de les transformer en acide gras à

chaîne courte (AGCC), en lactate, et en gazes tels que le dioxyde de carbone (CO₂), l'hydrogène H₂ et le méthane. Trois AGCC prédominants sont générés dans le tube digestif : le propionate, le butyrate et l'acétate. Les approches métagénomiques ont facilité la détermination des bactéries qui sont responsables de la synthèse des AGCC. L'acétate est produit par de nombreuses bactéries, tandis que le propionate et le butyrate ont tendance à être générés par des bactéries spécifiques. Dans l'environnement gastro-intestinal, les producteurs majoritaires de butyrate sont les *Firmicutes*, tandis que le propionate est produit majoritairement par les *Bacteroides*, et également *Akkermansia muciphilla* qui est considéré comme un acteur clé de la production du propionate spécialisé dans la dégradation de la mucine[42]. Les fonctions que tiennent les AGCC dans le corps humain n'ont que récemment été analysées. Ces AGCC sont rapidement absorbés par les cellules épithéliales du tube digestif, où ils participent à la régulation de nombreux processus cellulaires tels que l'expression génétique, la chimiotaxie, la différenciation, la prolifération et l'apoptose. Le butyrate est aussi connu pour avoir des effets anti-inflammatoires et anticancéreux, ainsi comme étant la principale source d'énergie pour les cellules épithéliales du côlon. On a également suggéré qu'un gradient décroissant de butyrate allant de la lumière intestinale jusqu'aux cryptes avait le contrôle sur le renouvellement et l'homéostasie de l'épithélium intestinal en favorisant la prolifération des colonocytes au fond des cryptes, tout en augmentant l'apoptose et l'exfoliation des cellules plus on s'approche de la lumière intestinale. Le butyrate est capable aussi d'atténuer la translocation bactérienne et d'améliorer la fonction de barrière intestinale en ayant un effet sur la jonction serrée et sur la synthèse de la mucine[44]. En ce qui concerne l'acétate et le propionate, ils sont absorbés dans la circulation portale et essentiellement métabolisés dans le foie. Il faut noter qu'une partie de l'acétate produit dans le côlon par fermentation bactérienne peut atteindre la circulation périphérique, et être métaboliser dans d'autres tissus, notamment le tissu adipeux.

Quant au propionate , il est principalement métabolisé dans le foie, où il agit également pour réduire le cholestérol sérique et le glucose sanguin . Ces AGCC jouent ensemble un rôle dans la conservation de l'énergie "perdue" dans l'intestin , en effet la fermentation en AGCC permet de récupérer environ 2 kcal d'énergie par gramme d'amidon [45].

- **Métabolisme des protéines**

De nombreuses protéases ont été mises en évidence chez les micro-organismes du microbiote intestinal tels que *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.* et *Lactobacillus spp.* . Ces derniers ont donc la capacité de dégrader les protéines qui ont échappé à l'absorption dans l'intestin grêle et qui se retrouvent dans le côlon face à cette vaste population microbienne . Les phases initiales du catabolisme des protéines comportent tout d'abord l'hydrolyse extracellulaire des protéines par divers enzymes protéolytiques microbiennes , cette dégradation conduit à la libération d'acides aminés que de nombreuses bactéries peuvent assimiler grâce aux transporteurs qui ont été identifiés sur leur paroi . Ces micro-organismes sont capables d'incorporer directement les acides aminés disponibles comme étant des substrats pour la biosynthèse de protéines , ou bien ils peuvent les cataboliser afin de les utiliser en tant que sources d'énergie ainsi que pour produire d'autres métabolites[46] . Parmi les molécules importantes produites, on peut citer la transformation du glutamate en acide γ -amino butyrique (GABA) correspondant au neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central . Cette réaction est réalisée grâce aux glutamate décarboxylases, qui sont codées par les gènes bactériens *gadA* et *gadB*[41] . Le GABA est ensuite exporté hors des cellules bactériennes via des antiports glutamate /GABA qui ont été trouvés chez de multiples micro-organismes tels que (*Escherichia*, *Shigella*, *Brucella* ,*Listeria*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*), ou bien il peut aussi mener une autre voie en restant à l'intérieur des cellules où il est métabolisé en succinate. La sérotonine (5-hydroxytryptamine) est un autre neurotransmetteur important synthétisée lors du métabolisme des protéines par les micro-organismes

du microbiote intestinal . Cette molécule est une monoamine synthétisée à partir du tryptophane agissant au niveau du SNC comme un neurotransmetteur clé qui participe à des fonctions diverses tels que la modulation des émotions, du sommeil et du traitement de la douleur. Toutefois, la sérotonine centrale ne constitue qu'une faible proportion de la sérotonine totale de l'organisme. Plus de 90% de la sérotonine est synthétisé dans le tube digestif (en particulier dans l'intestin postérieur), principalement aux niveaux des cellules entérochromaffines (CE) . Le microbiote intestinal module la production de la sérotonine par divers manières . D'une part , ces micro-organismes sont capable de stimuler les CE coliques pour la biosynthèse de ce neurotransmetteur . D'autre part, ils peuvent utiliser directement le tryptophane provenant de la lumière intestinal pour la synthèse de la sérotonine. Plusieurs bactéries comme les *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* et *Klebsiella* sont capable de produire de la sérotonine en exprimant la tryptophane synthétase. En plus une autre recherche menées sur des souris axéniques (Germe free GF) élevés en milieu stériles et recolonisées avec un microbiote fécal spécifique , a permis de révéler qu'une autre voie de synthèse dépendante de l'enzyme bactérienne β -glucuronidase permet de produire de la sérotonine à partir de la déconjugaison de la sérotonine conjuguée au glucuronide, qui est excrétée dans l'intestin via le canal biliaire[47]. D'autres métabolites importantes peuvent être produites par le microbiote intestinal à partir du métabolisme des protéines, ce qui mets en lumière encore une fois le rôle crucial que tient le microbiote intestinal dans notre organisme . Le tableau ci dessous donne des exemples des différentes molécules que les micro-organismes peuvent synthétiser à partir du catabolisme des acides aminés.

Metabolite	Amino acid	Step	Substrate(s)	Product(s)	Enzyme (enzyme commission number)	Gene(s)
Neuroactive compounds						
GABA	Glut	1	L-Glutamate	γ -Aminobutanoate, CO ₂	Glutamate decarboxylase (4.1.1.15)	gadA, gadB
Serotonin (5-hydroxytryptamine)	Tryp	1	L-Tryptophan, Tetrahydrobiopterin, O ₂	5-Hydroxy-L-tryptophan, Dihydrobiopterin, H ₂ O	Tryptophan 5-monoxygenase (1.14.16.4)	No genes found in prokaryotes
		2	5-Hydroxy-L-tryptophan	Serotonin, CO ₂	Aromatic-L-amino-acid decarboxylase (4.1.1.28)	<i>ddc, dcd, dcd1</i>
Histamine (pathway 1)	His	1	L-Histidine	Histamine, CO ₂	Histidine decarboxylase (4.1.1.22)	<i>hdc, hdcA, angH, pmsA, basG, dchS, vlmD</i>
Histamine (pathway 2)	His	1	L-Histidine	Histamine, CO ₂	Aromatic-L-amino-acid decarboxylase (4.1.1.28)	<i>ddc, dcd1</i>
L-DOPA	Tyr	1	L-Tyrosine, O ₂	3,4-Dihydroxy-L-phenylalanine, (DOPA), H ₂ O	Tyrosinase (1.14.18.1)	<i>melO, melC1, melC2</i>
		2	2 N(ω)-Hydroxyarginine, NADH, H ⁺ , O ₂	2 Nitric oxide, 2 L-Citrulline, NAD ⁺ , 2 H ₂ O	Nitric-oxide synthase (1.14.13.165)	<i>nos, nosA, yfjM, rplB, sdaAB, txtD</i>
Tyramine (pathway 1)	Tyr	1	L-Tyrosine	Tyramine, CO ₂	Tyrosine decarboxylase (4.1.1.25)	<i>tyrDC, tdcA, mfmA, mfmA, gadD, gadB</i>
Tyramine (pathway 2)	Tyr	1	L-Tyrosine	Tyramine, CO ₂	Aromatic-L-amino-acid decarboxylase (4.1.1.28)	<i>ddc, dcd, dcd1</i>
Nitric Oxide	Arg	1	L-Arginine, NADH (or NADPH), H ⁺ , O ₂	N(ω)-Hydroxyarginine, NAD ⁺ (or NADP ⁺), H ₂ O	Nitric-oxide synthase (1.14.13.165)	<i>nos, nosA, yfjM, rplB, sdaAB, txtD</i>
Tryptamine	Tryp	1	L-Tryptophan	Tryptamine, CO ₂	Aromatic-L-amino-acid decarboxylase (4.1.1.28)	<i>dcd, dcd1, ddc</i>
Phenylethylamine	Phe	1	L-Phenylalanine	Phenethylamine, CO ₂	Aromatic-L-amino-acid decarboxylase (4.1.1.28)	<i>dcd, dcd1, ddc, tyrDC</i>
Sulfide-containing metabolites						
H ₂ S (pathway 1)	Cys	1	L-Cysteine, H ₂ O	H ₂ S, Pyruvate, Ammonia	Cysteine desulfhydrase (4.4.1.1)	<i>cysA, metB, metC, yrhB, mcbB</i>
H ₂ S (pathway 2)	Cys	1	L-Cysteine, H ₂ O	H ₂ S, Pyruvate, Ammonia	Cystathionine beta-lyase (4.4.1.8)	metC, metB, malY, patB
Methanethiol	Met	1	L-Methionine, H ₂ O	Methanethiol, Ammonia, 2-Oxobutanoate	Methionine-gamma-lyase (4.4.1.11)	<i>mdeA, megl, metB, metZ</i>
Aromatic compounds						
Phenol	Tyr	1	L-Tyrosine, H ₂ O	Phenol, Pyruvate, Ammonia	Tyrosine phenol-lyase (4.1.99.2)	<i>tpl</i>
p-cresol	Tyr	1	L-Tyrosine	unknown	unknown	Pathway unknown (Dawson et al., 2011)
		2	unknown	unknown	unknown	
		3	4-hydroxyphenylacetate, H ⁺	4-methylphenol (p-cresol), CO ₂	4-hydroxyphenylacetate decarboxylase (4.1.1.83)	<i>hpdB, hpdC, hpdA</i> (Yu et al., 2006)
Indole	Tryp	1	L-Tryptophan, H ₂ O	Indole, Pyruvate, Ammonia	Tryptophanase (4.1.99.1)	tnaA
Polyamines						
Agmatine	Arg	1	L-Arginine	Agmatine, CO ₂	Arginine decarboxylase (4.1.1.19)	speA, adiaA, cad, pdaD, aaxB
Putrescine (pathway 1)	Arg	1	L-Arginine	Agmatine, CO ₂	Arginine decarboxylase (4.1.1.19)	speA, adiaA, cad, pdaD, aaxB
		2	Agmatine, H ₂ O	Putrescine, Urea	Agmatinase (3.5.3.11)	speB, speB1, speB2, pah, gbh
Putrescine (pathway 2)	Arg	1	L-Arginine	Agmatine, CO ₂	Arginine decarboxylase (4.1.1.19)	speA, adiaA, cad, pdaD, aaxB
		2	Agmatine, H ₂ O	N-Carbamoylputrescine, Ammonia	Agmatine deiminase (3.5.3.12)	<i>aguA, aguA1, aguA2</i>
		3	N-Carbamoylputrescine, H ₂ O	Putrescine, CO ₂ , Ammonia	N-carbamoylputrescine amidase (3.5.1.53)	<i>aguB</i>
Putrescine (pathway 3)	Arg	1	L-Arginine, H ₂ O	L-Ornithine, Urea	Arginase (3.5.3.1)	<i>rocF</i>
		2	L-Ornithine	Putrescine, CO ₂	Ornithine decarboxylase (4.1.1.17)	speC, speF
Spermidine (pathway 1)	Arg	1	S-Adenosylmethioninamine, putrescine	5'-Methylthioadenosine, Spermidine	Spermidine synthase (2.5.1.16)	speE
Spermidine (pathway 2)	Arg	1	L-aspartate 4-semialdehyde, putrescine, NADPH, H ⁺	Carboxyspermidine, H ₂ O, NADP ⁺	Carboxynorspermidine synthase (1.5.1.43)	<i>cansdh</i>
		2	Carboxyspermidine	Spermidine, CO ₂	Carboxynorspermidine decarboxylase (4.1.1.96)	<i>nspC, cansdc</i>
Spermine	Arg	1	S-Adenosylmethioninamine, Spermidine	5'-Methylthioadenosine, Spermine	Spermine synthase (2.5.1.22)	SMS (not found in prokaryotes)
Cadaverine	Lys	1	L-Lysine	Cadaverine, CO ₂	Lysine decarboxylase (4.1.1.18)	ldcC, cadA, speA, cad

Figure 11: Exemples de métabolites ayant des effets potentiels sur la santé de l'hôte et produites par le microbiote intestinal. [48]

- **Métabolisme des lipides :**

Le métabolisme des lipides comprend la biosynthèse et la dégradation des lipides notamment les acides gras, les triglycérides et le cholestérol. Des lipoprotéines spécialisées permettent le transfert de ces lipides de l'intestin vers le foie (le site de la plupart des transformations lipidiques) et entre le foie et les tissus périphériques. Le métabolisme des lipides est essentiellement régulé par des nutriments tels que les sucres et les acides gras. Cependant, plusieurs rapports ont montré que les niveaux de lipides sont associés à la composition du microbiote intestinal, et des liens entre le métabolisme des lipides et les métabolites microbiens ont été décrits dans des modèles de souris[49]. En effet, les recherches basées sur la comparaison des souris GF à des souris conventionnelles (élevées en animalerie classique) ont tout d'abord permis d'indiquer que le microbiote intestinal possède un rôle dans le métabolisme énergétique de l'hôte et la modulation des niveaux de lipides. En revanche, ces premières études n'ont pas pu fournir d'informations sur l'identité des micro-organismes impliqués dans le processus du métabolisme lipidique[50]. Afin de déterminer les associations possibles entre les taxons microbiens du microbiote intestinal et les niveaux de lipides, Fu et al. ont effectué une analyse d'une cohorte basée sur une population de 893 participants chez lesquels ils ont collecté des échantillons fécaux en parallèle à la détermination du profil lipidique. Cette étude a permis de montrer que la richesse du microbiote était corrélée négativement avec l'indice de masse corporelle (IMC) et les triglycérides, mais positivement corrélée avec le HDL-C, tandis qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre la richesse microbienne et le LDL-C ou bien les taux de cholestérol total. En outre, plusieurs micro-organismes du microbiote intestinal se sont révélés comme ayant un lien avec les taux de lipides. Par exemple, la famille des Clostridiaceae est spécifiquement associée au LDL-C, le genre *Eggerthella* est associé à une augmentation des triglycérides et à une diminution des lipoprotéines, tandis que le genre *Butyrivibrio* est fortement associé avec une diminution des niveaux de

triglycérides[51] . Les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal est impliqué dans le métabolisme des lipides reste un déficit majeur que les chercheurs tentent d'élucider. À cet égard, des études ont montré que certaines bactéries du gros intestin sont capable de produire des acides biliaires secondaires dont une partie est absorbée dans la circulation sanguine et peut moduler le métabolisme hépatique et/ou systémique des lipides et du glucose par l'intermédiaire de récepteurs tels que le récepteurs nucléaire FXR (farnesoid-X-receptor) et le récepteur membranaire Takeda 5 couplé aux protéines G (TGR5). Un autre mécanisme susceptible de permettre aux microbes intestinaux d'influencer le métabolisme des lipides fait intervenir le N-oxyde de triméthylamine (TMAO) qui est une molécule issue du métabolisme par le microbiote intestinal de différents micronutriments tels que la bétaine, la choline ou la carnitine[52] . Des études ont permis d'établir un lien entre des taux élevés la TMAO et l'athérosclérose, tant chez la souris que chez l'homme. Il a été suggéré que cet effet pro-athérogène de la TMAO est probablement dû à des perturbations du transport inverse du cholestérol, du métabolisme du cholestérol et des stérols, et/ou de la quantité et de la composition des acides biliaires[50].

- **Métabolisme des polyphénols :**

Les polyphénols sont une classe de produits organiques caractérisés par la présence dans leur structure de multiples unités phénoliques. Ils sont synthétisés par les plantes en tant que métabolites secondaires et ont essentiellement une fonction protectrice contre de nombreuses agressions extérieures notamment les rayons ultraviolets (UV), les agents pathogènes, les parasites et les prédateurs des plantes. Les métabolites secondaires polyphénoliques sont retrouvés dans une variété de plantes, de fruits et de produits dérivés comme le thé, le cacao et le vin . Grâce a leur structure , ces composés possèdent des propriétés de chélation des métaux et de piégeage des radicaux libres, ce qui leur confère la capacité d'avoir une activité anti-oxydante chez l'humain et être ainsi efficace dans divers maladies dont le cancer . Les polyphénols

sont dotés d'une faible biodisponibilité, en effet après ingestion, en raison de leur complexité structurelle, la majeure partie de ces composés atteignent le gros intestin sans être modifiés. En revanche, les petits polyphénols peuvent être directement adsorbés dans l'intestin grêle. Par conséquent, les polyphénols complexes sont convertis en métabolites de faible poids moléculaire par la communauté microbienne intestinale et deviennent ainsi facilement absorbables[53]. 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 d'autres actions métaboliques[48]. Le tableau ci-dessous présente une liste détaillée des polyphénols alimentaires et du microbiote intestinal impliqué dans leur transformation.

Tableau 3: Les types de polyphénols alimentaires présents dans divers aliments et les micro-organismes responsables de leur dégradation. [48]

Composés polyphénoliques	Aliments contenant des polyphénols	Micro-organismes responsable de la dégradation
Flavanols	Oignons, pommes, brocoli, raisins et prunes	<i>Bacteroides distasonis</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> , <i>Enterococcus casseliflavus</i> <i>Eubacterium ramulus</i>
Flavanones	Agrumes et tomates	<i>Clostridium sps</i> , <i>E. ramulus</i>
Flavan-3-ols	Thé vert, bananes, grenades	<i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Clostridium coccides</i>
Anthocyanidines	Myrtilles et tous les fruits rouges, bleus et violets (surtout les baies)	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> <i>Bifidobacterium longum</i>
Isoflavones	Soja, haricots, lentilles, pois chiches (famille des Fabaceae)	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i>
Flavones	Céréales, persil, thym, céleri et agrumes	<i>Clostridium orbiscinden</i> , <i>Enterococcus avium</i>
Tannins	Framboises, fraises, noix, raisins et grenades	<i>Butyrivibrio sps</i> ,
Lignines	Céréales, fraises et abricots.	Espèces de <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> et <i>Eubacterium</i>
Acide chlorogénique	Pêches, prunes et café	<i>E. coli</i> , <i>Bifidobacterium sps</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i>

- **Synthèse des vitamines :**

Le microbiote peut également présenter des effets bénéfiques sur l'organisme hôte en ayant un rôle essentiel dans la synthèse de vitamines telles que la vitamine K, la biotine et les vitamines du groupe B comme la cobalamine, le folate, l'acide nicotinique et l'acide pantothénique. Ces vitamines sont très essentiels pour le métabolisme bactérien. Par exemple, des rats GF élevés sans vitamine K dans leur régime alimentaire présentent de faibles taux de prothrombine et développent des hémorragies, alors que les rats élevés de manière conventionnelle présentent des taux de prothrombine normaux et une activité de coagulation normale. Bien que les humains nourris avec un régime pauvre en vitamine K pendant 3 à 4 semaines ne développent aucune carence vitaminique. La suppression du microbiote intestinal par des antibiotiques à large spectre entraîne une réduction significative des taux de prothrombine dans le plasma ce qui montre l'importance du microbiote intestinal à offrir d'importantes substances pour le corps humain[54]. En outre, l'approche métagénomique a aidé énormément à élargir les connaissances sur les microbes intestinaux humains produisant des vitamines. En effet, l'analyse des génomes microbiens intestinaux humains a permis d'identifier les voies d'accès à huit vitamines, probablement formées par le microbiome humain. Ces huit vitamines du groupe B sont la niacine, la biotine, la riboflavine, la thiamine, l'acide pantothénique, le folate, la pyridoxine et la cobalamine. Parmi les vitamines synthétisées, la riboflavine est la plus importante, produite par 166 groupes microbiens, suivie par la niacine produite par 162 autres groupes. Les *Bacteroidetes* sont le principal groupe impliqué dans la synthèse de la vitamine B. En ce qui concerne la riboflavine et la biotine, elles sont principalement produites par les *Proteobacteria*, *Fusobacteria* et *Bacteroidetes*, suivies par les *Actinobacteria* et les *Firmicutes*[55]. Ainsi en plus de la source alimentaire, les vitamines peuvent être fournies à notre corps grâce au microbiote intestinal.

2- Fonctions protectrices et immunologiques

Le rôle protecteur du microbiote consiste à créer, tout en occupant les surfaces intestinales, une stabilité du système qui empêche l'invasion de microorganismes pathogènes et garde intacte l'intégrité de la muqueuse intestinale. En effet, le microbiote intestinal est capable d'influencer considérablement le développement du système immunitaire de la muqueuse intestinale et joue un rôle crucial dans la prévention de l'intrusion de pathogènes exogènes, à la fois en interagissant directement avec les bactéries pathogènes et également en stimulant le système immunitaire. De nombreuses études ont permis de démontrer que le développement de l'ultra-structure de la muqueuse intestinale dépend des micro-organismes. Par exemple, les capillaires des villosités chez les souris GF se développent mal et restent peu évolués jusqu'à l'âge adulte, ce qui indique une contribution microbienne dans l'angiogenèse des villosités. En plus, les animaux GF présentent des défauts dans le développement du tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) et la production d'anticorps, ils possèdent aussi moins de follicules lymphoïdes cellulaires (plaques de Peyer), une lamina propria réduite, un nombre faible de cellules T CD4, une production diminuée d'IgA et moins de plasmocytes dans le centre germinale du ganglion lymphatique mésentérique par rapport aux animaux soumis aux conditions conventionnelles[56]. Mais le plus étonnant est que ces anomalies ne sont pas seulement limitées au système immunitaire de l'intestin, étant donné que qu'on a observé qu'il existe dans la rate et les ganglions lymphatiques des zones lymphocytaires atrophiées. De plus, on a remarqué que ces anomalies disparaissent quelques semaines après l'inoculation de ces souris GF avec du microbiote provenant de souris conventionnelles[57]. En outre, les micro-organismes abritant l'intestin humain sont nécessaires à la maturation du système immunitaire, qui "apprend" à différencier les bactéries commensales (qui deviennent presque des antigènes du soi et tolérés) des bactéries pathogènes. Il a été suggéré que les récepteurs TLR (Toll-like receptors) de la membrane des cellules épithéliales et lymphoïdes de l'intestin grêle peuvent être impliqués dans cette reconnaissance

différentielle, en évitant l'apparition d'une réponse inflammatoire et favorisant la tolérance immunologique aux composants normaux du microbiote . Les TLR font en fait partie de la famille des PRR, et ils sont capable de reconnaître des motifs moléculaires associés aux microbes (MAMP) (comprenant divers composants microbiens tels que le peptidoglycane, le LPS, le lipide A, et les flagelles) afin de déclencher l'immunité intestinale . L'activité TLR diminue au cours des premières semaines de vie, ce qui permet le développement d'une communauté bactérienne intestinale stable. De plus, l'activation des TLR par des antigènes appartenant au microbiote intestinal normal signale l'inhibition des réactions inflammatoires, étant de cette manière essentielle au maintien de l'homéostasie intestinale [58]. En plus de ces mécanismes cherchant à moduler le système immunitaire , le microbiote intestinal est capable également de synthétiser des molécules ayant une fonction immunomodulatrice et anti-inflammatoire qui peuvent influencer les cellules immunitaires . Parmi ces molécules, les acides gras à chaîne courte (AGCC) sont les plus étudiés dans le système immunitaire et dans la régulation de l'inflammation. En effet , il a été démontré que les AGCC ont des effets anti- inflammatoires sur la muqueuse intestinale, protégeant de cette façon l'intestin du développement des maladies inflammatoires de l'intestin. En plus , ces AGCC envoient des signaux à plusieurs types de cellules non intestinales par le biais de récepteurs couplés aux protéines G, également appelés récepteurs d'acides gras libres . Parmi ces récepteurs on retrouve le GPR109A/HCAR2 qui est activé par le butyrate engendrant un signal fondamental pour la régulation de l'homéostasie en maintenant un certain équilibre entre la tolérance immunitaire aux bactéries commensales et l'immunité aux pathogènes. Il a été suggéré également que l'interaction du butyrate et de GPR109A/HCAR2 sert autant que médiateur au développement des lymphocytes T (LT) régulateurs en modulant l'expression des gènes par le moyen de l'inhibition des histones désacétylases (HDAC) . Non seulement l'interaction des AGCC avec leur récepteurs a un impact sur les LT régulateurs , mais aussi elle induit la différenciation

des LT auxillaires en Th1 et Th17, ce qui permet de cette manière le renforcement des défenses de l'hôte contre les pathogènes . En plus d'autres études ont montré que des micro-organismes notamment *Bacteroides fragilis* peut induire le développement des cellules Th1, grâce à la production du polysaccharide A . Ce dernier est considéré comme un produit bactérien capable d'influencer le devenir des LT par son interaction avec le récepteur toll-like receptor 2 . D'autres bactéries, comme les bactéries filamenteuses segmentées et *Clostridium* spp. ont semblé avoir un impact sur le phénotype Th en stimulant la réponse immunitaire Th17, par le biais de la production d'ATP . Outre les AGCC, le microbiote intestinal produit aussi d'autres métabolites, tels que les dérivés indoliques et les polyamines ayant tout les deux une importante propriété immunomodulatrice. Ces métabolites dérivent respectivement du tryptophane et de l'arginine provenant des aliments ingérés , et exerce leur fonction immunitaire indirectement . En effet les dérivés de l'indole permettent de renforcer l'intégrité de la muqueuse intestinale ainsi qu'ils favorisent la défense contre les pathogènes en stimulant la production de peptides antimicrobiens, de mucines et la prolifération des cellules caliciformes intestinales. En ce qui concerne les polyamines telles que la putrescine, la spermidine et la spermine , ces substances jouent un rôle majeur dans l'expression et la prolifération des gènes afin de favoriser le développement et le maintien de la muqueuse intestinale et des cellules immunitaires résidentes. La majorité de ces preuves suggèrent donc que non seulement le microbiote intestinal influence la modulation du système immunitaire de l'hôte au niveau de l'intestin , mais aussi il peut affecter l'immunité dans d'autres organes .grâce à la production de molécules de signalisation[59].

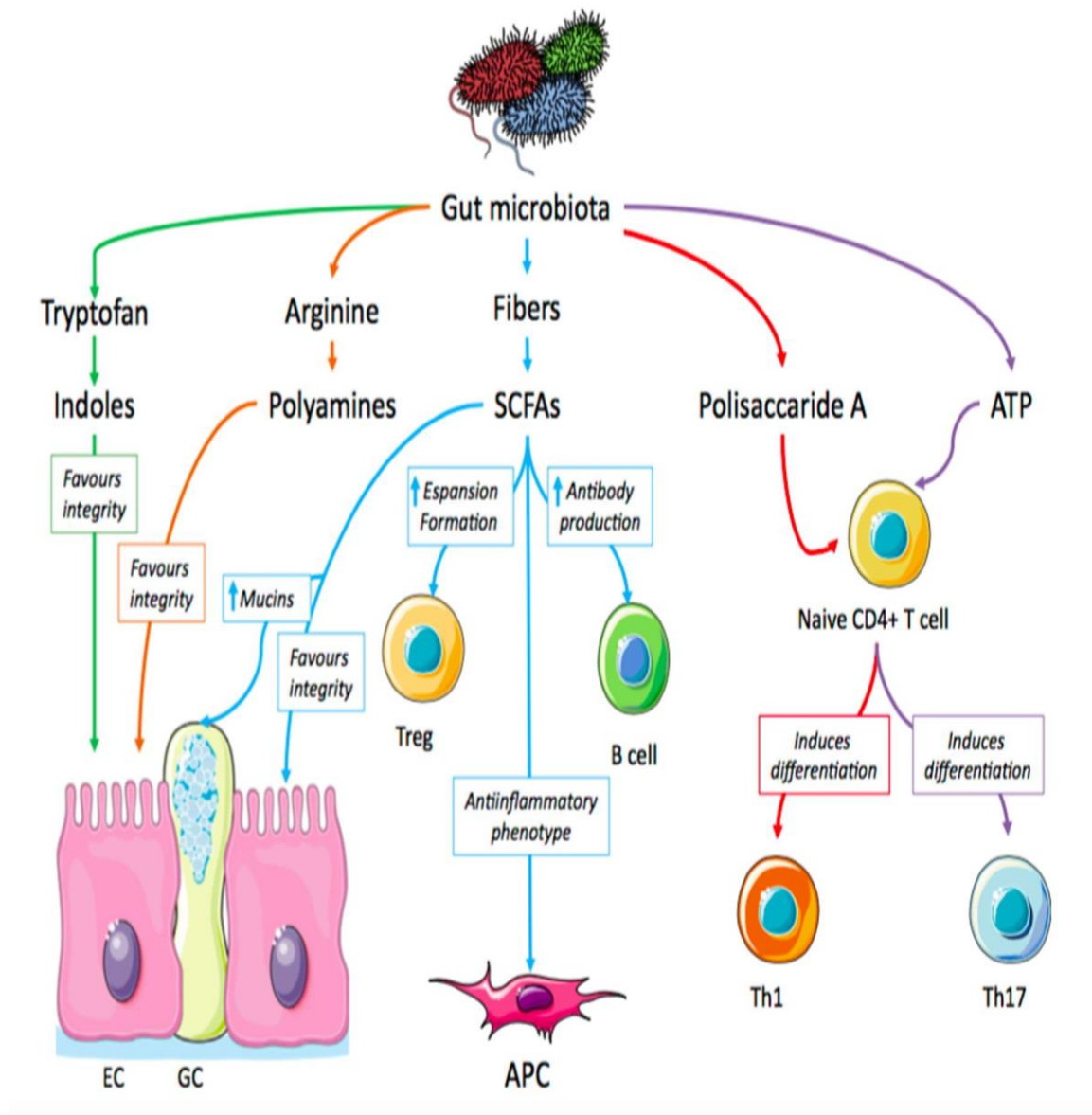


Figure 12: L'influence du microbiote intestinal sur l'intégrité de la barrière entérale et le système immunitaire par la production de plusieurs métabolites[59].

3- Axe microbiote intestinal-cerveau :

L'axe microbiote intestin-cerveau est défini comme étant un système de communication bidirectionnel dans lequel les microbes intestinaux communiquent avec le cerveau et vice versa. Cette communication se fait à travers les voies neurales, telles que le système nerveux entérique (SNE), le nerf vague, le nerf sympathique et le nerf spinal, et les voies humorales, qui comprennent des cytokines, des hormones et des neuropeptides comme molécules de signalisation[60]. Une série d'études menées sur des rongeurs élevés dans un environnement sans germes ont permis de suggérer que le microbiote intestinal tenait un rôle important dans ces interactions intestin-cerveau. Le microbiote intestinal semble apparemment influencer le développement du comportement émotionnel, des systèmes de modulation du stress et de la douleur, et des systèmes de neurotransmetteurs cérébraux[61]. C'est la principale raison pour laquelle l'intestin est appelé le "deuxième cerveau". En outre, les altérations des interactions bidirectionnelles entre le cerveau et le microbiote intestinal sont impliquées dans la pathogenèse de troubles cérébraux et intestinaux bien connus tels que le syndrome du côlon irritable et les troubles gastro-intestinaux fonctionnels. Plus récemment, elles ont été impliquées comme mécanisme possible dans la physiopathologie de plusieurs troubles cérébraux, notamment les troubles du spectre de l'autisme, la maladie de Parkinson, les troubles de l'humeur et de l'affection et la douleur chronique[61].

PARTIE 2 :
LA TRANSPLANTATION DU
MICROBIOTE FECAL (TMF) CHEZ
L'HOMME

A- DEFINITION DE LA TMF :

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est un traitement basé sur l'administration du matériel fécal contenant le microbiote intestinal d'un individu sain (donneur) à un patient (receveur) souffrant d'une pathologie liée à une dysbiose, ou à une altération de son microbiote intestinal. L'objectif de la TMF est de traiter la maladie en restaurant la diversité phylogénétique et de restituer un microbiote intestinal plus typique d'un individu "sain". La TMF est de plus en plus pratiquée et l'intérêt des patients, des chercheurs et de l'industrie pour la TMF s'est intensifié au cours de ces dernières années[62] .

B- HISTOIRE DE LA TMF :

Le récent essor scientifique dans le domaine du microbiote intestinal a clairement révélé son rôle dans la médecine contemporaine. Pourtant, l'histoire des perfusions fécales en médecine est bien plus ancienne. Les premières mentions de la TMF remontent au IV^e siècle en Chine, où les matières fécales humaines étaient utilisées sous forme de « soupe jaune » dans le but de traiter les patients souffrant de diarrhée sévère ou bien dans le cas d'une intoxication alimentaire. Plus tard au XVI^e siècle, les Chinois ont mis au point une multitude de produits dérivés des matières fécales pour les troubles gastro-intestinaux tels que la diarrhée et la constipation ainsi que pour traiter les patients souffrant de symptômes systémiques notamment la fièvre et la douleur[63]. Ultérieurement au XVII^e siècle, un anatomiste italien nommé *Fabrizius Aquapendente* a eu recours à la TMF en médecine vétérinaire. Ce concept était connu sous le terme de "transfaunation"[64]. Il est quand même intéressant de noter que de nombreuses espèces animales pratiquent naturellement la coprophagie, ce qui conduit à une plus grande diversité de micro-organismes dans leurs intestins, leur permettant de digérer un plus grand nombre de sources de nourriture. Progressivement, l'idée que les matières fécales ont une certaine capacité curative a commencé à susciter l'intérêt des médecins européens du 18^{ème} siècle. Christian Paullini (1643-1712), fut

le premier à souligner le potentiel thérapeutique des excréments humains dans son ouvrage intitulé "Heilsame Dreck-Apotheke" (pharmacie de la boue curative).

Ensuite, Antoni van Leeuwenhoek a fait une découverte fascinante en montrant que les selles contenaient des micro-organismes "les plus petites créatures de Dieu". Quant au zoologiste russe Metchnikoff (1845- 1916), il avait émis l'hypothèse que pour rester en bonne santé et vivre longtemps, notre microbiote intestinal devait contenir plus de bactéries lactiques (encore appelées "*Lactobacillus bulgaricus*") qui ont la capacité de nous protéger contre les toxines accélérant la sénescence. Toutes ces observations ont ainsi permis de poser les premières bases de l'étude du microbiote et dans son intérêt dans la santé humaine. Plus tard des descriptions plus modernes de l'utilisation de la TMF chez l'homme ont été documentées par le chirurgien américain Ben Eiseman en 1958 qui a pu traiter avec succès quatre patients atteints d'une entérococolite pseudo-membraneuse staphylococcique grâce à la TMF[64]. En outre, le premier rapport sur l'application de la TMF à une maladie non infectieuse a été publié en 1989 par Borody et ses collègues qui ont pu montrer l'efficacité de la TMF dans le traitement de la colite ulcéreuse réfractaire (CU). Au cours des années qui ont suivi, la TMF est restée une thérapie rarement utilisée, voire oubliée, jusqu'en 2013 où le premier essai contrôlé randomisé a été réalisé par Els et ses collègues sur des patients atteints d'infection récidivante à *Clostridium difficile* et la TMF a été intégrée pour la première fois dans les directives de traitement de l'ICD récurrent [63]. Depuis lors, la TMF a regagné l'intérêt des chercheurs qui ont mené de nombreuses études sur le microbiote intestinal et qui visent à montrer son efficacité dans le traitement des maladies liées à la dysbiose.

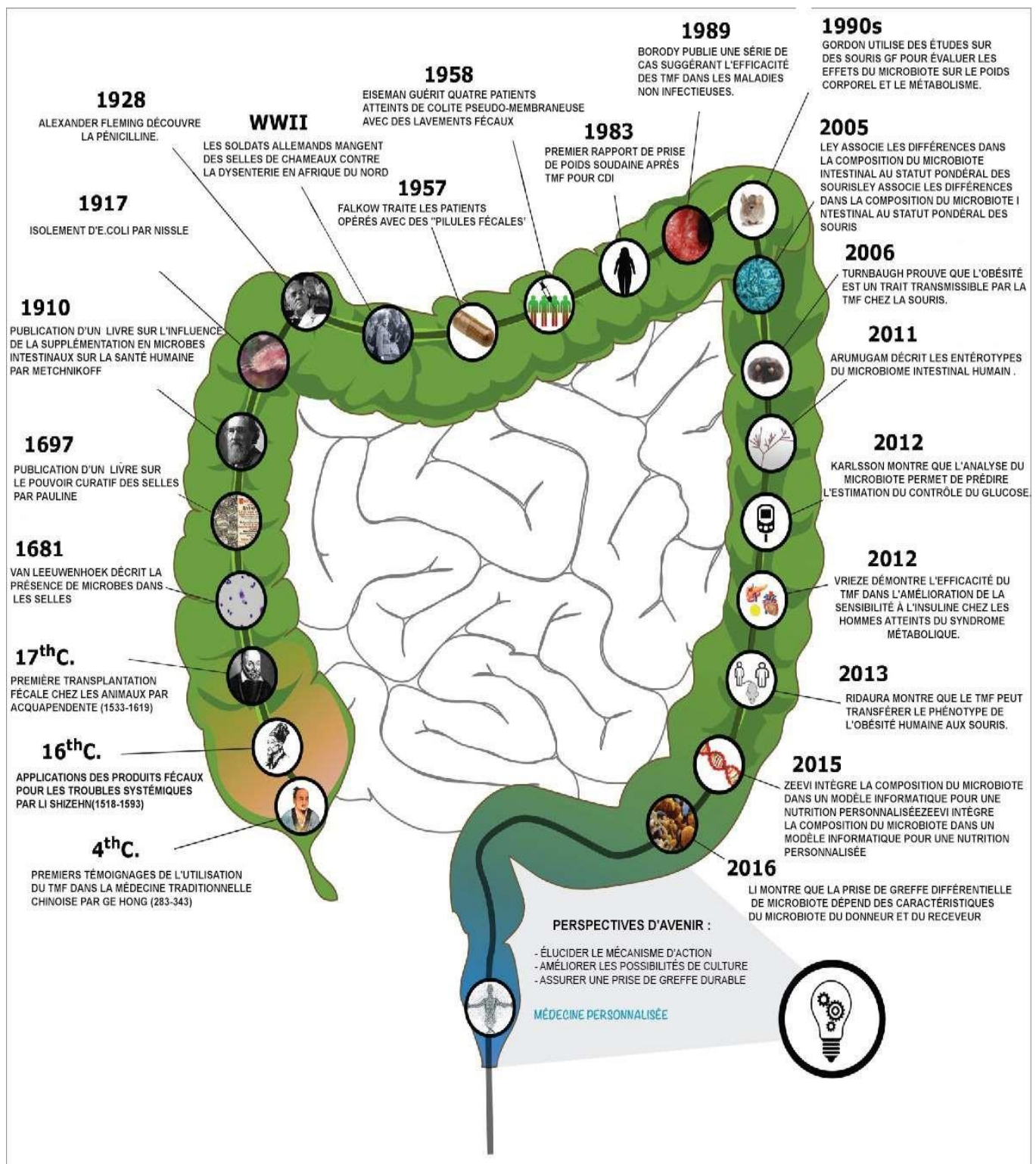


Figure 13: Chronologie des éléments clés qui ont contribué au développement et à la recherche sur le TMF [65].

C- REGLEMENTATION :

Bien que la TMF a pu montrée une efficacité élevée et un profil de sécurité favorable pour le traitement de l'infection récidivante à *Clostridium difficile*, les autorités sanitaires nationales varient considérablement dans leur interprétation de la TMF, ce qui entraîne des classifications réglementaires variables et incertaines dans le monde entier. En effet, il existe un désaccord sur la question de savoir si la TMF doit être réglementé comme un médicament ou comme les produits tissulaires ou sanguins impliqués dans d'autres transplantations. Cela est lié à l'incertitude quant à la définition et au mécanisme d'action sous-jacent de la TMF. Seuls quelques pays ont mis en place une base réglementaire concernant la TMF.

➤ Etats-unis :

La situation aux États-Unis a évolué au cours des dernières années. Au départ, la TMF n'était pas réglementée, mais en 2013, la FDA a déclaré que la TMF serait classée comme matériel biologique et ne devrait pas être effectuée sans une demande d'autorisation de nouveau médicament expérimental approuvée. La FDA a invoqué des problèmes de sécurité et d'efficacité pour justifier cette déclaration [66].

➤ Canada :

La FMT est considéré comme un nouveau médicament biologique, dont l'étude doit se faire dans le cadre d'un essai clinique après une demande d'essai clinique [67] .

➤ Europe :

Bien que l'Union européenne (UE) ait décidé que le TMF ne relevait pas de la directive européenne sur les tissus et les cellules, toutefois certains États membres européens, comme les Pays-Bas, la Belgique et l'Italie, l'ont réglementé comme un tissu. D'autres pays, dont le Royaume-Uni, la France et l'Allemagne, considèrent la TMF comme un médicament [68].

D- ASPECT PHARMACOTECHNIQUE DE LA TRANSPLANTATION

FECAL:

la TMF est de nos jours employée chez l'homme afin de traiter les affections associées à une dysbiose intestinale ou bien chez les animaux de laboratoire lors d'expériences scientifiques sur le rôle du microbiote intestinal dans les organismes[69]. Bien que la TMF est une technique qui ne présente pas beaucoup de difficulté dans sa réalisation, son approche optimale reste encore incertaine et les méthodologies employées sont très variables. En effet la TMF peut être réalisé de divers manières, on trouve différentes voies d'administration (par exemple orale, nasogastrique, nasoduodénale , nasojejunale, rectale), différentes formulations (par exemple suspension fécale ou capsule) avec des protocoles de sélection des donneurs et de traitement des selles hétérogènes selon les institutions . Cependant le processus de la TMF comprend généralement deux éléments principaux : premièrement on a le processus préalable à la TMF comprenant la sélection des donneurs et le traitement des selles. Deuxièmement vient l'étape de la préparation du receveur, la dispensation et l'administration des produits fécaux[70].

1- Sélection des donneurs :

Des exigences strictes sont imposées afin de sélectionner correctement les donneurs qui peuvent faire don de leurs matières fécales afin de minimiser le risque d'infection ou de transmission d'autres maladies. En effet, le donneur potentiel subit plusieurs étapes d'examen avant que l'on décide si le biomatériau peut être utilisé pour la TMF d'un futur receveur. Au cas où des anomalies sont détectées à n'importe quel stade du dépistage, le donneur devra être exclu du programme. La procédure d'examen d'un donneur consiste en un questionnaire comme première étape du processus de sélection afin d'obtenir des informations sur le mode de vie, les habitudes et les antécédents médicaux . Le questionnaire permet également d'exclure à l'avance les donneurs inadaptés évitant ainsi des coûts inutiles de diagnostic en laboratoire. Ensuite on

procède à des examens cliniques et tests biologique afin de s'assurer que le donneur répond à plusieurs critères tels que l'absence d'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de la syphilis, de l'hépatite A, B, C, de maladies autoimmunitaires et atopiques. Le donneur doit également être exempt de tumeurs, d'inflammation, de diabète, de diverses maladies infectieuses, de syndromes métaboliques, et il ne doit pas être en surpoids. En plus , le donneur ne peut pas être un alcoolique , ni utiliser de narcotiques ou de médicaments qui affectent le microorganisme intestinal (immunosuppresseurs, stéroïdes, probiotiques, aspirine, inhibiteurs de la pompe à protons, antibiotiques, etc.)**[69]** . Il est important de noter que compte tenu de l'épidémie mondiale de COVID-19, un groupe international d'experts en transplantation de microbiote fécal et en banques de selles pensent que des recommandations visant à mettre à jour (au moins temporairement) le dépistage des donneurs de selles sont nécessaires de toute urgence, car le risque de transmission du SRAS-CoV-2 par la transplantation de microbiote fécal pourrait être plus élevé que dans le cas d'autres transplantations de tissus. En effet , des données ont montré que le SRAS-CoV-2 peut se trouver dans les selles et que les échantillons de selles peuvent rester positifs pour le virus même lorsqu'il n'est plus détectable dans les voies respiratoires, ce qui suggère la possibilité d'une voie de transmission fécale-orale. Ainsi des ajouts aux mesures actuelles de sélection des donneurs ont été proposé , notamment le test RT-PCR qui doit être systématique dans les pays endémiques , puis les selles des donneurs devraient être conservées et mises en quarantaine pendant 30 jours avant d'être utilisées, et ne devraient être libérées que si le donneur n'a pas développé de symptômes**[71]**. L'éventail des tests recommandés par les auteurs est très large et bien qu'il y ait quelques variations entre les institutions, il existe des protocoles acceptés pour la sélection des donneurs résumés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 4: Critères d'exclusion suggérés pour les donneurs potentiels de selles [72].

Critères d'exclusion
-Âge <18 ans ou >65 ans -IMC >30 kg/m² -Syndrome métabolique -Dénutrition modérée à sévère -Antécédents d'utilisation d'antibiotiques au cours des 6 derniers mois -Diarrhée au cours des 3 à 6 derniers mois -Antécédents de colite à <i>Clostridium difficile</i> -Trouble immunitaire ou utilisation de médicaments immunosuppresseurs -Antécédents de consommation de drogues ou autre facteur de risque récent de VIH ou d'hépatite virale -Antécédents de voyage dans une région tropicale au cours des 3 derniers mois. -Toute maladie ou atteinte gastro-intestinale (maladie inflammatoire de l'intestin, syndrome du côlon irritable, tumeur maligne gastro-intestinale ou chirurgie majeure) -Antécédents de maladie auto-immune ou atopique -Antécédents de syndrome de douleur chronique (fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique) -Troubles neurologiques

Tableau 5: Suggestions de Tests de laboratoire pour les donneurs potentiels de selles

Tests	Le sang	Les fèces
Les Bactéries	- <i>Treponema</i>	- Coproculture de : <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i>, <i>Yersinia</i> - <i>Helicobacter pylori</i> EIA (Enzyme Immunoassay) - Enterococcus résistant à la vancomycine. - Test de Clostridium difficile - Bactéries résistantes aux antibiotiques
Les virus	- IgM Virus de l'hépatite A - Antigène de surface de l'hépatite - Anti-hépatite C virus - VIH 1 et 2	- Norovirus EIA ou PCR - Rotavirus EIA
Les parasites	- <i>Entamoeba histolytica</i> - <i>Strongyloides stercoralis</i>	- Microsporidies - Antigène fécal Giardia(EIA) - Cryptosporidium (EIA) - Technique de Ziehl-Neelsen pour Isospora et Cyclospora
Autres	- NFS (numération formule sanguine) - Exploration du foie - CRP (C-reactive protein) et VS(vitesse de sédimentation)	- PCR toxine

Il existe un large débat concernant la préférence de sélection du donneur à savoir si le donneur de selles doit être désignés par le patient, généralement des membres de la famille (conjoint, frères et sœurs, enfants ou amis), ou s'il est préférable de choisir un donneur non apparenté dont le matériel fécal pourrait être mis en banque dans des

structures spécialisées qui fournissent un soutien à l'hôpital qui effectuera la TMF[73]. Les premières études ont noté la préférence pour les donneurs apparentés en raison de leur similarité génétique et de leur environnement commun, tous deux connus pour influencer la diversité intestinale. Un environnement partagé réduit également le risque de transfert d'agents infectieux au patient [74]. Cependant l'utilisation de selles de donneurs désignés par le patient entraîne généralement des retards dans le traitement en raison du temps nécessaire pour trouver, sélectionner et tester les donneurs, ce qui entraîne une augmentation des coûts et des problèmes de calendrier[72] . En ce qui concerne les donneurs non apparentés , il a été noté que l'exclusion de ces volontaires sains n'était pas justifiée vu qu' on a pas signalé de différence statistiquement significative dans les résultats de la TMF en fonction de si le donneur est apparentés ou non au receveur[74] . De plus le recours aux donneurs non apparentés peut présenter de multiples avantages, notamment la facilité d'accès et de la disponibilité dans les banques de selles. La sélection d'un donneur peut prendre des semaines, ce qui permet d'économiser du temps et de l'argent en traitant les patients avec des dons provenant d'une source établie. En outre, la TMF va être plus accessible par le fait que les professionnels de santé n'ont plus à se soucier de la sélection et du traitement des donneurs.

2- Collecte , traitement et stockage du matériel fécal :

Une fois que les donneurs ‘idéaux’ ont été sélectionnés, la collecte, le traitement et , si nécessaire le stockage du matériel fécal sont planifiés . Les selles doivent être prélevées chez le donneur dans un délai d'un mois. Un dépistage doit être effectué avant et après la période de don pour s'assurer que toutes les selles collectées sont sûres[75] . Les donneurs potentiels recueillent leurs selles dans un sac en plastique propre et les apportent au laboratoire de microbiologie. Pour être acceptées pour le traitement, les selles doivent être correctement collectées auprès de donneurs appropriés (de préférence dans les <6 heures suivant l'évacuation, toujours dans les 24

heures suivant l'évacuation). En outre, elles ne peuvent pas être contaminées (par de l'eau, de l'urine ou du sang) et devaient être complètes (30-50 g)[76]. Le traitement et le stockage du matériel fécal peuvent varier selon la nature de la préparation. En effet, on peut avoir recours par exemple à des selles fraîches pour la TMF ou bien à des selles congelées puis décongelées avant administration, ou bien on peut préparer des formulations plus sophistiquées comme les capsules. Les manipulations d'échantillons de matières fécales doivent être effectuées sous une hotte, et l'opérateur doit porter une blouse résistante aux fluides, des gants et un masque avec des lunettes de protection ou une protection oculaire lorsqu'il manipule ou mélange des matières fécales. La plupart des études suggèrent que les selles doivent être traitées dans un environnement anaérobie afin de préserver autant de bactéries anaérobies obligatoires que possible. Cependant, la plupart des laboratoires ne disposent pas de chambres anaérobies, et le traitement des selles en aérobies ne s'est pas révélé sans succès, ainsi l'utilisation d'une enceinte sous phase gazeuse anaérobie (N₂) ne semble pas être absolument nécessaire[77].

- **Matériel fécal frais :**

Une fois les selles recueillies, une quantité est prélevée afin d'être diluée avec un volume trois à cinq fois supérieur d'une solution de NaCl à 0,9% sébile afin de respecter l'isotonie du prélèvement, mais d'autres véhicules, tels que l'eau ou le lait à 4 %, ont également été décrits[77]. La quantité de matières fécales à utiliser varie d'une étude à l'autre, la plupart suggèrent d'utiliser 50 g de matières fécales ; néanmoins, il a été démontré récemment que même 30 g de matières fécales étaient suffisantes pour réussir une TMF. Ainsi pour 30g de matières fécales on utilise 150 mL de solution saline stérile (0,9 % de NaCl) puis on homogénéise la dilution en mélangeant dans un mixeur dont les parties en contact avec les selles sont autoclavables ou à usage unique[78]. La suspension de selles doit ensuite passer à travers un filtre comme un passoire à thé en acier inoxydable pré-stérilisé afin d'éliminer les particules qui peuvent gêner l'administration par colmatage des seringues. Il est à noter que le stockage et la préparation des selles doivent être

aussi brefs que possible afin de protéger la viabilité des bactéries anaérobies. La suspension fécale fraîche doit être administrée dans les 6 heures[78] .Toutefois, la période de stockage peut être prolongée à une température plus basse. En effet , une étude a pu démontré que les selles fraîches pouvaient être conservées jusqu'à 24 heures dans un réfrigérateur domestique à 4°C [70].

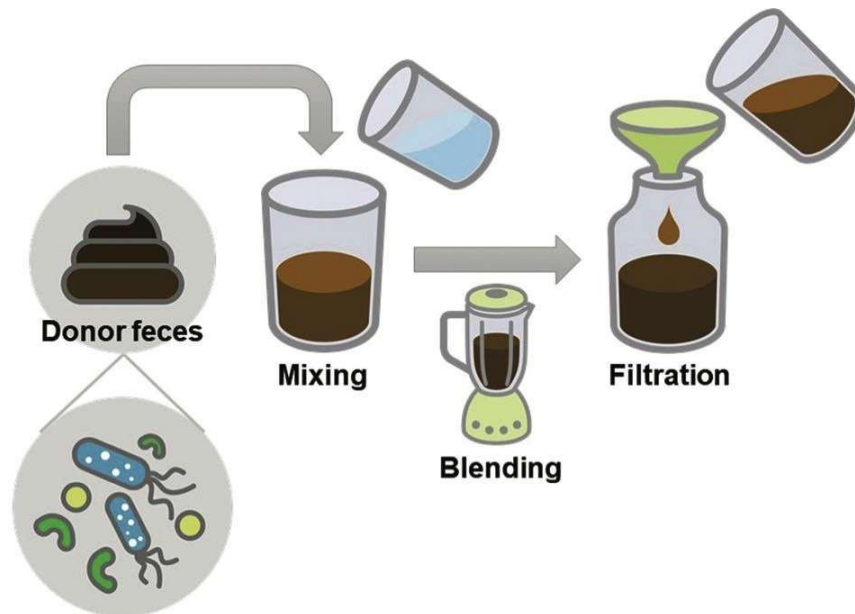


Figure 14: Schéma des étapes du traitement des selles fraîches[63] .

- **Matériel fécal congelées :**

L'utilisation de selles congelées a été rapportée pour la première fois dans une étude de 2012, qui a démontré que le traitement de l'infection récidivante à *Clostridium difficile* est efficace à un taux de 90% en utilisant du matériel fécal congelé[70] . Plus tard , Le chercheur Lee et ses collègues ont mené un essai randomisé en double aveugle où ils ont comparé des selles congelées puis décongelées à des selles fraîches administrées par lavement pour la prévention des rechutes d'infection à *Clostridium*

difficile (ICD) après une antibiothérapie standard . L'étude a pu révéler qu'il n'y avait aucune différence significative dans la prévention des rechutes d'ICD entre les patients chez qui on a utilisé des selles congelées (83,5 %) et ceux qui ont reçu des selles fraîches (85,1 %)[79] .Ces études ont ainsi permis de fournir des preuves solides soutenant la pratique de la conservation des préparations de selles congelées jusqu'à ce qu'elles soient prêtes à être administrées. Ceci a permis donc de valider le potentiel de centralisation de la préparation du matériel pour la TMF dans une banque de selles pour une distribution dans un large réseau. C'est ainsi que la notion de suspension fécale "prête à l'emploi" est apparu car le matériel fécal du donneur universel peut être transformé en aliquotes de 250 ml selon une méthode standardisée , puis conservé à -80°C et stocké dans des banques de selles jusqu'à ce qu'il soit livré sur carboglace à chaque institut demandeur[72]. Dans ce cas, le service d'une banque de selles permet d'éliminer le temps et les efforts nécessaires au dépistage et au traitement des selles, réduisant par conséquent le délai de réalisation de la TMF. Openbiome (Cambridge, MA, États-Unis) est la première banque de selles à but non lucratif au monde, qui a été fondée en 2012. Depuis d'autres banques ont vu le jour tels que Netherlands Donor Feces Bank(Pays – bas , 2016), Asia Microbiota Bank (Hong Kong , 2016) , et Microbioma.org (Espagne,2016) . Le processus de préparation du matériel fécal congelé consiste à préparer une suspension fécale en utilisant une quantité de selles (50 g selon les recommandations britannique et 30 g selon les recommandations européenne)et 150 ml de solution saline (0,9% de NaCl) dans un récipient de 250 ml. Après filtration, le glycérol à 10% est ajouté autant que cryoprotecteur afin de protéger les cellules des dommages causés par la congélation, et d'améliorer ainsi la survie des micro-organismes. La suspension finale est ensuite conditionné dans des flacons stériles (250mL dans chaque flacon) et clairement étiquetée, puis elle est congelée à - 80°C. Les selles congelées peuvent être conservées sans perte de viabilité pendant 6 à 12 mois à - 80°C[80].

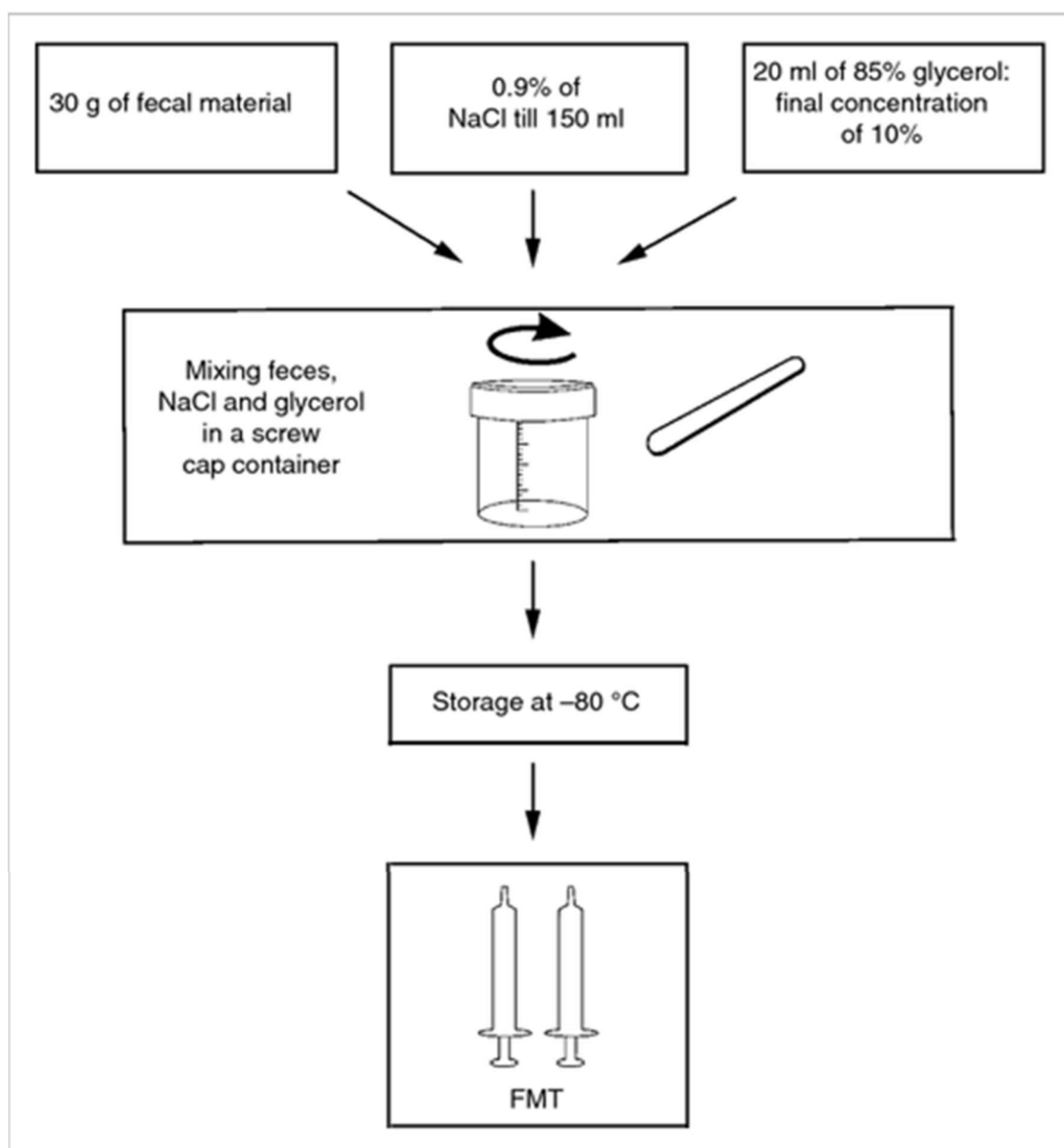


Figure 15: Protocole de préparation du matériel fécal congelé[80].

Le jour de la TMF, la suspension fécale doit être décongelée puis mélangée à une solution saline afin d'obtenir le volume de suspension escompté. Il existe toutefois des variations interinstitutionnelles dans le procédure de décongélation du matériel fécal congelé. En effet certains instituts proposent d'effectuer une décongélation dans un bain d'eau chaude à 37°C [78] , tandis que d'autres comme la British Society of Gastroenterology (BSG) et la Healthcare Infection Society (HIS) suggèrent

d'envisager de décongeler les selles congelés à température ambiante et non dans des bains d'eau chaude, en raison des risques de contamination croisée avec *Pseudomonas* (et autres contaminants) et de la réduction de la viabilité bactérienne [81]. Si nécessaire une filtration doit être réaliser afin d'éliminer les particules. Il convient de noter que les décongélations et congélations répétitives doivent être évitées et que l'administration doit être effectuée dans les 6 heures suivant la décongélation. Le recours au matériel fécal congelé pour la TMF présente un certain nombre d'avantages notamment un coût plus faible avec la réduction du nombre et de la fréquence des examens des donneurs, une disponibilité immédiate de la TMF grâce aux banques de selles et la possibilité d'administrer la TMF dans des centres qui ne disposent pas de laboratoires sur place. En outre, l'utilisation de matériel congelé est plus sécurisé vu que les donneurs sont sélectionnés à l'avance et , qu'il est possible de tester à nouveau les selles décongelés , ce qui permet de détecter d'éventuelles infections virales en incubation avant l'administration[82].

- **Matériel fécal en capsules :**

L'accès à la TMF est encore limité par la lourde logistique de la sélection des donneurs, du traitement de l'inoculum et des méthodes invasives d'administration(coloscopie et sonde nasogastrique ou nasoduodénale) . Au cours des deux dernières années, plusieurs avancées importantes ont été réalisées dans le but de rendre la TMF accessible à une plus large population de patients[82].Parmi ces progrès, on a mis au point des capsules contenant du matériel fécal en tant qu'une option d'administration par voie orale et une alternative aux méthodes classiques invasives de la TMF . Les capsules peuvent être préparées à partir de matériel fécal congelés ou bien lyophilisés.

- ✓ Matériel fécal congelé en capsules :

La production de capsules contenant du matériel fécal congelé implique la préparation d'une suspension fécale en mélangeant dans un mixeur les selles prélevés d'un donneur sain et une solution saline (0,9%NaCl) . La filtration est nécessaire afin

d'éliminer les particules. La suspension finale est ensuite concentrée par centrifugation puis remise en suspension dans une solution saline à un dixième du volume de l'échantillon initial avec 10% de glycérol ajouté comme cryoprotecteur bactérien. Par la suite, la suspension de selles est introduite à la pipette dans des capsules qu'on va conserver à -80°C[83]. La taille et les types de capsules qu'on peut employer varient en fonction de leurs disponibilités et du lieu de libération prévu. Cependant, la majorité des études emploient des capsules de taille 00 ou plus petites afin que la taille soit facilement gérable par les patients [84]. Les capsules en gélatine dur ont tendance à se dissoudre peu de temps après avoir pénétré dans un environnement humide et acide (tel que l'estomac)[85]. Afin d'éviter la désintégration des capsules en présence d'acidité, il est possible d'avoir recours à une double encapsulation dans des capsules d'hypermellose disponibles dans le commerce (DRCaps, Capsugel) résistants aux acides. Les essais de stabilité de ces capsules dans un environnement acide imitant l'estomac ont été testés en interne en évaluant des capsules remplies de bleu trypan. À 37°C et à un pH de 3 ou moins, les capsules étaient stables pendant 115 minutes avant que le colorant ne soit libéré[83]. Une autre option consiste à former une couche de polymère à l'intérieur des capsules. Pour cela on peut citer deux substances qui peuvent être employées : Eudragit® L 30 D-55 (Ph. Eur. Acide méthacrylique - Copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1) Dispersion 30%) et Eudragit® RS 30 D (Ph. Eur. 0,3% Sodium Laurilsulfate, 1,2% Polysorbate 80 - Dispersion aqueuse avec 30% de substance sèche). Les substances sont placées dans la moitié inférieure des capsules à l'aide d'une pipette, puis retirées instantanément. Les capsules sont ensuite laissées à sécher pendant 24 heures[83]. Tout comme le choix du type et de la taille de la capsule, les conditions de stockage du produit encapsulé varient selon les études. La majorité des travaux ont rapporté le stockage de capsules à -80°C pour une conservation à long terme, et à -20°C ainsi qu'à 4°C pour un stockage à court

terme[84] . La TMF par voie orale au moyen de capsules présente l'avantage d'être réalisée par les patients eux-mêmes sans l'aide de médecins. Cependant, cette méthode d'administration ne peut pas être envisagée chez les patients ayant des problèmes de déglutition.

✓ Matériel fécal lyophilisé en capsules :

Bien que le recours aux capsules contenant du matériel fécal congelé pour la TMF présente certains avantages, cette technique reste toutefois limitée par le stockage qui doit se faire à -80°C, ce qui nécessite une administration sur place ou une livraison sur carboglace (une opération lourde et coûteuse). Afin de remédier à ces inconvénients , la lyophilisation du matériel fécal s'est révélée une technique intéressante afin d'obtenir des produits dont la qualité est préservée et qui peuvent être conservées à une température plus élevée de 4°C pendant 12 mois[70] . En outre, dans une étude menée par Staley et ses collègues sur 49 patients atteints d'infection récidivante à *Clostridium difficile* , on a pu développer une préparation lyophilisée à partir des selles des donneurs destinée à être administrée par voie orale qui s'est montrée efficace dans le traitement de ces patients[82] . La préparation du lyophilisat se fait à partir d'une suspension fécale générée dans une solution saline en utilisant un mélangeur de laboratoire pour homogénéiser les échantillons. Par la suite , on procède à la filtration puis à la centrifugation de la suspension fécale afin d'augmenter la concentration de l'échantillon[76] . Le culot bactérien est ensuite remis en suspension avec une solution saline et un cryoprotecteur afin d'optimiser la conservation des organismes vivants constitutifs du microbiote fécal . Les chercheurs ont testé de nombreux cryoprotecteurs afin de déterminer celui qui est le plus compatible. L'évaluation a montré que Le glycérol à 10% utilisé en routine pour la TMF avec des selles congelées ne semble pas adapté à la préparation de lyophilisats . Par contre la maltodextrine et le tréhalose se sont révélés comme étant des cryoprotecteurs prometteurs[86] .

La préparation est par la suite lyophilisée, et le produit obtenu peut être encapsulé dans des capsules et conservé à 4°C. Alors que le matériel fécale congelé devait être stocké à des températures de congélation ultra-basses, la stabilité thermique du produit lyophilisé encapsulé a permis une certaine flexibilité dans le stockage.

- **Matériel fécal synthétique :**

Afin de limiter les contraintes liées à la TMF, les chercheurs n'ont pas cessé de penser à développer des formulations à partir du matériel fécal qui permettent d'obtenir un produit ayant le moins d'inconvénients possible. L'un des effets indésirables les plus importants de la TMF est le risque de transmission d'agents pathogènes malgré un dépistage rigoureux. Pour y remédier, le chercheur Petrof et ses collègues ont proposé une formulation de substitution des selles (selles synthétiques) appelé "RePOOPulate" administrés par perfusion coloscopique[70]

La préparation a consisté à isoler des selles d'un donneur 33 espèces bactériennes commensales sensibles à une série d'antibiotiques et relativement faciles à cultiver. La correspondance la plus étroite entre les espèces a été déduite par alignement de la séquence d'ARNr 16S sur la base de données GreenGenes. Chacun des microbes isolés a été mis en culture individuellement sur une gélose (Fastidious Anaerobe Agar) tout en respectant les conditions d'anaérobies strictes. Ces micro-organismes ont été sélectionnés afin de générer une formulation de substitution des selles en préparant un mélange de suspension bactérienne à partir des cultures. Les selles synthétiques ont été ensuite placées en atmosphère réduite dans un récipient à double fermeture à 4°C, et utilisées dans les 24 heures suivant sa préparation. L'étude a rapporté deux cas de guérison de patients atteints d'infection récidivante à *Clostridium difficile* grâce à la perfusion coloscopique de substitut de selles ou RePOOPulate[87].

Closest species match, inferred by alignment of 16S rRNA sequence to GreenGenes database ^a	% identity to closest match	Relative abundance (by biomass) in RePOOPulate formulation
<i>Acidaminococcus intestinalis</i>	100	+++
<i>Bacteroides ovatus</i>	99.52	+
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> (two different strains)	99.79	++
	99.79	++
<i>Bifidobacterium longum</i> (two different strains)	99.86	+++
	99.16	+++
<i>Blautia producta</i>	96.43	+
<i>Clostridium cocleatum</i>	91.92	+
<i>Collinsella aerofaciens</i>	98.73	+
<i>Dorea longicatena</i> (two different strains)	99.62	+
	99.60	+
<i>Escherichia coli</i>	99.80	+
<i>Eubacterium desmolans</i>	94.90	+
<i>Eubacterium eligens</i>	98.15	+++++
<i>Eubacterium limosum</i>	97.05	+
<i>Eubacterium rectale</i> (four different strains)	99.59	+++++
	99.60	+++++
	99.19	+++++
	99.53	+++++
<i>Eubacterium ventriosum</i>	100	++
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	99.17	+++++
<i>Lachnospira pectinoshiza</i>	95.22	+
<i>Lactobacillus casei/paracasei</i>	99.47	+
<i>Lactobacillus casei</i>	99.74	+
<i>Parabacteroides distasonis</i>	99.45	++
<i>Raoultella</i> sp.	99.40	+
<i>Roseburia faecalis</i>	99.65	++
<i>Roseburia intestinalis</i>	100	++
<i>Ruminococcus torques</i> (two different strains)	99.15	+++
	99.29	+++
<i>Ruminococcus obeum</i> (two different strains)	94.89	+
	94.69	+
<i>Streptococcus mitis</i> ^b	99.79	+

Figure 16: La composition du substitut de selles (RePOOPulate)[87]

- **Filtrat Fécal stérile :**

Le mécanisme exact de la TMF n'a pas encore été complètement élucidé. Bien que le microbiote soit le composant le plus important des selles humaines, les autres composants tels que les acides gras à chaîne courte (AGCC) et les débris bactériens, pourraient également exercer une efficacité thérapeutique dans la TMF. De plus le transfert de micro-organismes comporte des risques incontrôlables de maladies infectieuses en particulier chez les patients immunodéprimés. En se basant sur ces points , le chercheur Stephan J .Ott et ses collègues ont mené une étude sur des patients atteints de *Clostridium difficile* et ont suggéré que l'utilisation de filtrats fécaux stériles contenant les constituants des selles autre que les micro-organismes (débris bactériens, protéines, composés antimicrobiens, produits métaboliques et oligonucléotides/ADN) pourrait être efficace pour traiter ces patients . Dans cette étude les selles ont été recueillies auprès de 5 donneurs sains . Environ 50g de matières fécales ont été pesées puis transférés dans un mixeur afin d'être homogénéisés avec 500 mL de solution saline normale stérile . Par la suite le mélange obtenu a été centrifugée pendant 10 minutes à environ $1800 \times g$ et le surnageant résultant a été transféré dans un bécher afin d'être filtrer de manière stérile pour éliminer les particules et les micro-organismes. Le filtrat stérile a été ensuite transféré aux patients en une seule administration via une sonde nasojéjunale. Les résultats ont révélé que les cinq patients atteints d'infection se sont rétablis après la TMF[88] .Ainsi, le transfert de filtrat fécal stérile peut être une bonne alternative à la TMF traditionnelle, en particulier pour les patients immunodéprimés, afin de réduire le risque de transmission de pathogènes. Récemment une autre étude a pu montré que le transfert de filtrat fécal peut protéger contre l'entérocolite nécrosante chez des porcs prématurés[89] , cependant d'autres recherches sont nécessaires afin de démontrer l'efficacité du matériel fécal stérile dans d'autres pathologies .

3- Préparation du receveur :

Une fois que le receveur a donné son consentement écrit et qu'un donneur approprié a été identifié, la procédure de TMF commence par une préparation du receveur afin de garantir un processus sûr et efficace. La préparation du patient dépend de la voie d'administration et de l'indication de la TMF .Toutefois, quelle que soit la source des matières fécales ou la voie d'administration choisie, les patients subissant une TMF ont besoin de soutien et d'éducation avant le traitement.

3-1 Arrêt des antibiotiques :

Le receveur ne doit pas prendre d'antibiotiques sous n'importe quelle forme avant la perfusion fécale[63] .En effet , les antibiotiques peuvent avoir un effet néfaste sur les matières fécales transplantées. La plupart des études ont suggéré qu' une période d'arrêt de l'antibiothérapie était nécessaire . La durée de cette période varie d'une étudeà l'autre de 4h à 72 heures mais la majorité préconise 24h[90] . Il leur est en outre conseillé de ne pas recommencer à prendre ces médicaments après l'intervention et d'essayer d'éviter toute antibiothérapie inutile à l'avenir[91] .

3-2 Lavage intestinal :

Lorsque le matériel fécal est administré par coloscopie, le lavage intestinal est essentiel à réaliser chez les receveurs la veille de la TMF. Pour des raisons de sécurité, le polyéthylène glycol (PEG) est recommandé pour le lavage intestinal. Ce dernier présente de nombreux avantages notamment l'élimination des antibiotiques résiduels, de la toxine de *C. difficile*, des spores et des cellules végétatives. Ceci va permettre à l'intestin du patient d'être pratiquement exempt de selles contaminés avant la perfusion et d'assurer ainsi une greffe fécale saine . Dans de nombreuses études , le lavage intestinal a montré son efficacité également lorsqu'il est réalisé avant l'administration des selles par voie digestive supérieur[90] .

3-3 Prémédication:

- **Antibiotiques :**

Dans le cas des patients atteints d'infection récidivante à *Clostridium difficile*, une antibiothérapie par voie orale à base de vancomycine ou de fidaxomicine doit être effectuée pendant au moins 3 jours avant la TMF afin de diminuer l'abondance de *C.difficile* . Toutefois, les antibiotiques doivent être arrêtés 12-72h heures avant la TMF.[78]

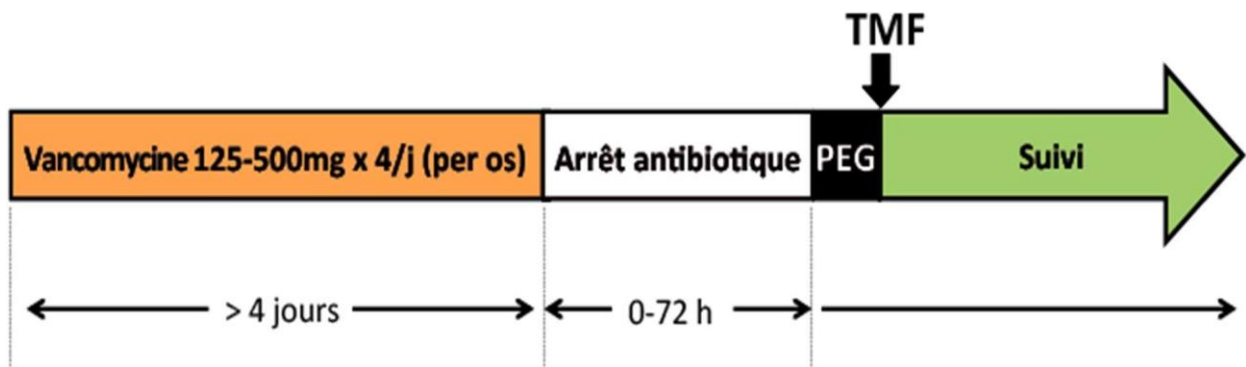


Figure 17: Séquençage thérapeutique pour le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile* par la TMF[92] .

- **Anti-diarrhéiques :**

Certaines instituts suggèrent l'administration du lopéramide après la TMF afin de pouvoir retenir le matériel fécal administré dans le colon aussi longtemps que possible[62] . Toutefois , d 'autres études ont rapporté l'utilisation du lopéramide 1h avant la TMF afin de s'assurer que les matières fécales transplantées restent au moins 4 heures dans les intestins [63] .

- **Sédatives :**

Lorsque la TMF est effectué par endoscopie ou coloscopie, une sédation du patient est généralement nécessaire , il est donc recommandé que le receveur soit accompagné

par un adulte responsable le jour de l'intervention afin qu'il puisse le ramener chez lui une fois la TMF terminée[93] .

- **Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) :**

Parmi les différentes méthodologies, une variable importante est l'utilisation pré-procédurale d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) lors de l'administration d'une TMF par voie gastro-intestinale supérieure. Cette pratique a été fondée sur l'hypothèse selon laquelle une acidité gastrique réduite permet de protéger le microbiote transplanté afin d'obtenir une meilleure dose microbienne pour le traitement. À ce titre, la British Society of Gastroenterology (BSG) et la Healthcare Infection Society (HIS) suggèrent , avec un faible niveau de preuve, que les IPP devraient être envisagés pour l'administration de la TMF par voie gastro-intestinale supérieure . Au contraire, un consensus européen a reconnu le manque de preuves du bénéfice des IPP avant la procédure. En effet, son bénéfice pour la TMF n'est pas prouvé, et il y a même de bonnes raisons de penser qu'ils peuvent même être dangereux. Certaines études ont révélée que l'utilisation des IPP peut être associée à un risque accru d'ICD et d'autres infections entériques. Bien qu'il ne s'agit pas d'un antibiotique, l'utilisation des IPP peut modifier le microbiote intestinal, en élargissant les genres *Enterococcus* et *Streptococcus* et en augmentant d'autres gènes bactériens associés à l'invasion épithéliale[94] . Ces résultats ont poussé à remettre en question la nécessité de la prescription d'IPP avant l'administration d'une TMF par voie digestive supérieure .Toutefois ,des études supplémentaires sont nécessaires pouroptimiser les protocoles en termes de sécurité et d'efficacité.

- **Prokinétique :**

De nombreux auteurs suggèrent l'administration de prokinétiques (comme le métoclopramide) avant de procéder à une TMF par voie digestive haute afin de réduire le risque d'aspiration lié à cette voie d'administration[95] .

4- Voies d'administration de la TMF :

Le matériel fécal peut être transplanté de différentes manières et le choix de la meilleure voie d'administration reste une décision difficile à prendre avec certitude. De multiples études publiées se sont intéressées à établir un lien entre les voies d'administration et les taux d'efficacité de la TMF . Certaines revues de la littérature suggèrent que la coloscopie est la voie d'administration la plus efficace, avec des taux d'efficacité allant de 91 à 95 %, contre 80 à 88 % pour l'administration par sonde nasogastrique ou nasoduodénale. Toutefois, une étude récente de Kao et al. a pu révéler que la TMF par les capsules orales était tout autant efficace que l'administration par coloscopie (prévention de l'ICD dans le groupe capsule 96,2 % contre le groupe coloscopie 96,2 %)[79] . Bien que de nombreux auteurs suggèrent que l'administration du matériel fécal par coloscopie est la procédure la plus efficace , il existe malheureusement peu d'études comparant l'efficacité de la TMF selon les différentes voies d'administration et pouvant confirmer cette hypothèse[77] . Par conséquent, il n'existe pas de preuves claires favorisant une seule voies d'administration et les décisions doivent être fondées sur la localisation de la maladie dans l'intestin et l'expertise du médecin. La détermination de la méthode d'administration appropriée doit aussi tenir compte de certains facteurs notamment la gravité de la pathologie à traiter , l'état de santé général et les préférences personnelles du patient . Les voies d'administration rapportées pour la TMF peuvent être résumées et divisées en deux catégories : les voies d'administration par le tube digestif supérieur, et les voies d'administration par le tube digestif inférieur.

4-1-Administration du matériel fécal par le tube digestif inférieur :

La TMF peut être effectué par voie digestive basse au moyen de divers méthodes : coloscopie, lavement, et par une nouvelle méthode consistant à un tubage entérale transendoscopique (TET) du colon[96] .

- **TMF par coloscopie :**

La coloscopie est une méthode très souvent employée pour la TMF . Il s'agit d 'une procédure endoscopique se basant sur l'introduction par l'anusc dans le colon du patient d'un long tube flexible appelé coloscope muni d'une caméra et d'une source de lumière à son extrémité. Les matières fécales fraîches ou décongelées le jour de l'intervention sont transférées dans des seringues qu'on insère dans le canal opératoire du coloscope , puis lorsque le médecin retire la sonde, la solution de transplantation fécale est pulvérisée sur les parois du côlon[93] . Dans les études qui ont eu recours à la TMF par coloscopie, il existe des variations dans le volume (100-1000 mL) et dans le site de perfusion. Cependant, l'utilisation d'une grande quantité de selles (>50g) et d'un volume important (> 500 mL) semble donner de meilleurs résultats. Les patients présentant une inflammation colique plus importante recevant moins de perfusion (environ 150 ml) car l'inflammation peut entraîner une urgence et augmenter le risque d'évacuation immédiate[97] .



Figure 18: Introduction dans le canal du coloscope d'une seringue préremplie de la préparation fécale pour une transplantation dans le tractus gastro-intestinal inférieur[98]

Il est recommandé, dans la mesure du possible, de perfuser les selles du donneur dans le côlon droit via le canal de travail du coloscope. En cas de colite grave, la suspension fécale peut être déposée dans le côlon gauche pour des raisons de sécurité[78] . Le placement du matériel fécal transplantés dans l'iléon terminal ou le cæcum peut théoriquement contribuer à une rétention plus longue du FMT, étant donné la présence de la valve iléocæcale. Toutefois certains auteurs suggèrent l'instillation du matériel fécal lors du retrait du coloscope en le distribuant dans tout le côlon. D'autres proposent que la suspension de selles soit déposée principalement dans le côlon proximal, mais aussi dans d'autres segments du côlon présentant l'inflammation la plus grave ou la diverticulose la plus étendue[77] .

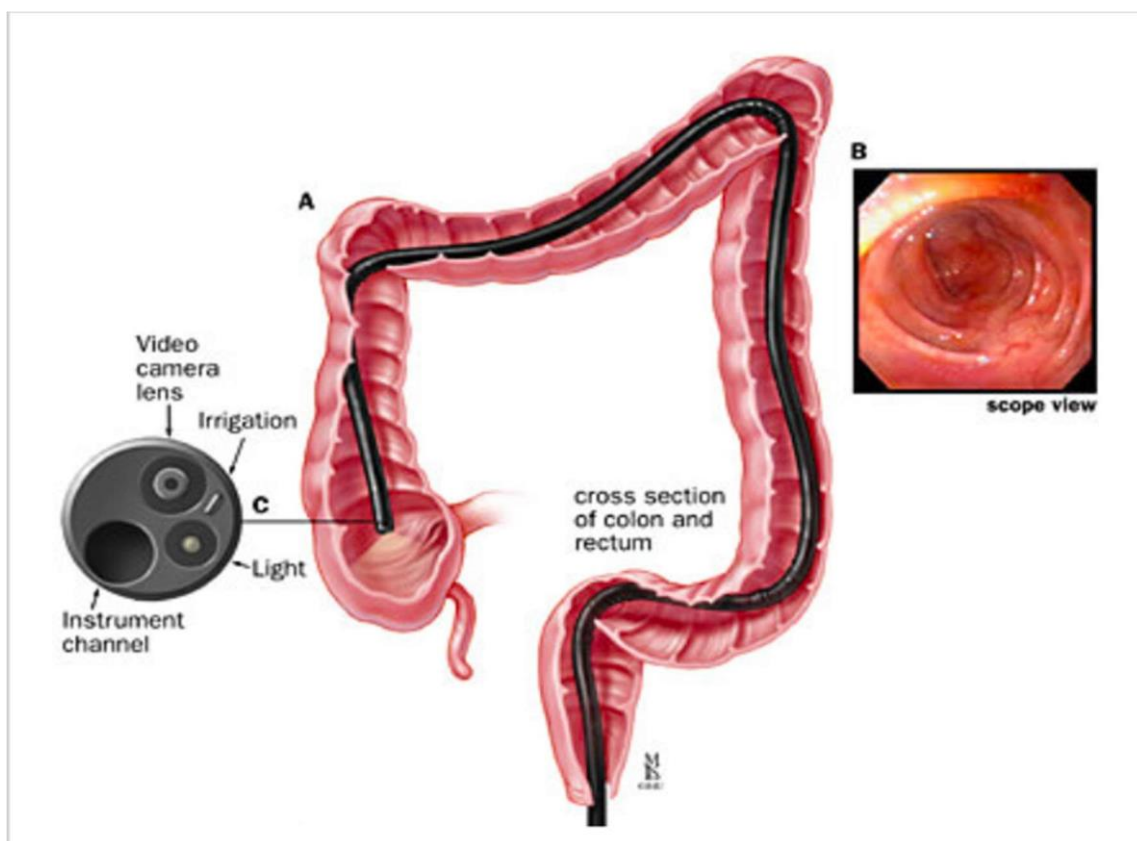


Figure 19: Coloscopie : Placement du coloscope dans le cæcum [99] .

A : position du coloscope dans le côlon ; B : vue endoscopique ;
C : détails du coloscope.

En outre, la posture idéale d'un patient pendant la TMF par coloscopie n'a pas encore été élucidée. D'un point de vue anatomique, afin d'augmenter le temps de rétention de la suspension fécale dans l'intestin, on estime que la posture en décubitus latéral droit est plus avantageuse que la posture en décubitus gauche pendant et après l'infusion fécale[90] .

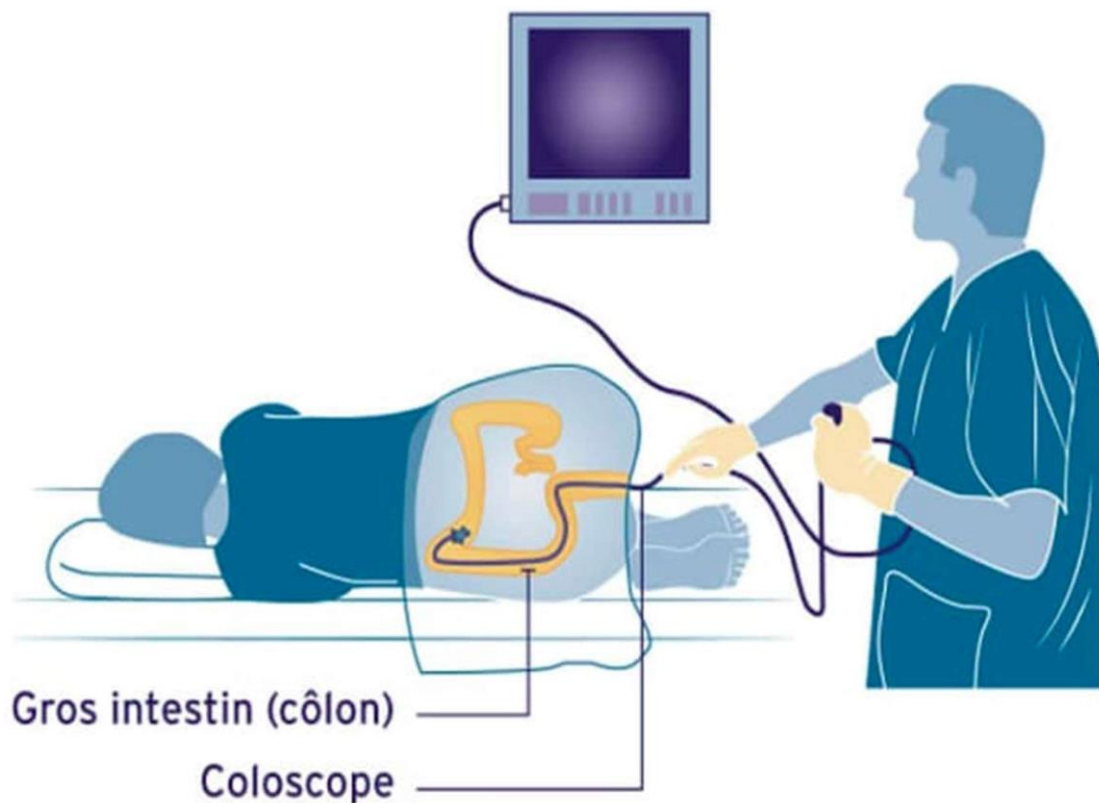


Figure 20: Déroulement d'une coloscopie[100] .

La TMF via coloscopie est préférée par de nombreux auteurs pour plusieurs raisons : tout d'abord, elle offre l'avantage de recoloniser l'ensemble du côlon avec des bactéries favorables , ensuite le lavage intestinal pourrait probablement aider à la restauration du microbiote sain du côlon par la TMF en réduisant le nombre de micro-organismes et de spores résiduels . Enfin, la coloscopie permet de visualiser l'ensemble du côlon et

pourrait aider à exclure d'autres maladies (par exemple les maladies inflammatoires de l'intestin)[101] .Toutefois il s'agit d'une procédure relativement risquée, coûteuse , et invasive qui nécessite généralement une sédation du patient afin de limiter la douleur liée à la procédure .De plus dans le cas d'un côlon gravement enflammé, la perfusion coloscopique doit être évitée. Dans ce cas, une autre voie d'administration doit être envisagée .

- **TMF par lavement de rétention:**

Avant la coloscopie, la TMF était le plus souvent réalisée par lavement. Bien que les données actuelles indiquent que le lavement constitue l'une des méthodes d'administration du matériel fécal les moins efficaces . La FMT par lavement de rétention présente l'avantage d'être une technique simple , de faible coût , moins invasive , qui permet des administrations répétées du matériel fécal , et qui offre la possibilité d'être réalisée par le patient lui même dans son domicile[102] .La préparation fécale doit être placée dans une poche à lavement à usage uniquequ'on suspend à la perche de perfusion , les volumes utilisés sont souvent plus faiblesque pour la coloscopie ce qui nécessite généralement de multiples administrations . Ilest recommandé de lubrifier la canule et de l'introduire délicatement du rectum jusqu'au colon. Cette opération doit être effectué avec délicatesse afin d'éviter touttraumatisme de la zone. Une attention particulière est requise chez les patients ayant des antécédents de fissures ou d'hémorroïdes, et il est suggéré que l'application delignocaïne à 2 % une heure avant l'insertion rectale peut avoir un effet prophylactique. Par la suite, il suffit d'ouvrir le clamp pour permettre l'écoulement de la préparationfécale par gravité. La poche doit être observées pour détecter les mouvements visibledu perfusat. Pendant la perfusion, le patient peut se plaindre d'avoir l'impression d'être rassasié ou de ressentir un besoin urgent. Si cela se produit, la perfusion doit êtresuspendue jusqu'à ce que la sensation disparaisse. La décision de poursuivre oud'arrêter la perfusion doit être guidée par les souhaits du patient. Une fois la perfusionterminée, le tube est clampé, l'embout rectal est retiré lentement pour éviter tout

débordement de perfusat et la zone anale du patient est nettoyée de tout excès de lubrifiant [97] .



Figure 21: Poche à lavement pour la TMF[103] .

Il est conseillé au patient de retenir les selles pendant au moins 30 minutes après la perfusion de la suspension fécale et de rester en position couchée pour minimiser l'envie de déféquer[90] . L'utilisation du lavement comme voie d'administration a été rapportés dans le cadre de l'infection récidivante à *Clostridium difficile* , chez la population pédiatrique ainsi que chez des patients en état critique lorsque la coloscopie était contre-indiquée[78] . Cependant , cette technique ne permet pas de délivrer la préparation fécale dans l'ensemble du côlon et le transplant reste limitée à la partie distale . De plus, la diminution du tonus du sphincter rectal chez les personnes âgées peut compromettre la rétention de la préparation fécale transplanté et diminuer par conséquent le succès du traitement.

- **TMF par tubage entérale transendoscopique (TET) du colon :**

La TMF par coloscopie et par lavement de rétention sont des approches classiques largement employées. Cependant dans la pratique clinique une seule TMF peut s'avérer insuffisante, la coloscopie reste une technique invasive qui n'est pas recommandée chez les patients qui ont besoin d'administrations répétées dans un court délai de temps, et les lavements de rétention ne permettent de couvrir que le rectum et le colon sigmoïde. Compte tenu des limites de ces méthodes traditionnelles, le TET du colon, en tant que nouvelle méthode d'administration, a pu montrer de potentiels avantages. En effet, cette technique est basée sur le maintien à long terme d'un tube entéral transanal placé par coloscopie dans le colon du patient, ce qui permet de répondre au besoin de devoir subir plusieurs TMF[104]. La procédure du TET colique commence par une coloscopie régulière. Après examen et évaluation de l'ensemble du colon, un petit tube souple est inséré dans le colon via le canal du coloscope lubrifié à la paraffine. Lorsque le tube atteint l'emplacement cible (tels que le cæcum), le coloscope est retiré avec précaution, tout en maintenant le tube en place. Par la suite, le coloscope est réintroduit dans le colon afin de fixer le tube sur la paroi intestinale à l'aide de clips endoscopiques au niveau des trois boucles sur la partie distale du tube (nommés "le premier site", "le deuxième site" et "le troisième site", chacun séparé par 10 cm) [105]. Il est recommandé de choisir le pli muqueux comme emplacement privilégié pour le clippage afin d'assurer une meilleure stabilité[104]. Ensuite, le coloscope doit être retiré soigneusement et lentement et la partie distale du tube peut être fixée à la peau de la fesse (de préférence du côté gauche) avec un sparadrap médical[106]. Le TET du colon est une technique qui présente l'avantage d'administrer le transplant fécal dans tout le colon ainsi qu'elle offre au patient la possibilité de garder le tube à domicile constituant ainsi une meilleure option chez les receveurs ayant besoins de plusieurs TMF. Le temps de rétention du tube est lié à la décision clinique du médecin en fonction de l'état du

patient. Il a été constaté dans de nombreuses études que le temps de rétention du tube TET colique était significativement corrélé au nombre de clips endoscopique. En effet , pour les patients atteints nécessitant de multiples TMF (par exemple les patients atteints d'ulcères coliques sévères ou compliquée) , le tube doit être conservé aussi longtemps que possible et il doit être fixé à l'aide de 3 à 4 grands clips endoscopiques au total. En ce qui concerne les patients qui ne nécessitent qu'une ou deux TMF , 1 à 2grands clips endoscopiques au total devraient être choisis pour fixer le tube[104] . Le TET du colon s'est avérée une procédure sûre et pratique pour réaliser plusieurs TMF. De plus, le tube gardé longtemps n'affecte généralement pas la défécation et la vie régulière des patients. Cependant, le TET du côlon n'est pas recommandée dans certaines situations notamment dans les cas de sténose étroite évidente, d'ulcération profonde ou d'œdème évident de la paroi intestinale et en cas de perforation[105] .

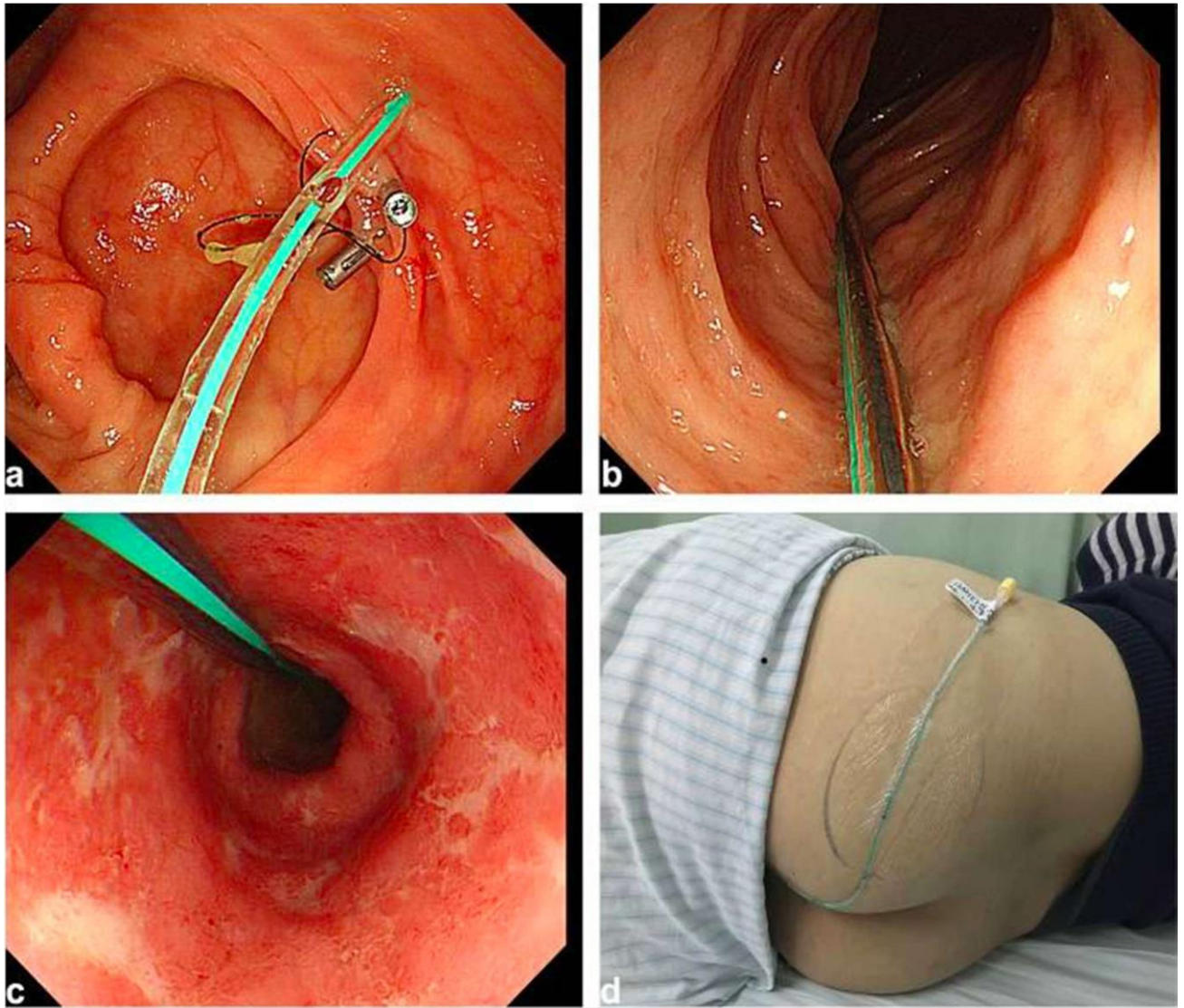


Figure 22: Procédure d'un TET du colon [104] .

(a) Sous guidage endoscopique, la partie distal du tube est fixé sur la paroi du colon à l'aide de clips endoscopiques. (b) Le tube se trouvant dans le côlon ascendant. (c) Le tube se trouvant dans le côlon descendant. (d) Le tube est fixé sur la peau des fesses.

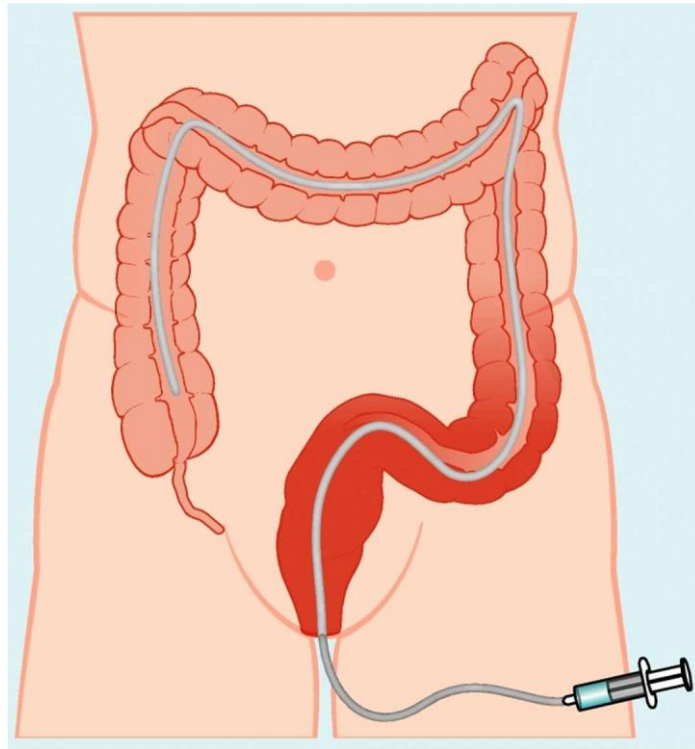


Figure 23: Réalisation d'une TMF par TET du colon[106] .

4-2-TMF par le tube digestif supérieur :

Bien que de nombreuses études suggèrent que la TMF par voie digestive basse est plus efficace que par voie digestive haute[107] , toutefois certains patients comme les personnes en âge avancé ou ceux présentant des comorbidités graves ne peuvent généralement pas retenir suffisamment la suspension fécale. La TMF par voie digestive basse peut donc être difficile à réaliser dans ce groupe de personnes. Par conséquent, la TMF peut être réalisée par voie digestive haute[108] . Cette dernière peut être réalisée par divers méthodes notamment par l'ingestion de capsules par voie orale , ou par l'administration des matières fécales au moyen d'un tube naso-entérale , d'une endoscopie oeso-gastro-duodénale , ou encore d'une gastrostomie endoscopique percutanée (PEG) [109] .

- **TMF par ingestion de capsules orales :**

L'ingestion de capsules par voie orale constitue une option plus souple, moins invasive et plus agréable pour l'administration de la TMF sans réduction de l'efficacité clinique. Cette méthode permet d'augmenter la flexibilité de l'administration tout en réduisant les désagréments associés à la procédure. L'ingestion par voie orale de capsules contenant le transplant fécal peut également représenter une voie d'administration plus sûre et une approche relativement souple et durable pour la restauration du microbiote

[84] . Toutefois la procédure de la TMF par les capsules orales n'est pas encore standardisée. Cela concerne à la fois la préparation, le stockage et la dose délivrée du traitement. Une méta-analyse récemment publiée sur la TMF par les capsules dans le traitement de l'ICD récidivante n'a signalé aucune différence dans les taux de guérison clinique, que le matériel fécal soit congelé ou lyophilisé**[110]** . Par ailleurs , une étude de cohorte comparative a été menée afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des capsules de TMF à libération gastrique par rapport aux capsules de TMF à libération colique ciblée dans le traitement de l'ICD récidivante. Bien que les deux capsules ont été sûres et bien tolérées, les capsules à libération colique ont présenté des taux d'efficacité élevés (bien que non significatifs) et équivalents à la TMF par coloscopie. Outre le lieu d'administration, différentes doses ont également été testées. Il s'est avéré que les traitements à faible dose étaient aussi efficaces que les traitements à forte dose. Dans l'ensemble, les capsules à libération colique semblent donner lieu à des résultats de prise de greffe semblables à ceux de la coloscopie, même à des doses plus faibles**[111]**. Cependant, des études supplémentaires sont requises afin de déterminer la posologie et la formulation optimales de ces capsules. La TMF par voie orale reste une voie d'administration que les patients généralement préfèrent et qui présente de nombreuses qualités en résolvant un bon nombre de problèmes logistiques liés à la TMF . De plus , cette méthode permet de rendre la TMF plus accessible chez les patients qui ne peuvent pas tolérer les procédures endoscopiques et même de pouvoir traiter à domicile les patients ayant besoin de plusieurs administrations.

Néanmoins , la TMF au moyen des capsules est une technique couteuse et qui ne convient pas aux patients ayant des troubles de la déglutition .

- **TMF par intubation naso-entérale :**

L'intubation naso-entérale consiste à insérer un tube par le nez, en passant par l'œsophage, dans les voies digestives hautes. Les matières fécales sont alors acheminées au moyen de ce tube. La TMF peut se faire au niveau de l'estomac , on parle dans ce cas d'intubation nasogastrique. Lorsque le tube est poussé au-delà du pylore pour délivrer les matières fécales dans le duodénum, on parle de voie nasoduodénale. Dans le cas où le tube est introduit dans le jéjunum, il s'agit de la voie naso-jéjunale [112]. Les perfusions naso-entérale sont généralement réalisées en une seule fois, de la même manière que la TMF par coloscopie. Cependant , un plus petit volume de suspension fécale (25-50 ml) est instillé en raison du risque d'aspiration et afin d'améliorer le taux de rétention[74] .Le tube doit être placé pendant la période de jeûne et sa position doit être contrôlée radiologiquement avant l'instillation des selles du donneur. Au moment de l'administration le patient doit être assis ou incliné ($> 30^{\circ}$) et il est recommandé de maintenir une position verticale à 45° pendant 4 heures après la perfusion afin d'éviter tout risque d'aspiration[78] .Une fois la TMF réalisée , le tube est rincé avec du sérum physiologique puis retiré. L'administration de microbiote fécal par un tube naso-intestinal nécessite moins de préparation du patient, de temps clinique, et de coûts que par la coloscopie, et elle est techniquement plus facile à réaliser . Cependant, elle peut comporter un risque de vomissement et d'aspiration potentielle de matières fécales. Cette méthode peut présenter d'autres inconvénients notamment l'inconfort et la difficulté liés à l'introduction du tube par le nez . De plus, le transit des selles du donneur peut être entravé en cas d'iléus. On note également que l'acidité gastrique et biliaire peuvent avoir une influence négative sur certaines espèces bactériennes, ce qui pourrait affecter l'efficacité du traitement par FMT [113] . Dans une étude menée par

le chercheur Wang et al , ils ont démontré que le taux d'événements indésirables était plus élevé lorsque l'administration se fait par les voies gastro-intestinales supérieures que par les voies gastro-intestinales inférieures (43,6 % contre 17,7 %). Les préoccupations les plus courantes sont la dégradation du microbiote fécal par le milieu gastrique, l'aspiration, l'hémorragie et la perforation du tube digestif supérieur [114] .

- **TMF par gastroscopie :**

Dans une enquête auprès des patients, la perfusion au moyen d'un tube naso-intestinal était la voie d'administration la moins attrayante pour la TMF. Afin de minimiser les sensations désagréables des patients , une perfusion endoscopique pourrait être recommandée pour la TMF par voie digestive haute[90] .La gastroscopie consiste à introduire un endoscope digestif (gastroscope) par la bouche dans l'œsophage , l'estomac puis le duodénum . Le recours à un endoscope pour réaliser une TMF par voie digestive haute permet l'administration d'un volume plus important de matières fécales (250mL) car elles sont instillées au-delà du pylore dans le duodénum distal ou le jéjunum[77] . Cette procédure se réalise généralement sous sédation afin d'améliorer le confort du patient. La gastroscopie est considérée comme une technique rapide, sûre et moins stressante pour le patient, mais elle nécessite, comme la coloscopie, l'intervention d'endoscopistes.



Figure 24: Déroulement d'une gastroscopie : introduction du gastroscopie par la bouche dans l'estomac puis le duodénum[115] .

- **TMF par gastrostomie endoscopique percutanée (PEG) :**

La gastrostomie endoscopiques percutanées (PEG-J) ou encore la PEG avec extension jéjunale (PEG-J) sont des procédures courantes dans la prise en charge des patients qui nécessitent un soutien nutritionnel et un accès entéral à long terme [116] . Dans le cas de la pose d'une sonde PEG, un tube est inséré dans l'estomac à travers la paroi abdominale. Lorsqu'il s'agit d'un tube PEG-J, une extension est placée via le tube PEG existant dans le jéjunum pour permettre une alimentation jéjunale. Cette dernière technique est particulièrement avantageuse chez les patients présentant un risque élevé d'aspiration, comme ceux souffrant de gastroparésie, de reflux gastro-œsophagiensévère (RGO), de résection gastrique, ou ceux ayant des antécédents d'aspirations

répétées. Il n'a toutefois pas été démontré que la pose d'une sonde PEG-J prévient l'aspiration [117] . Les sondes PEG et PEG-J sont utiles chez les patients présentant des obstacles à l'alimentation orale et peuvent constituer un moyen efficace pour réaliser une TMF . Plusieurs techniques différentes ont été développées pour l'insertion des tubes PEG. Nous décrivons ici les trois plus couramment utilisées .La première étape de toutes les techniques consiste à effectuer une endoscopie digestive au patient en position couché et puis de trouver le site d'insertion du tube PEG sur la paroi abdominale par trans- illumination endoscopique. Ensuite l'insertion du tube pourra se faire selon trois modalités :

- ✓ La technique de "pull out" illustré dans les figures ci-dessous est la plus couramment utilisée et a été initialement introduite par Gauderer et al. Au moyen d'un trocart, un fil-guide est insérée dans l'estomac via la paroi abdominale. il est saisie à l'aide d'une pince à biopsie endoscopique, puis l'endoscope est rétracté tout en retirant le fil guide par l'œsophage et la bouche. Ensuite, le fil est attaché à l'extrémité externe du tube PEG puis il est tiré en arrière à travers la paroi abdominale. Le tube est ainsi tiré de la bouche vers l'œsophage, l'estomac, puis à l'extérieur du corps à travers la paroi abdominale[117] .
- ✓ Dans la technique "push" de Sacks-Vine, un fil-guide est inséré dans l'estomac (comme dans la technique "pull") et est retiré par la bouche lorsque l'endoscope est rétracté. Ensuite , le tube PEG est poussé à partir de l'extrémité orale du fil guide jusqu'à dans l'estomac et à travers la paroi gastrique de dedans en dehors. Comme pour la technique de "pull out", la mise en place de la sonde PEG est vérifiée à l'aide de l'endoscope, qui est ensuite retiré, et la sonde PEG est fixée [118].

- ✓ En ce qui concerne la méthode « Introducer » décrite par Russell , la sonde est posée par ponction directe de dehors en dedans sous contrôle endoscopique .Elle a été modifiée en utilisant des points de gastropexie afin de fixer l'estomac à la paroi abdominale[119] .

Le placement du tube PEG ou PEG-J doit s'effectuer en bloc opératoire ou en salle d'endoscopie avec respect des règles d'asepsie et sous anesthésie (locale ou générale). Lorsque les matières fécales sont administrées au moyen de ces tubes , la suspension fécale est instillée dans l'estomac ou le jéjunum puis on rince avec une solution saline normale[120] .Cette méthode s'est révélée efficace pour réaliser une TMF dans de multiples études , toutefois elle nécessite l'intervention de nombreux opérateurs (réanimateur , gastroentérologue , infirmière) et des complications peuvent survenir (Hémorragie , infection de la plaie , péritonite ...)

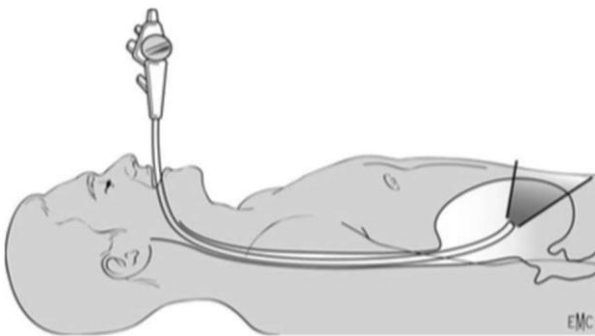


Figure 25: Transillumination pariétale[121]

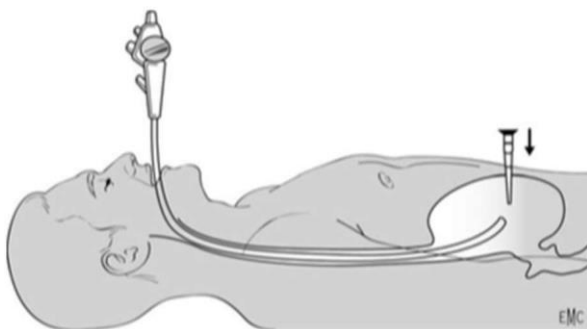


Figure 26: Introduction du trocart [121]

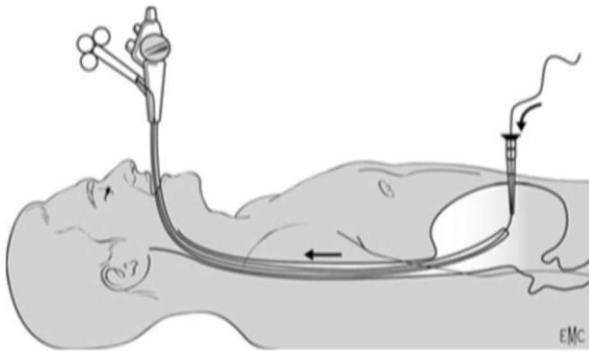


Figure 27: Récupération du fil guide avec une pince [121].

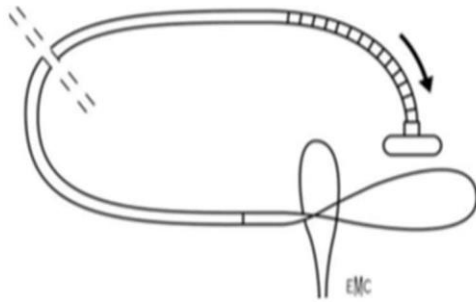


Figure 28: Fil guide noué à l'extrémité abdominale de la gastrostomie [121].

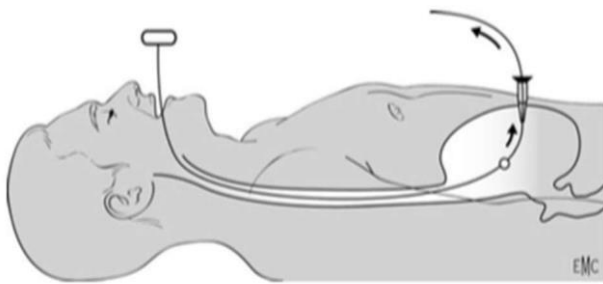


Figure 29: Traction "Pull" de l'extrémité abdominale du fil guide [121].

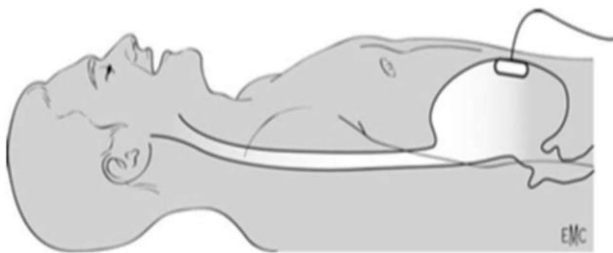


Figure 30: Collerette interne de la gastrostomie butant sur la paroi gastrique [121].

E- SUIVI DE LA TMF : EFFICACITE ET COMPLICATIONS

Le suivi de la TMF comporte à la fois le contrôle de l'efficacité du traitement ainsi que la détection des effets indésirables et des complications liés à la procédure .

Les données sur les résultats à long terme de la TMF sont très limitées. Le suivi de ces patients en termes d'efficacité et de tolérance à court et à long terme est donc essentiel. De telles mesures peuvent révéler de nouvelles maladies pouvant potentiellement être causées par le TMF. Il est également important de conserver les données originales du receveur et du donneur. Certains centres contactent les patients pour un suivi pendant l'année qui suit la TMF afin de déterminer les résultats du traitement.

1- Efficacité de la TMF

La réponse au traitement implique une amélioration clinique, ainsi qu'une restauration des paramètres de laboratoire, des résultats radiologiques et/ou endoscopiques. De nombreuses études rapportent l'efficacité de la TMF dans de multiples pathologies intestinales et extra-intestinales[122] .

1-1-Infection à *Clostridium difficile* (ICD) :

La colite à *C. difficile* est une complication grave de l'utilisation des antibiotiques et de l'hospitalisation prolongée. L'inflammation intestinale provoquée par ce pathogène se caractérise par une diarrhée, une colite pseudo-membraneuse et se complique parfois d'une colite fulminante mortelle. D'après un grand nombre d'études, l'altération du microbiote et la diminution de sa diversité semblent être les principaux facteurs de la pathogenèse du *C. difficile*. Le principal défi de l'ICD dans la pratique clinique provient de son caractère récidivant. Malgré un traitement antibiotique approprié, certains patients développent une infection chronique récidivante à *C. difficile* .LaTMF s'est montré comme une méthode thérapeutique possédant un rôle bien établi dans le traitement de ces formes récidivantes de l'ICD . Elle s'est même avérée plus efficace que les antibiotiques de référence (Métronicazole, Vancomycine,Fidaxomycine) et le placebo dans de nombreux essais cliniques randomisés. En outre,

plusieurs méta-analyses suggèrent que la TMF peut atteindre un taux de guérison clinique de près de 90 % pour le traitement de l'infection récidivante à *Clostridium difficile* [123]. Compte tenu du succès de la TMF, celle-ci figure déjà dans plusieurs lignes directrices d'experts de la pratique standard pour le traitement des ICD récidivante, et c'est d'ailleurs la seule indication approuvée depuis 2013 [124].

Les patients recevant une TMF pour cette indication doivent être suivis pendant au moins 8 semaines. La répétition des tests de *C. difficile* dans les échantillons de selles n'est généralement pas recommandée, car les toxines peuvent rester positives pendant des semaines [78].

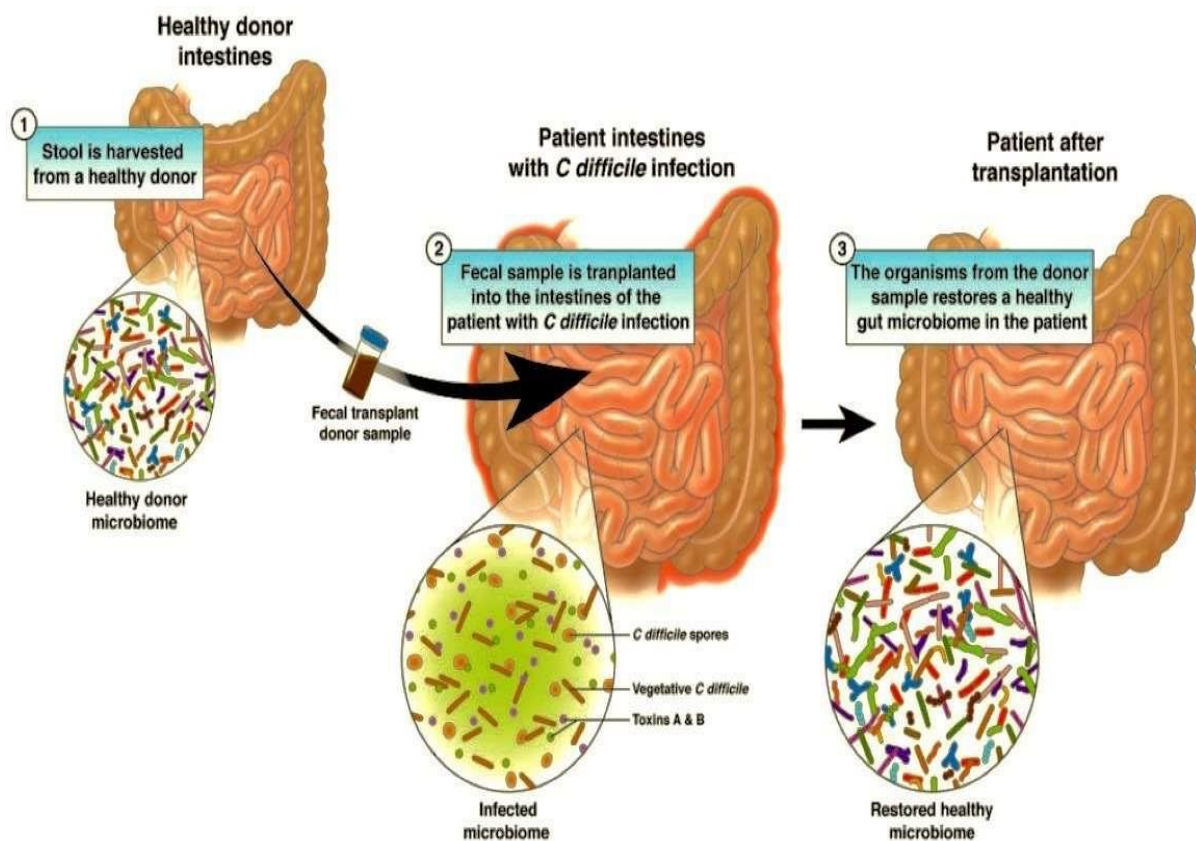


Figure 31: Mécanisme sous-jacents au succès du traitement de l'ICD récidivante par la TMF : restauration de la diversité microbienne [125].

1-2-Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est un terme qui fait référence à deux maladies de l'intestin : la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse[126] .

Les MICI sont des troubles intestinaux chroniques dont les causes ne sont pas encore totalement élucidées. Malgré la disponibilité de différentes options thérapeutiques, l'insatisfaction à l'égard du traitement reste élevée, ce qui implique une réduction de la qualité de vie des patients et une augmentation de la charge sociale, sanitaire et économique dans le monde entier. Au cours de la dernière décennie, grâce à l'évolution des techniques moléculaires , de profondes différences dans la composition et les fonctions du microbiote ont été mises en évidence chez les patients atteints de MICI par rapport aux sujets sains, reconnaissant ainsi un rôle du microbiome intestinal dans l'étiologie et la pathogenèse des MICI [127] . Par conséquent, un grand intérêt s'est porté sur l'utilisation de la TMF comme thérapie potentielle ciblant les MICI. Des rapports de cas prometteurs et des essais cliniques de plus en plus nombreux ont démontré que la TMF peut jouer un rôle thérapeutique utile. Cependant, les taux de réponse n'ont pas été aussi impressionnants que ceux de la TMF pour l'indication de l'ICD. C'est pourquoi des stratégies modifiées d'utilisation de la TMF, à savoir une TMF multidonneur à dosage intensif ou bien la stratégie « Step up » ont été mises en œuvre chez des patients atteints de MICI et ont indiqué des réponses thérapeutiques bénéfiques [109] .

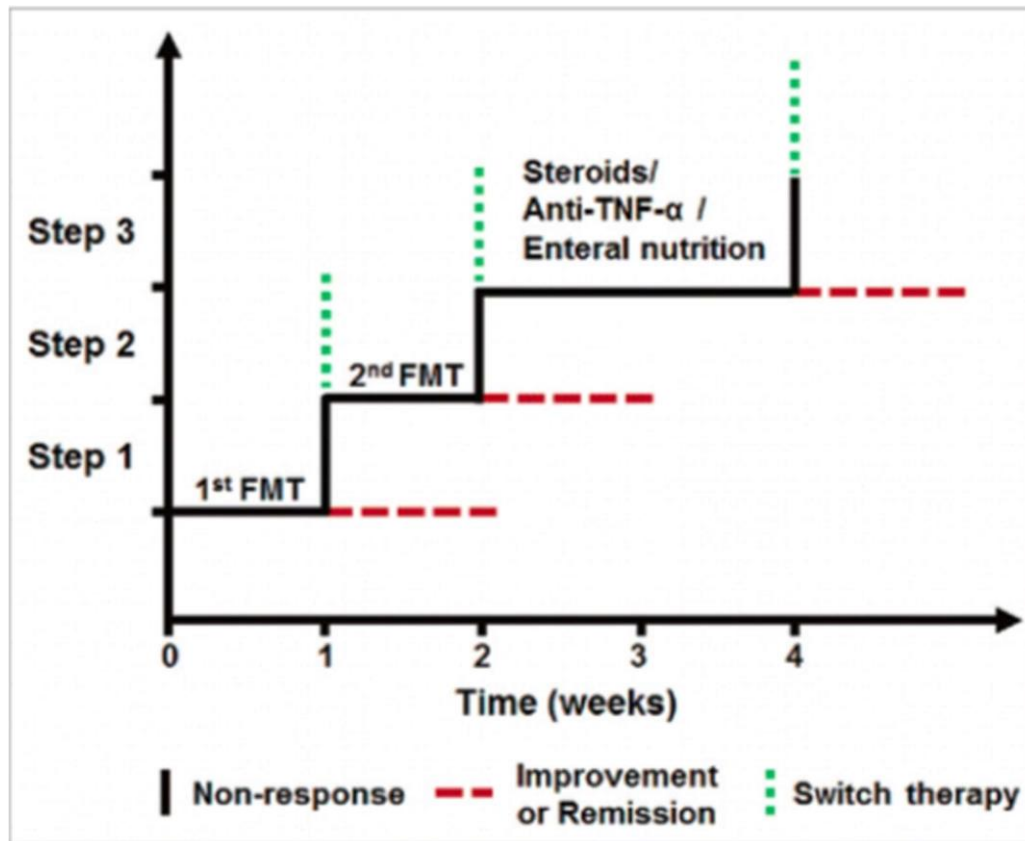


Figure 32: La stratégie « Step up » : association de la TMF et des médicaments classiques contre les MICI d'une manière qui permet à ces thérapies d'agir en synergie chez les patients qui n'ont pas répondu aux composantes individuelles de cette thérapie[109] .

1-3-Autres indications potentiels :

Au-delà de l'ICD récidivante et des MICI, d'autres applications de la TMF suscitent un grand intérêt. En effet , les cliniciens explorent actuellement les possibilités qu'offre la TMF pour modifier l'évolution d'une grande variété de maladies gastro-intestinales et non gastro-intestinales, telles que le syndrome du colon irritable , la maladie de Parkinson, la sclérose en plaques , l'obésité , et le syndrome métabolique .

2- Complications de la TMF :

Sur la base des données actuelles, la TMF est considérée comme une méthode thérapeutique généralement sûre, avec peu d'effets indésirables. Néanmoins, chaque personne qui reçoit un TMF doit être informée des risques potentiels avant la procédure. Le suivi de l'apparition des complications de la TMF peut être divisée en deux parties : Le suivi des complications à court terme et le suivi à long terme .

2-1-Suivi à court terme :

Les receveurs doivent être surveillés pour l'apparition d'éventuelles complications liées à la procédure. En général, les effets indésirables de courte durée sont légers et transitoires, tels qu'une gêne abdominale, une diarrhée , une constipation , des nausées, des vomissements, des ballonnements ou des flatulences. Il est souvent difficile de savoir si ces symptômes sont liés à la maladie sous-jacente qui a déclenché la nécessité d'une TMF , aux médicaments sédatifs reçus pendant l'endoscopie, à l'utilisation d'air ou de CO2 pendant la coloscopie, ou à une conséquence réelle des selles du donneur perfusées. Les complications plus graves sont rares et sont souvent liées aux risques bien établis de l'endoscopie (ex ;saignement , perforation)ou de la sédation(ex ; aspiration) [128] . Bien que le développement d'une nouvelle infection reste exceptionnel, toutefois il constitue le principal problème de sécurité lié à l'utilisation thérapeutique de dons de selles. Ce risque peut être minimisé en obtenant des selles de donneurs qui ont un contact proche avec le receveur , en opérant avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) , ainsi qu' en effectuant un dépistage rigoureux .Certains experts s'inquiètent du fait que le risque d'infection après une TMF pourrait être plus élevé chez les patients immunodéprimés. Une étude multicentrique et rétrospective a examiné la TMF chez patients immunodéprimés atteints d'ICD. Non seulement aucun événement infectieux lié à la TMF n'est survenu, mais des taux de guérison élevés de 78 % ont été observés après une seule TMF [63] .

2-2-Suivi à long terme :

Bien que la majorité des effets indésirables à court terme liés à la TMF aient une incidence faible et soient légers, l'évaluation à long terme de la sécurité de la TMF doit être réalisée. Plusieurs lignes directrices suggèrent de conserver une aliquote de chaque don de selles congelée pour des tests ultérieurs en cas d'évènements indésirables pouvant survenir. A ce jour, il n'y a pas assez de données de suivi à long terme pour estimer les maladies potentielles liées à la TMF. Un seul cas de prise de poids a été rapporté, ainsi que le développement d'une neuropathie périphérique, de la maladie de Sjögren, du purpura thrombocytopénique idiopathique et de la polyarthrite rhumatoïde. La transmission de maladies malignes, auto-immunes, métaboliques ou neuropsychiques a été discutée et au moins partiellement démontrée dans des modèles animaux [129]. La mise en place d'un registre de collecte de données peut permettre de traiter efficacement la question du suivi à long terme des patients en termes d'effets indésirables. En outre, les autorités gouvernementales doivent donner la priorité à l'élaboration d'une réglementation appropriée et efficace de la TMF afin de protéger les patients et les donneurs, ainsi que de promouvoir la recherche dans ce domaine et d'éviter les abus du traitement.

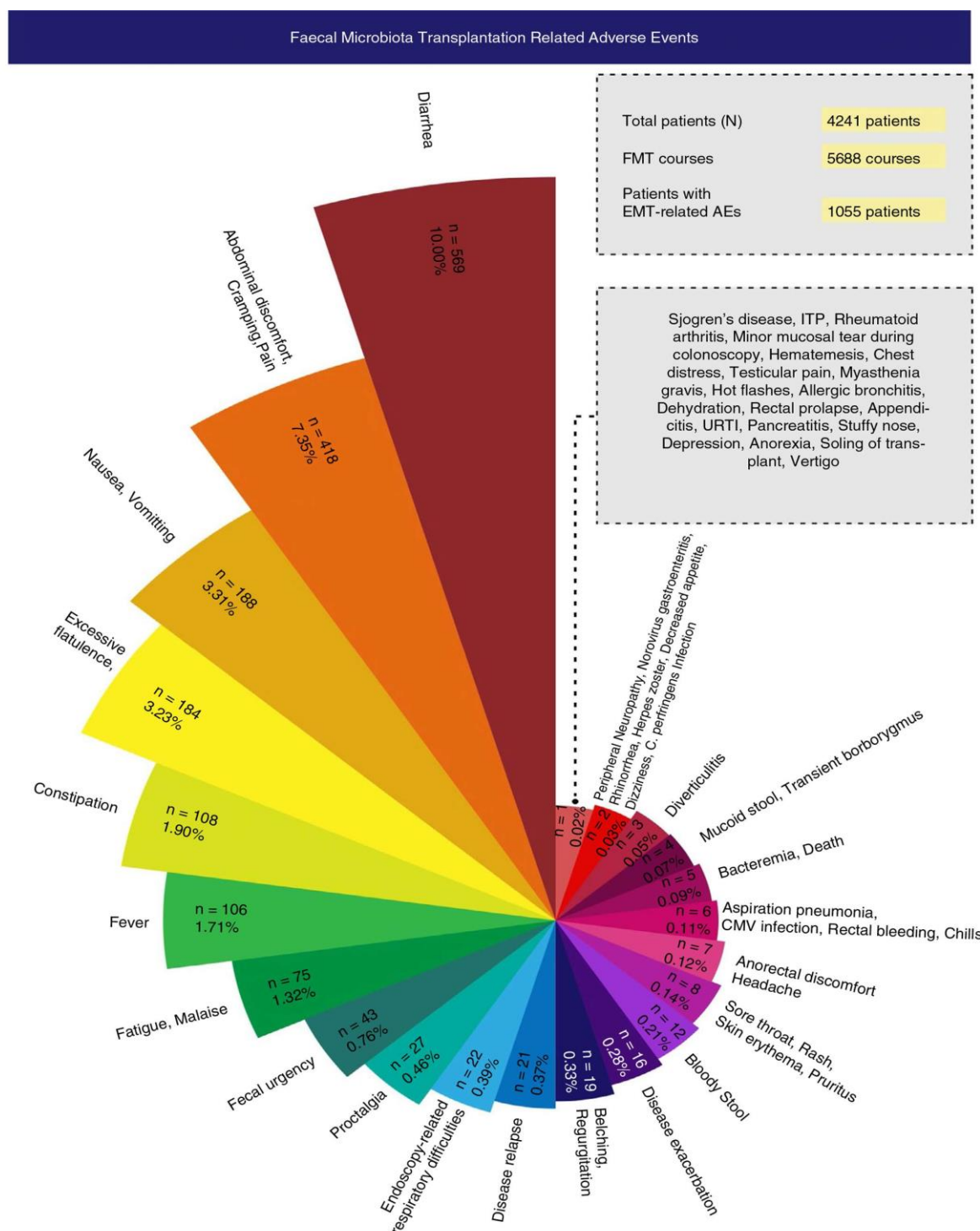


Figure 33: Résumé des effets indésirables liés à la TMF signalés dans la littérature médicale mondiale de langue anglaise et dans les publications chinoises entre 2000 et 2020 [130] .

PARTIE III :
INTERÉT DE LA TMF DANS LE
SYNDROME METABOLIQUE :

A- DEFINITION DU SYNDROME METABOLIQUE :

Le terme "syndrome" vient du grec "σύνδρομον", qui signifie "coexistence". Dans le contexte médical, il est utilisé pour décrire un ensemble de signes et de symptômes qui, d'une manière ou d'une autre, sont liés à une certaine maladie. Plus souvent, un syndrome indique que certains résultats cliniques coexistent plus fréquemment et que cette accumulation de signes présente un intérêt clinique et n'est pas considérée comme un simple jeu du hasard. Le syndrome métabolique représente une telle caractéristique et la présence d'un ensemble de facteurs de risque métabolique tels que l'obésité, l'hyperglycémie, l'hypertension, les dyslipidémies athérogènes (triglycérides sériques élevés (TG), cholestérol sérique à lipoprotéines de haute densité (HDL) réduit, cholestérol sérique des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) élevé) ou la microalbuminurie, indique qu'une personne est atteinte de ce syndrome et peut présenter un risque accru de développer un diabète de type 2 (DT2) et une maladie cardiovasculaire (MCV) à l'avenir. Une telle issue sombre peut être contrée en gérant les composants du syndrome métabolique par des mesures appropriées [131]. Il existe plusieurs définitions du syndrome métabolique, mais les critères de définition les plus couramment utilisés à l'heure actuelle sont ceux de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), du Groupe européen pour l'étude de la résistance à l'insuline (EGIR), du National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), de l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) et de la Fédération internationale du diabète (FID). Bien que chaque définition possède des caractéristiques communes, plusieurs paramètres diffèrent, ce qui rend difficile l'applicabilité, l'uniformité et la valeur prédictive positive de toutes ces définitions. Les définitions de l'AACE, de l'OMS et de l'EGIR sont toutes largement axées sur la résistance à l'insuline et le considère comme étant le principal facteur pathogène du syndrome métabolique [132]. En revanche, la définition du NCEP:ATPIII ne mentionnait pas la résistance à l'insuline comme une composante essentielle en se

basant sur l'hypothèse que la présence d'au moins trois des critères de la définition s'associe de façon systématique à une insulino-résistance. Elle accorde une importance égale aux cinq composantes, ce qui facilite grandement le diagnostic du syndrome métabolique dans la pratique clinique [133] . Cependant, un problème majeur des définitions de l'OMS et de la NCEP ATP III a été leur applicabilité aux différents groupes ethniques, notamment lorsqu'il s'agit de définir des seuils d'obésité. Ceci est particulièrement évident pour le risque de DT2, qui se manifeste à des niveaux d'obésité beaucoup plus faibles chez les Asiatiques que chez les Européens. La FID, ayant reconnu les difficultés à identifier des critères unifiés pour le syndrome métabolique qui soient applicables à toutes les ethnies, a proposé une nouvelle série de critères avec des seuils ethniques/raciaux spécifiques (Tableau 7). Cela tient compte du fait que les différentes populations, ethnies et nationalités ont des distributions différentes des normes de poids corporel et de tour de taille. Elle reconnaît également que la relation entre ces valeurs et le risque de diabète type 2 ou de maladie cardiovasculaire diffère selon les populations [132] . Néanmoins, la pratique clinique et les enquêtes épidémiologiques exigent fortement une définition unifiée simple et facile à utiliser du syndrome métabolique.

Tableau 6: Les définitions du syndrome métabolique.

Mesures cliniques	OMS (1998)	EGIR (1999)	ATP III(2001)	AACE(2003)	IDF (2005)
Résistance à l'insuline	-Intolérance au glucose , glycémie à jeun altérée ,DT2 ou sensibilité réduite à l'insuline -Plus 2 des éléments suivant	-Insuline plasmatique $\geq$ 75 ^e centile -Plus 2 des éléments suivants	-Aucune ,mais 3 des 5 critères suivants	- Intolérance au glucose ou glycémie à jeun altérée -Plus l'un des éléments suivants en fonction du jugement clinique	Aucune
Poids	-Hommes : rapport taille /hanche $\geq$ 0,90 -Femme :rapport taille/hanche $\geq$ 0,85 et /ou -IMC $\geq$ 30 kg/m ²	-Hommes : tour de taille $\geq$ 94cm -Femme : tour de taille $\geq$ 80cm	-Hommes : tour de taille $\geq$ 102cm -Femmes : tour de taille $\geq$ 88 cm	-Indice de masse corporelle (IMC) $\geq$ 25 kg/m ²	-Augmentation du tour de taille (spécifique a la population)
Lipides	-TG $\geq$ 150mg/dL et/ou -HDL-C <35mg/dL chez l'homme ou <39mg/mL chez la femme	-TG $\geq$ 150mg/dL et /ou - HDL<39mg/dL chez l'homme ou la femme	-TG $\geq$ 150mg/dL - HDL-C<40 mg/dL chez l'homme ou <50mg/dL chez la femme	-TG $\geq$ 150mg/dL et - HDL-C<40 mg/dL chez l'homme ou <50mg/dL chez la femme	-TG $\geq$ 150mg/dL– HDL-C<40mg/dL chez l'homme ou <50mg/dL chez les femmes
Pression artérielle	$\geq$ 140/90 mmHg	$\geq$ 140/90 mmHg	$\geq$ 130/85 mmHg	$\geq$ 130/85 mmHg	$\geq$ 130mmHg systolique ou $\geq$ 85 mmHg diastolique
Glucose	-Intolérance au glucose , glycémie à jeun altérée ou DT2	-Intolérance au glucose ou glycémie à jeun altérée (mais pas de diabète)	$\geq$ 110mg/dL (y compris le diabète)	-Intolérance au glucose ou glycémie à jeun altérée (mais pas de diabète)	$\geq$ 100mg/dL(y compris le diabète)
Autre	-Microalbuminurie taux d'excrétion urinaire $\geq$ 20 mg/min ou rapport albumine/créatinine $\geq$ 30mg/g			Autres caractéristiques de la résistance à l'insuline*	

* Comprend les antécédents familiaux de diabète sucré de type 2, le syndrome des ovaires polykystiques, le mode de vie sédentaire, l'âge avancé et les groupes ethniques sensibles au diabète sucré de type 2.

Tableau 7: Valeurs spécifiques à chaque ethnie pour le tour de taille selon la Fédération internationale du diabète (FID) [134]

Pays / groupe ethnique	Valeur du tour de taille	
	Homme	Femme
Europe	≥94 cm	≥80 cm
Asie du sud	≥90 cm	≥80 cm
Chine	≥90 cm	≥80 cm
Japon	≥85 cm	≥90 cm
Amérique centrale et du sud	Utiliser les recommandations de l'Asie du Sud jusqu'à ce que des données plus spécifiques soient disponibles.	
Afrique sub-saharienne	utiliser les recommandations de l'Europe du Sud jusqu'à ce que des données plus spécifiques soient disponibles.	
Est de la Méditerranée et Moyen-Orient	utiliser les recommandations de l'Europe du Sud jusqu'à ce que des données plus spécifiques soient disponibles.	

- Concernant les enfants et les adolescents :

Alors que l'évaluation du syndrome métabolique chez les adultes repose sur des critères établis par des agences nationales ou internationales, l'évaluation chez les enfants et les adolescents n'est pas aussi clairement définie . La plupart des évaluations reposent sur des adaptations basées sur les critères pour adultes qui ont été modifiées pour refléter des valeurs plus modérées de ces facteurs de risque chez les adolescents . La FID a proposé un ensemble de critères pour les enfants et les adolescents âgés de 10 et 16 ans qui étaient basés sur les critères de la FID pour les adultes, exigeant à nouveau un tour de taille anormal pour la classification du syndrome métabolique (Tableau 8). À ce jour, les données disponibles n'étaient toutefois pas suffisantes pour

formuler une recommandation pour les enfants âgés de <6 ans. Pour les enfants âgés de 6 à 10 ans, le syndrome métabolique ne pouvant être diagnostiqué, il convient de leur recommander fortement une perte de poids, en particulier ceux présentant une obésité abdominale. Pour les adolescents âgés de 16 ans ou plus, les critères pour adultes pourraient être utilisés [135] .

Tableau 8: La définition de la FID du syndrome métaboliques chez les enfants et les adolescents [136] .

Tranche d'âge(ans)	Obésité	Triglycérides	HDL-C	Pression artérielle	Glycémie plasmatique
6-<10	IMC $\geq 90^e$				
	IMC $\geq 90^e$	$\geq 150\text{mg/dL}$ (1,7 mmol /L)	$<40\text{mg /dL}$ (1,03mmol/L)	TA systolique ≥ 130 ou TA diastolique $\geq 85\text{mmHg}$	Glycémie à jeun $\geq 100\text{mg/d L}$ (5,6mmol/L) ou DT2 connue

B- CONTEXTE HISTORIQUE DU SYNDROME METABOLIQUE :

Le Syndrome est né d'un concept plutôt que d'un diagnostic. . Il trouve son origine en 1920, lorsque Kylin, un médecin suédois, a signalé l'existence d'un lien entre l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie et la goutte. Plus tard, en 1947, Vague a décrit que l'obésité viscérale était couramment associée aux anomalies métaboliques observées dans les MCV et le DT2 . En 1965, Avogaro et Crepaldi ont présenté un résumé lors de la réunion annuelle de l'Association européenne pour l'étude du diabète, décrivant à nouveau un syndrome comprenant l'hypertension, l'hyperglycémie et l'obésité .Par la suite , en 1978, Phillips a constaté la coexistence d'une altération du métabolisme du glucose avec une hyperinsulinémie, une hyperlipidémie et une hypertension, augmentant le risque de développer une MCV [136] .

Le domaine a considérablement progressé après la conférence Banting de 1988 donnée par Reaven où il a décrit "un ensemble de facteurs de risque de diabète et de maladies cardiovasculaires" qu'il l'a baptisé "syndrome X". Sa principale contribution a été l'introduction du concept de résistance à l'insuline. Cependant, il a étonnamment omis de définir l'obésité ou l'obésité viscérale, qui a été ajoutée ultérieurement comme une anomalie cruciale. En 1989, Kaplan a rebaptisé le syndrome "The Deadly Quartet" (le quatuor mortel) en raison de la combinaison de l'obésité de la partie supérieure du corps, de l'intolérance au glucose, de l'hypertriglycémie et de l'hypertension[137]. Le syndrome X et d'autres termes, tels que le quatuor mortel et le syndrome de résistance à l'insuline, ont été largement utilisés dans la littérature pour décrire le regroupement des facteurs de risque cardiovasculaire et métabolique depuis plusieurs décennies. Cependant, le syndrome métabolique est le plus largement utilisé pour décrire les troubles associés au métabolisme, notamment l'obésité, la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, l'hypertension, la dyslipidémie. Plusieurs groupes ont tenté d'élaborer des critères de diagnostic pour le diagnostic du syndrome métabolique. La première tentative a été faite par un groupe sur le diabète de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1998 pour fournir une définition du syndrome métabolique. En réponse, le Groupe européen pour l'étude de la résistance à l'insuline (EGIR) a proposé une modification de la définition de l'OMS en 1999. En 2001, le National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP/ATP) a publié sa définition. Par la suite, l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) a donné son avis sur la définition du syndrome en 2003. La prolifération des définitions suggère qu'une seule définition unificatrice est souhaitable. Dans l'espoir d'y parvenir, la Fédération internationale du diabète (FID) a proposé une nouvelle définition du syndrome métabolique en avril 2005.

C- EPIDEMIOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUES :

Après avoir vaincu bon nombre d'anciennes maladies infectieuses, les maladies non transmissibles (MNT) sont devenues la principale cause de morbidité et de mortalité, non seulement dans les pays développés, mais aussi dans les pays sous-développés. Parmi toutes ces MNT, le syndrome métabolique a été un véritable fléau au niveau mondial. La FID estime que $\approx 25\%$ de la population mondiale est atteinte du syndrome métabolique bien que cette estimation varie largement en fonction de multiples facteurs tels que l'âge, l'ethnie, le statut socioéconomique, et le sexe de la population étudiée [138]. Il est également important de souligner que la comparaison des prévalences publiées pour différentes populations reste difficile en raison de l'utilisation de différents critères pour définir le syndrome métabolique. Ceci pousse à renforcer le besoin d'une définition internationale standardisée.

1- Prévalence du syndrome métabolique selon l'âge et le sexe :

La prévalence du syndrome métabolique est plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans certaines populations, alors que dans d'autres populations, la prévalence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes :

- En Chine, une étude menée en 2015 sur 2665 résidents âgés de plus de 18 ans a pu rapporter une prévalence plus élevée du syndrome métabolique chez les femmes (17,1 à 19,6 % chez les hommes et de 13,0 % à 22,7 % chez les femmes) [139]
- Au contraire, l'étude de cohorte néerlandaise « The Dutch Lifelines Cohort Study », menée auprès de 74 531 adultes âgés de 18 à 79 ans aux Pays-Bas, a signalé une prévalence du syndrome métabolique plus élevée chez les hommes que chez les femmes avec des taux respectifs de 19,2 % et 12,1 % [140].

Dans toutes les études épidémiologiques, la prévalence du syndrome métabolique augmente avec l'âge, en raison du caractère commun des modifications biochimiques de ce complexe de symptômes et du vieillissement :

- Entre 2003 et 2006 la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) rapporte que la prévalence du syndrome métabolique augmente avec l'âge chez les deux sexes .Alors qu'environ 20 % des hommes et 16 % des femmes de moins de 40 ans répondaient aux critères du syndrome métabolique (NCEP/ATP III), 41 % des hommes et 37 % des femmes 40-59 ans et 52% des hommes et 54 % des femmes âgées de 60 ans et plus répondaient à ces critères [141] .
- Un rapport de L'American Heart Association a démontré qu'une forte prévalence du syndrome métabolique est observée chez les personnes âgées ayant un faible niveau d'activité physique [142]
- Les troubles du sommeil sont également typiques chez les personnes âgées. Les sommeils courts (<6 h) et longs (>9 h) se sont révélés associés à un risque accru de développer un syndrome métabolique. La durée du sommeil peut être un déterminant de la santé métabolique chez les personnes âgées, car le sommeil joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie de l'environnement interne, qui peut réguler les processus physiologiques, hormonaux et psychologiques [143] .

2- Prévalence selon le lieu de résidence :

Bien que la prévalence du syndrome métabolique varie selon plusieurs paramètres, elle concerne toutes les populations à travers le monde .

- Au Etats-Unis , l'enquête de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) entre 2011-2016 fait état d'une prévalence du syndrome métabolique de 34 ,7%. La stratification en fonction de la race/ethnie a révélée une prévalence la plus élevée du syndrome métabolique chez les

Hispaniques (35,4 %), suivis par les Blancs non hispaniques (33,4%) et les Noirs (32,7 %). La prévalence du syndrome métabolique augmente avec l'âge dans tous les groupes [144] .

- En Asie , la prévalence du syndrome métabolique est la plus faible en Chine (15,2 à 21,1 % de la population) selon une étude menée en 2015 avec une prévalence plus forte en milieu urbain qu' en milieu rural (6,6 % contre 3,0%)[145] .
- En Europe le consortium MARE (Metabolic syndrome and Artery Research) a montré en 2014 que la prévalence chez 8468 sujets provenant de différents pays d'Europe était de 24.3% [146] .
- En Afrique, le syndrome métabolique devient également un phénomène courant contrairement à la tendance antérieure où il était considéré comme rare . La prévalence du syndrome métabolique parmi un groupe de Nigériens s'est avérée être de 42.9% [134]. Au Maroc , une enquête "STEPS 2017 " menée sur 4555 individus (âgés de 18 à 100 ans) a rapporté une prévalence du syndrome métabolique de 40.0% [147] .

3- Prévalence du syndrome métabolique selon le profil génétique :

L' augmentation épidémique de l'incidence du syndrome métabolique sur une courte période de temps laisse penser qu'il existe un rôle secondaire de la prédisposition génétique dans l'étiopathogénie de cette maladie [148] . Plusieurs locus génétiques associés au syndrome métabolique et à ses composants ont été identifiés dans les études d'association génomique (GWAS)[149] . Parallèlement, des études indiquent que la variante du gène FTO (fat mass and obesity-associated) rs9939609 est corrélée au développement du syndrome métabolique principalement chez les personnes d'ascendance européenne. Cependant, cette association n'est pas entièrement élucidée chez les Afro-Américains [150] . Ainsi, la prédisposition génétique est une composante

importante de la pathogenèse du syndrome métabolique et peut également influencer sa prévalence .

4- Prévalence selon d'autres facteurs :

- D'autres facteurs ont été identifiés comme associés à la prévalence du syndrome métabolique notamment les faibles niveaux d'éducation, l'activité physique et le statut ménopausique [139] .
 - L'activité physique d'intensité modérée peut réduire le risque de développer le syndrome métabolique , le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux [151] .
 - L'apparition de la ménopause tend à augmenter l'incidence de l'obésité générale et abdominale et le risque de développer un syndrome métabolique [152] .
 - Un niveau d'éducation élevée s'est révélé être associée à un risque plus faible de syndrome métabolique [153] .

Ainsi, la prévalence du syndrome métabolique tend à augmenter dans le monde entier et dépend de nombreux facteurs, ce qui explique la complexité du diagnostic et des approches de prévention et de traitement de cette pathologie.

D- PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME METABOLIQUE :

Le syndrome métabolique est un phénomène complexe dont la physiopathologie exacte n'est pas encore entièrement élucidée, il est considéré comme la conséquence d'une interaction entre de multiples facteurs génétiques et environnementaux. La résistance à l'insuline, l'adiposité viscérale, la dyslipidémie athérogène, le dysfonctionnement endothélial, la susceptibilité génétique, l'hypertension artérielle, l'état d'hypercoagulabilité et le stress chronique sont les différents facteurs qui constituent le syndrome.

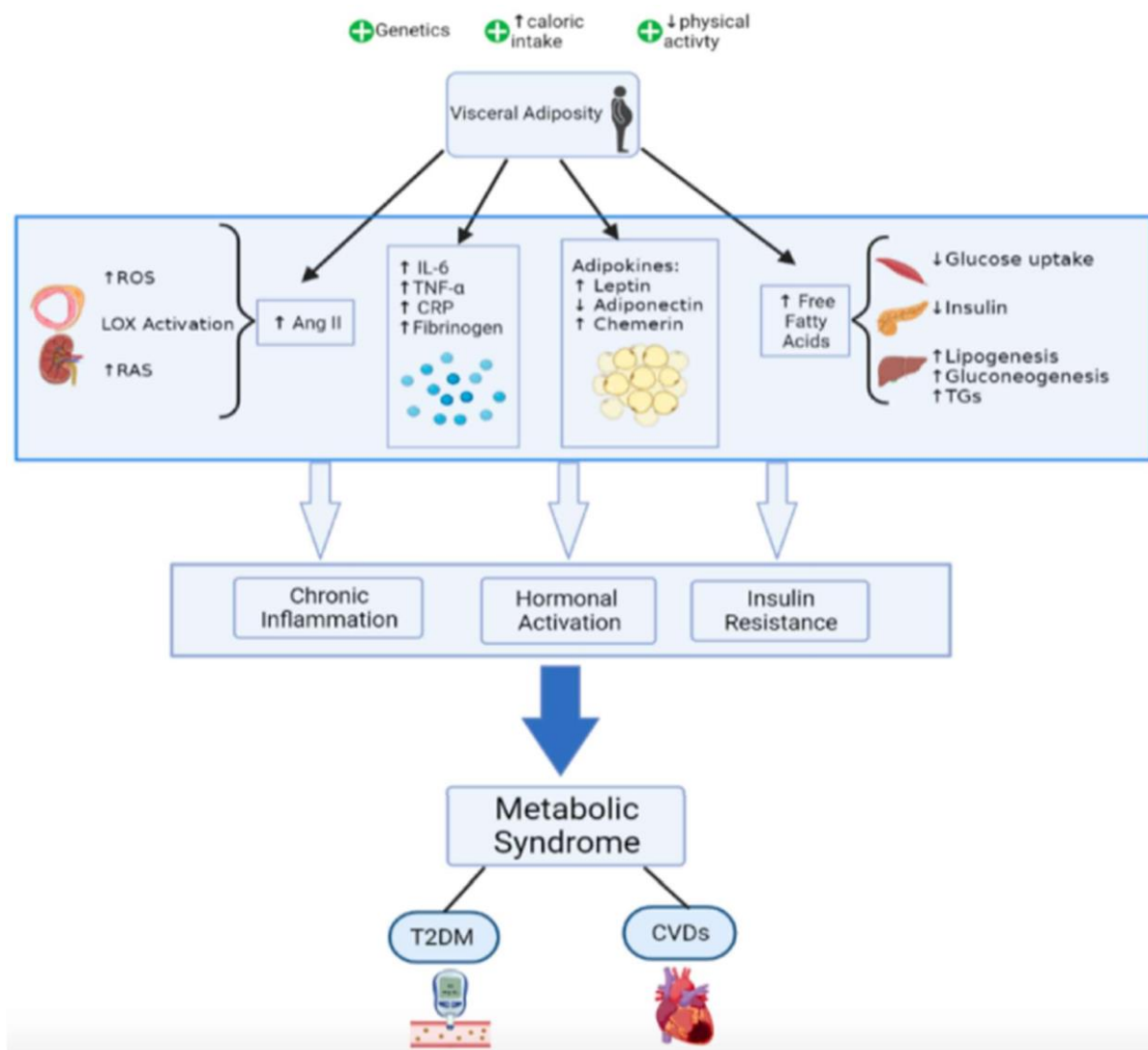


Figure 34: Physiopathologie du syndrome métabolique [154].

1- Obésité :

L'obésité est une composante principale du syndrome métabolique et est considérée comme le lien pathogénique central du complexe du syndrome. L'obésité est essentiellement due à une consommation accrue d'aliments riches en calories et à une activité physique réduite. Le tissu adipeux est un mélange hétérogène d'adipocytes, de préadipocytes stromaux, de cellules immunitaires et d'endothélium, et il peut répondre rapidement et dynamiquement aux modifications de l'excès de

nutriments par l'hypertrophie et l'hyperplasie des adipocytes. Avec l'obésité et l'hypertrophie progressive des adipocytes, l'apport sanguin aux adipocytes peut être réduit, ce qui entraîne une hypoxie. Il a été proposé que l'hypoxie est un facteur déclenchant de la nécrose et de l'infiltration des macrophages dans le tissu adipeux, ce qui entraîne une surproduction de métabolites biologiquement actifs connus sous le nom d'adipocytokines ou adipokines, notamment les acides gras libres (AGL), les médiateurs pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) et interleukine-6 (IL-6)), l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) et la protéine C-réactive (CRP). Il en résulte une inflammation localisée dans le tissu adipeux qui propage une inflammation systémique globale associée au développement des comorbidités liées à l'obésité. Les adipocytokines intègrent les signaux endocriniens, autocriniens et paracriniens pour médier de multiples processus, y compris la sensibilité à l'insuline, le stress oxydatif, le métabolisme énergétique, la coagulation sanguine et les réponses inflammatoires, qui sont censés accélérer l'athérosclérose et la rupture des plaques et l'athérome [155]. Ceci montre que le tissu adipeux n'est pas seulement spécialisé dans le stockage et la mobilisation des lipides mais qu'il est aussi un remarquable organe endocrinien libérant de nombreuses cytokines.

1-1-Acides gras libres

Dans la partie supérieure du corps, les adipocytes sous-cutanés génèrent la majorité des AGL circulants, tandis qu'une corrélation positive a été établie entre la teneur en graisse intra-abdominale et les niveaux d'AGL splanchniques, ce qui peut contribuer à l'accumulation de graisse hépatique que l'on retrouve fréquemment dans l'obésité abdominale. La graisse intra-abdominale présente des taux de lipolyse et de glycolyse plus élevés que la graisse sous-cutanée, ainsi qu'une plus grande densité mitochondriale (reflétant son origine en tant que tissu adipeux brun). Elle semble être principalement impliquée, non pas dans le stockage des graisses, mais dans la fourniture d'acides gras au foie et à d'autres organes. Les problèmes semblent survenir lorsque la

graisse abdominale est utilisée pour le stockage des graisses. L'augmentation de la masse grasse abdominale (en particulier le dépôt de graisse intra-abdominale) est facilement reconnaissable par un torse en forme de "pompe" et peut jouer un rôle intermédiaire direct dans le développement du syndrome métabolique. Il a été suggéré que les grandes quantités d'AG libérées par le système porte dans le foie par la masse grasse intra-abdominale peuvent interférer avec la clairance de l'insuline par le foie. En outre, une exposition aiguë des muscles squelettiques à des niveaux élevés d'AGL induit une résistance à l'insuline en inhibant l'absorption du glucose médiée par l'insuline, tandis qu'une exposition chronique du pancréas à des niveaux élevés d'AGL altère la fonction des cellules β pancréatiques [156].

1-2-Facteur de nécrose tissulaire (TNF α) :

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire qui exerce de nombreux effets dans le tissu adipeux, notamment sur le métabolisme des lipides et la signalisation de l'insuline. Ses niveaux circulants augmentent avec l'obésité et diminuent avec la perte de poids. Les données suggèrent que le TNF- α induit l'apoptose des adipocytes et favorise la résistance à l'insuline par l'inhibition de la voie de signalisation du substrat 1 du récepteur de l'insuline. L'action paracrine tendrait en outre à exacerber la libération des AGL, induisant une dyslipidémie athérogène [157]. Le TNF α plasmatique est positivement associé au poids corporel, au tour de taille et aux triglycérides (TG), tandis qu'une association négative existe entre le TNF α plasmatique et le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) [158]. En outre, une augmentation du TNF- α favorise la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires comme IL-6, et réduit les cytokines anti-inflammatoires comme l'adiponectine [159].

1-3-Protéine C réactive (CRP)

Des niveaux élevés de CRP sont associés à une augmentation du tour de taille, de la résistance à l'insuline, de l'indice de masse corporelle (IMC) et de l'hyperglycémie [160]. La CRP est plus susceptible d'être élevée chez les sujets

obèses insulino-résistants, mais pas chez les sujets obèses insulino-sensibles [161] . En plus, il a été démontré que les niveaux de CRP prédisaient la survenue de futurs incidents cardiovasculaires . Étant donné que le syndrome métabolique est associé à une plus grande probabilité de développer des MCV , les niveaux de CRP peuvent être un moyen prédictif important des conséquences défavorables du syndrome métabolique[162] .

1-4-Interleukine-6 (IL-6) :

L'interleukine -6 est une cytokine pro-inflammatoire libérée à la fois par le tissu adipeux et les muscles squelettiques chez l'homme .Le récepteur de l'IL-6 est également exprimé dans plusieurs régions du cerveau, comme l'hypothalamus, où il contrôle l'appétit et l'apport énergétique[163] . Il s'agit d'une adipokine systémique, qui non seulement altère la sensibilité à l'insuline, mais qui est également un déterminant majeur de la production hépatique de CRP [164] . L'IL-6 est également capable d'inhiber l'activité de la lipoprotéine lipase. Il a été démontré qu'elle est positivement associée à l'IMC, et au développement du DT2 et négativement associée au HDL-C [165] .

1-5-Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) :

L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) est un membre de la superfamille des inhibiteurs de protéase à sérine et qui est sécrété par les adipocytes intra-abdominaux, les plaquettes et l'endothélium vasculaire [166]. Il exerce ses effets en inhibant l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et est donc considéré comme un marqueur d'une fibrinolyse et d'une coagulabilité perturbées [167]. Les taux plasmatiques de PAI-1 sont augmentés chez les sujets souffrant d'obésité abdominale et dans les états inflammatoires , ce qui accroît le risque de formation d'un thrombus intravasculaire et de complications cardiovasculaires[168] .

1-6-Adiponectine :

L'adiponectine, également appelée Acrp30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa) et apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), est une adipokine spécifiquement et abondamment exprimée dans les adipocytes . Elle est sécrétée dans la circulation, où elle exerce des effets insulino-sensibilisants, anti-inflammatoires et anti-athérosclérotiques. Elle régule le métabolisme des lipides et du glucose, augmente la sensibilité à l'insuline, régule la prise alimentaire et le poids corporel, et protège contre une inflammation chronique[169]. Elle inhibe la néoglucogenèse hépatique et le taux de production de glucose endogène dans le foie. En plus , elle augmente le transport du glucose dans les muscles et améliore l'oxydation des acides gras . Elle a une action antiathérogène multifactorielle qui inclut une inhibition de l'activation endothéliale, une réduction de la transformation des macrophages en cellules spumeuses, et une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses et du remodelage artériel qui caractérisent le développement de la plaque athéromateuse [170] Contrairement aux autres adipokines, la sécrétion et les taux circulants d'adiponectine sont inversement proportionnels au taux de graisse corporelle. Les niveaux sont encore plus réduits chez les sujets atteints de diabète et de maladie coronarienne. En outre, L'adiponectine antagonise de nombreux effets du TNF- α qui, à son tour, diminue la production d'adiponectine [171] . L'adiponectine est donc considérée comme ‘protectrice’ en raison de sa relation inverse avec les composants du syndrome métabolique et pourrait constituer une cible thérapeutique intéressante .

1-7.Leptine

La leptine est une adipokine synthétisée et sécrétée dans la circulation principalement par les adipocytes. La première action majeure de cette hormone a été décrite au niveau de l'hypothalamus pour contrôler le poids corporel et le dépôt de graisse par ses effets sur l'inhibition de l'appétit et la stimulation du métabolisme et de la thermogenèse. Les niveaux de leptine dans le plasma augmentent avec l'obésité et

diminuent pendant la perte de poids. La plupart des personnes en surpoids et obèses présentent un taux élevé de leptine qui a perdu sa capacité à contrôler la satiété , ou en d'autres termes, ils ont développé une résistance à la leptine [172] .Il été suggéré que la résistance à l'insuline pourrait être secondaire à la résistance à la leptine qu'on retrouve chez les sujets obèses et qui entraîne également une réduction de l'oxydation des acides gras favorisant à son tour la résistance à l'insuline [173]. Outre son effet sur l'appétit et le métabolisme, la leptine agit dans l'hypothalamus pour augmenter la pression artérielle en activant le système nerveux sympathique (SNS) . Des taux circulants élevés de leptine expliqueraient en grande partie l'augmentation du tonus sympathique rénal observée chez les sujets obèses[174] .Ainsi, la combinaison de ces mécanismes pathogènes impliqués dans l'obésité et le syndrome métabolique contribue de manière significative à l'émergence de maladies cardiovasculaires. Des études épidémiologiques portant sur différentes populations ethniques ont indiqué que l'hyperleptinémie et la résistance à la leptine sont fortement associées au syndrome métabolique et à une morbidité et une mortalité cardiovasculaires accrues [173] .

2- Résistance à l'insuline :

L'hypothèse la plus acceptée pour décrire la physiopathologie du syndrome métabolique est la résistance à l'insuline. C'est pourquoi le syndrome métabolique est également connu sous le nom de syndrome de résistance à l'insuline. La résistance à l'insuline a été définie comme un défaut d'action de l'insuline qui entraîne une hyperinsulinémie, nécessaire au maintien de l'euglycémie. Le concept de résistance à l'insuline fournit un cadre conceptuel permettant de placer un nombre important d'événements biologiques apparemment sans rapport entre eux dans une construction physiopathologique. L'un des principaux facteurs contribuant au développement de l'insulinorésistance est une surabondance d'acides gras circulants, libérés par une masse de tissu adipeux accrue. Les acides gras libre réduisent la sensibilité à l'insuline dans les muscles en inhibant l'absorption du glucose médiée par l'insuline [175] .

L'augmentation du niveau de glucose circulant accroît la sécrétion d'insuline pancréatique, ce qui entraîne une hyperinsulinémie. Au fil du temps, l'incapacité des cellules bêta du pancréas à produire suffisamment d'insuline pour corriger l'aggravation de l'insulinorésistance tissulaire entraîne une hyperglycémie et un DT2. La signalisation physiologique de l'insuline se produit après la liaison de l'insuline au récepteur de l'insuline à activité tyrosine kinase, cette liaison entraîne la phosphorylation des substrats en aval et l'activation de deux voies parallèles : la voie de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) et la voie de la protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAPK). La voie PI3K est affectée, tandis que la voie MAPK fonctionne normalement en cas d'insulinorésistance. Cela conduit à une modification de l'équilibre entre ces deux voies parallèles. L'inhibition de la voie PI3K entraîne une réduction de la production endothéliale de NO, d'où un dysfonctionnement endothélial, et une réduction de la translocation du GLUT4, d'où une diminution de l'absorption du glucose par les muscles squelettiques et les graisses. En revanche, la voie de la MAP kinase n'est pas affectée, de sorte que la production d'endothéline-1 (ET-1), l'expression des molécules d'adhésion des cellules vasculaires et le stimulus mitogénique des cellules musculaires lisses vasculaires se poursuivent[132] . De cette manière, une résistance à l'insuline conduit aux anomalies vasculaires qui prédisposent à l'athérosclérose.

3- Dyslipidémie :

La dyslipidémie, caractéristique du syndrome métabolique , se résume à un flux accru d'acides gras libres, des valeurs élevées de triglycérides , des valeurs faibles de cholestérol HDL, des valeurs élevées de cholestérol LDL et d'apolipoprotéine B (apo B). La dyslipidémie est connue pour être un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires. Il a été constaté que le faible taux de cholestérol HDL et l'hypertriglycéridémie sont indépendamment et significativement liés au risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral chez les patients atteints de syndrome métabolique . De plus, la combinaison d'une glycémie élevée à jeun et d'un

faible taux de cholestérol HDL s'est avérée être un facteur prédictif important pour les maladies coronariennes[176] . Plusieurs études ont montré que les personnes présentant des concentrations élevées de cholestérol LDL courent un plus grand risque myocardique. Les concentrations de LDL sont également plus élevées chez les personnes présentant une accumulation de graisse abdominale (tour de taille élevé)[156] . La dyslipidémie chez les patients atteints de syndrome métabolique peut être causée par la combinaison d'une surproduction de lipoprotéines de très faible densité (VLDL) apo B-100, d'une diminution du catabolisme des particules contenant de l'apo B et d'une augmentation du catabolisme des particules HDL-apo A-I. Ces anomalies peuvent être la conséquence d'un trouble métabolique global de l'insulinorésistance[177] . La résistance à l'insuline entraîne une dyslipidémie athérogène de plusieurs façons. Premièrement, l'insuline supprime normalement la lipolyse dans les adipocytes, de sorte qu'une altération de la signalisation de l'insuline augmente la lipolyse, ce qui entraîne une augmentation des taux d'acides gras (AG). Dans le foie, les AG servent de substrat pour la synthèse des TG. Ils stabilisent également la production d'apoB, ce qui entraîne une production accrue de lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Deuxièmement, l'insuline est un puissant activateur de la lipoprotéine lipase, favorisant ainsi le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (Chylomicrons, VLDL). Ainsi, l'hypertriglycémie dans la résistance à l'insuline est le résultat à la fois d'une augmentation de la production de VLDL et d'une diminution de la clairance des VLDL .L'insuline facilite également le catabolisme des LDL par une action directe sur les récepteurs des LDL. Elle intervient aussi dans le métabolisme des HDL en activant la lécithine-cholestérol-acyl- transférase (LCAT), en réduisant l'activité de la protéine plasmatique de transfert de phospholipides (PLTP) et en modulant l'action de la lipase hépatique[178] . En raison du rôle majeur de l'insuline dans le métabolisme des lipides, il est facile de

comprendre, qu'en pathologie humaine, toute situation au cours de laquelle l'action de l'insuline est altérée, telle l'insulinorésistance et le diabète, s'accompagne d'anomalies lipidiques souvent importantes, contribuant à accroître sensiblement le risque cardiovasculaire des patients.

4- Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle essentielle est fréquemment associée à plusieurs anomalies métaboliques, dont les plus courantes sont l'obésité, l'intolérance au glucose et la dyslipidémie. Des études suggèrent que l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie activent le système rénine-angiotensine (SRA) en augmentant l'expression de l'angiotensinogène, de l'angiotensine II (AT II) et du récepteur AT1, ce qui peut contribuer au développement de l'hypertension chez les patients présentant une résistance à l'insuline et par conséquent favoriser la pro-inflammation, l'athérosclérose et les MCV [179]. Il est également prouvé que l'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie entraînent l'activation du système nerveux sympathique ce qui provoque une augmentation de la réabsorption du sodium par les reins, une élévation du débit cardiaque et une vasoconstriction artérielle qui entraîne une hypertension[180]. On a également découvert que les adipocytes produisent de l'aldostérone en réponse à l'ATII [181]. À cet égard, l'adipocyte peut être considéré comme un système rénine-angiotensine-aldostérone miniature.

5- Dysfonctionnement endothéliale :

L'endothélium vasculaire est un revêtement intérieur de vaisseaux sanguins qui tapisse l'ensemble du système cardiovasculaire. Ils remplissent de multiples fonctions vitales, notamment la gestion de la perméabilité micro-vasculaire, de la coagulation, de l'inflammation, du tonus vasculaire, ainsi que dans le développement de nouveaux vaisseaux via la vasculogénèse et l'angiogénèse dans les états normaux et pathologiques, respectivement[182]. Le terme de dysfonctionnement endothélial désigne l'altération de la capacité des cellules endothéliales à maintenir l'homéostasie vasculaire. Bien qu'il soit le plus souvent utilisé dans le contexte d'une biodisponibilité

réduite du NO et d'une altération de la vasodilatation endothélium-dépendante , le dysfonctionnement endothélial englobe également d'autres modifications de l'endothélium vasculaire qui favorisent un état pro-inflammatoire, pro-oxydatif et prothrombotique et entraînent une altération de la croissance vasculaire et du métabolisme . Outre son rôle dans le développement de l'athérosclérose, le dysfonctionnement endothélial s'est révélé impliqué dans la pathogenèse de la résistance à l'insuline et de ses complications. En effet ,de plus en plus de données suggèrent que le dysfonction endothéliale peut précéder le développement de l'insulinorésistance ou favoriser l'apparition d'un diabète . Des études expérimentales ont montré que les animaux dépourvus de la nitric oxyde synthase (eNOS) des cellules endothéliales développent une résistance à l'insuline et des anomalies métaboliques, notamment un dysfonctionnement mitochondrial avec des taux élevés de triglycérides et d'acides gras libres (AGL), similaires à ceux observés dans le diabète[183] . En outre, des études menées chez l'homme ont démontré que les polymorphismes du gène eNOS peuvent représenter un facteur de susceptibilité à l'insulinorésistance et au diabète , tandis que des enquêtes prospectives ont établi un lien entre l'augmentation des niveaux de marqueurs circulants de lésions endothéliales (c'est-à-dire l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 et le facteur de von Willebrand) et le risque de diabète[184] .Le dysfonctionnement endothélial a été également décrit chez les sujets présentant une hypertension artérielle, une hypertriglycémie, et un faible taux de cholestérol HDL[185] . Toutes ces anomalies sont à la fois associées de manière indépendante au dysfonctionnement endothélial et sont des éléments de base du syndrome métabolique, on pourrait donc suggérer que le dysfonctionnement endothélial coexiste avec le syndrome métabolique.

6- Etat d'hypercoagulabilité :

Outre ces perturbations endocriniennes et métaboliques, le syndrome métabolique présente également les caractéristiques d'un état d'hypercoagulabilité consistant en une augmentation des taux de facteurs de coagulation (facteur tissulaire FT, facteur VII et fibrinogène) ainsi qu'en une inhibition de la voie fibrinolytique (augmentation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 et diminution de l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène) [186] . Plusieurs rapports suggèrent que les niveaux de fibrinogène plasmatique chez les sujets obèses sont significativement plus élevés que chez les sujets non obèses . En plus, certaines études ont révélé que les personnes ayant une prépondérance de la graisse au niveau abdominale présentent des concentrations élevées de fibrinogène par rapport aux personnes présentant une distribution de graisse plus périphérique[187] . Des niveaux accrus de fibrinogène sont associés à la fois à l'inflammation chronique et à la résistance à l'insuline dans le syndrome métabolique . Parallèlement, une inflammation chronique de faible intensité a été associée à une libération accrue du FT soluble et du facteur VII . Le tissu adipeux hautement vascularisé a été proposé comme une source majeure de libération de FT in vivo . En conséquence, la perte de poids est corrélée à une baisse significative des taux de FT soluble chez les patients atteints du syndrome métabolique[188] .L'activité du facteur VII est liée à la fois à l'indice de masse corporelle (IMC) et aux taux de triglycérides, en partie à cause de la formation de résidus de surface des lipoprotéines pendant la lipolyse . L'augmentation simultanée du FT soluble et du facteur VII accroît clairement le risque d'activation de la cascade de la coagulation. En conséquence, la génération de thrombine tend à être accrue chez les patients obèses présentant une tolérance au glucose réduite[186] .La présence simultanée d'un dysfonctionnement endothélial et d'une dyslipidémie déclenche l'agrégation plaquettaire, ce qui augmente encore plus le risque d'événements thrombotiques .

7- Prédisposition génétique :

Malgré la forte association entre le syndrome métabolique et les facteurs de risque décrits précédemment , certains individus et groupes ethniques présentent une prédisposition élevée au syndrome métabolique. En effet, une analyse portant sur nombre important d'individus obèses a révélée que ces individus n'exprimaient pas de troubles métaboliques et de facteurs de risque cardiovasculaire (CV) , indiquant ainsi que l'étiologie du syndrome semble aller au-delà de l'influence des facteurs de risque[189] . La prédisposition génétique peut également expliquer pourquoi des sujets maigres tels que les groupes ethniques d'Asie du Sud ou des individus obèses métaboliquement sains sont ou ne sont pas plus susceptibles de développer un syndrome métabolique . Dans ce contexte, les études d'association génomique (GWAS) ont permis d'identifier des centaines de variantes génétiques potentielles notamment dans les gènes BUD13 (BUD13 homolog), ZNF259 (Zinc Finger Protein 259), APOA5 (apolipoprotein A-V), LPL et CETP (cholesterol ester transfer protein) qui peuvent contribuer à la physiopathologie du syndrome métabolique[190] . Le syndrome métabolique reste toutefois complexe car il comprend une multitude de facteurs de risque qui ont chacun leurs propres déterminants génétiques. Il existe près de 56 loci établis pour diverses mesures de l'obésité (IMC, tour de taille et pourcentage de graisse). Au total, 157 loci ont été associés aux taux de lipides et de lipoprotéines, dont 39 aux taux de TG et 71 aux taux de cholestérol HDL . Plus de 120 loci ont été associés au diabète de type 2 et à la glycémie à jeun dans différentes populations, et plus de 90 loci ont été associés à l'hypertension. Malgré le nombre relativement important de variants découverts, l'ampleur de leurs effets est assez faible et ils n'expliquent qu'une petite partie de l'héritabilité de ces traits , par exemple <2 % pour l'IMC, ~10 % pour le diabète de type 2 et ~10-12 % pour les lipides sanguins [191] .

8- Stress chronique et l'action des glucocorticoïdes (GC) :

L'hypersécrétion chronique de médiateurs du stress, tels que le cortisol peut conduire à l'accumulation de graisse viscérale en raison d'un hypercorticisme chronique, d'une

faible sécrétion d'hormone de croissance et d'un hypogonadisme. Les GC augmentent les activités des enzymes impliquées dans la synthèse des acides gras et favorisent la sécrétion des lipoprotéines . Ils induisent la voie de néoglucogenèse hépatique et diminuent l'absorption du glucose et la sensibilité à l'insuline, favorisant ainsi l'hyperglycémie. Ils favorisent également la différenciation des préadipocytes en adipocytes, ce qui pourrait entraîner une augmentation de la masse graisseuse corporelle . Par conséquent, il a été démontré que les patients souffrant d'obésité et de syndrome métabolique présentent une excrétion urinaire accrue de cortisol libre et de ses métabolites [192].L'action des GC a également été impliquée dans l'hypertension. Les GC sont considérés comme des agonistes des récepteurs minéralocorticoïdes , dont l'activation entraîne une rétention rénale de sel et une élévation de la pression artérielle[193] .Ces données, suggèrent que les effets métaboliques des GC s'exercent dans de multiples tissus et qu'une action accrue des GC contribue au développement du syndrome métabolique.

9- Régime alimentaire :

La relation entre l'apport énergétique, la masse corporelle et le syndrome métabolique est bien établie. Au cours des dernières décennies, l'apport énergétique quotidien a augmenté et ce changement est positivement corrélé aux facteurs de risque du syndrome métabolique . Un apport excessif de nutriments, en soi, présente un risque plus élevé, toutefois des données récentes suggèrent que certains nutriments spécifiques peuvent accélérer le développement du syndrome métabolique.

- **Glucides alimentaires :** La plupart des glucides , une fois ingérés, sont métabolisés en glucose. Le glucose stimule la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas pour faciliter le transport du glucose dans les cellules et les tissus de l'organisme. L'industrialisation de la production alimentaire a entraîné une plus grande transformation et conservation. L'une des conséquences de ces mesures a été une augmentation spectaculaire de la

consommation de fructose. Le fructose est un monosaccharide naturel, que l'on trouve principalement dans les fruits, mais qui peut être produit à faible coût comme édulcorant ou agent de conservation. La forme la plus courante est le saccharose, un disaccharide de glucose et de fructose, produit enzymatiquement à partir de l'amidon de maïs et est présent dans de nombreux aliments comme les boissons gazeuses [194]. Il existe un certain nombre de différences entre le fructose et le glucose qui augmentent le risque de syndrome métabolique en cas de consommation excessive. Contrairement au glucose, le fructose ne stimule pas la sécrétion d'insuline et est presque entièrement métabolisé dans le foie. Alors que les voies métaboliques sont distinctes de celles du glucose, les substrats du métabolisme du fructose peuvent être oxydés ou stockés sous forme de glycogène dans le foie ou encore convertis en glucose et en lactate et libérés dans la circulation. Le métabolisme du glucose est régulé par le statut énergétique cellulaire et, en particulier, par la rétroaction négative d'enzymes telles que l'adénosine monophosphate kinase (AMPK) ainsi que de substrats métaboliques tels que le citrate et l'adénosine diphosphate (ADP). Cependant, le fructose n'est pas régulé de la même manière et, dans une certaine mesure, il contourne les processus habituels de régulation du glucose, y compris peut-être ceux liés au contrôle de l'appétit. La conséquence la plus importante est le fait que le fructose est plus lipogène que le glucose et qu'il est associé à une augmentation des triglycérides, du cholestérol total et des LDL circulants. L'augmentation de la lipogenèse peut contribuer à l'accumulation de lipides intrahépatiques, viscéraux et ectopiques, qui sont tous associés à la résistance à l'insuline. Ainsi, même si le fructose ne stimule pas la sécrétion d'insuline, il peut avoir un impact indirect sur son action et sur la glycémie. Il a été également démontré qu'un régime riche en fructose augmente la pression artérielle chez les animaux, probablement par une action sur le système nerveux sympathique [195]. Par conséquent, le fructose peut contribuer directement ou indirectement aux facteurs de risque du syndrome métabolique.

- **Graisses alimentaires :** La digestion, l'absorption et le métabolisme des graisses alimentaires augmentent la concentration de lipides circulants qui sont classés en acides gras saturés, acides gras insaturés et acides gras trans. Ces lipides ont des fonctions physiologiques importantes, notamment le maintien de la structure et la fluidité des membranes cellulaires, la production d'énergie et la rétention de la chaleur corporelle. Lorsque l'apport en graisses alimentaires dépasse les besoins physiologiques, les lipides s'accumulent dans le plasma, dans le tissu adipeux sous-cutané et viscéral ainsi que dans la plupart des tissus qui régulent le métabolisme. L'accumulation de graisses adipeuses et ectopiques est associée à la plupart des facteurs de risque du syndrome métabolique. Un régime riche en graisses favorise le stockage excessif des graisses lorsque la dépense énergétique n'est pas suffisante. Cependant, ce sont principalement la teneur et l'action des acides gras saturés et des acides gras trans qui induisent le risque de syndrome métabolique[196] . Une consommation excessive de graisses saturées augmente les triglycérides circulants, le cholestérol total et le cholestérol LDL et peut également contribuer à la lipogenèse de novo hépatique et à l'accumulation de graisses ectopiques . Les acides gras trans ont une action métabolique différente, réduisant le cholestérol HDL et augmentant la résistance à l'insuline. Les acides gras saturés et trans déclenchent tous deux des processus inflammatoires dans les adipocytes en augmentant la production de cytokines pro- inflammatoires qui contribuent à la résistance à l'insuline et au syndrome métabolique[197] . Les acides gras insaturés sont classés en deux catégories : polyinsaturés et monoinsaturés. Ces acides gras sont généralement considérés comme ayant un

Impact positif sur la régulation métabolique en diminuant la production hépatique de VLDL, le cholestérol HDL et la lipogenèse tout en augmentant l'oxydation hépatique des lipides. Ces données suggèrent ainsi qu'un régime alimentaire riche en acides gras saturés et trans, associé à une consommation élevée de fructose, confère un risque important de développer le syndrome métabolique.

E- PRISE EN CHARGE DU SYNDROME METABOLIQUE :

Le syndrome métabolique est un état d'inflammation chronique de bas grade décrit cliniquement par la présence de plusieurs perturbations métaboliques et est responsable d'une grande partie des maladies cardiovasculaires observées dans la population générale. L'identification clinique et la prise en charge des patients atteints du syndrome métabolique sont importantes pour déployer les efforts nécessaires à la mise en œuvre des traitements visant à réduire le risque de développer des maladies dans le futur. Les approches préventives efficaces comprennent des modifications du mode de vie, principalement la perte de poids, le régime alimentaire et l'exercice physique, et le traitement comprend l'utilisation appropriée d'agents pharmacologiques pour réduire les facteurs de risque spécifiques. Le traitement pharmacologique doit être envisagé pour les personnes dont les facteurs de risque ne sont pas suffisamment réduits par les mesures préventives et les changements de mode de vie. La prise en charge clinique du syndrome métabolique est difficile car il n'existe pas de méthode reconnue pour prévenir ou améliorer l'ensemble du syndrome. Ainsi, la plupart des médecins traitent chaque composant du syndrome métabolique séparément, en mettant l'accent sur les composants qui se prêtent facilement à un traitement médicamenteux. En fait, il est plus facile de prescrire un médicament pour faire baisser la pression artérielle, la glycémie ou les triglycérides que d'initier une stratégie à long terme visant à modifier le mode de vie des personnes.

La découverte de l'implication des altérations du microbiote intestinal dans le syndrome métabolique a permis de proposer de nouvelles approches thérapeutiques notamment la transplantation du microbiote fécal (TMF) [198] .

1- Mesures hygiéno-diététiques :

Comme décrit précédemment, le syndrome métabolique résulte d'une augmentation de la consommation calorique disproportionnée par rapport aux besoins métaboliques. La modification du mode de vie est impérative dans la gestion des facteurs de risque sous-jacents. La réduction du poids et le maintien du poids idéal sont des stratégies essentielles de prévention et de prise en charge. L'objectif de la réduction du poids est une perte de 7 à 10 % du poids corporel de base sur une période de 6 à 12 mois, ainsi qu'une réduction de l'apport calorique de 500 à 1000 calories par jour. La modification du régime alimentaire peut également réguler d'autres composantes du syndrome métabolique : on sait qu'une faible consommation de graisses saturées, de graisses trans, de cholestérol, de sodium et de sucres simples peut contribuer par exemple à réduire la dyslipidémie, l'hyperglycémie et l'hypertension. Les régimes riches ou très pauvres en graisses exacerbent les dyslipidémies athérogènes. Ainsi, il est généralement recommandé de consommer 25 à 35 % de l'apport calorique quotidien sous forme de lipides. La réduction du poids permet d'améliorer la majorité des composantes du syndrome métabolique [199] . En outre, divers composés naturels dérivés d'extraits de plantes, d'épices, d'herbes et d'huiles essentielles ont des effets bénéfiques démontrés dans la prise en charge des patients atteints du syndrome métabolique (voir Tableau 9). L'exercice physique augmente la consommation de calories, ce qui facilite la perte de poids et réduit le risque global de MCV : environ 30 à 60 minutes d'exercice d'intensité modérée et des efforts conscients pour modifier un mode de vie sédentaire peuvent être bénéfiques pour la gestion du syndrome métabolique [200] .

Tableau 9: Les composés naturels possédant un effet sur le syndrome métabolique[201]

Source	Ingrédient actif	actions
Le curcuma (<i>Curcuma longa</i>)	La curcumine	-Anti-inflammatoire -Antioxydant -↑ Sensibilité à l'insuline -↓ Obésité -↓ Leptine -↑ adiponectine
L'ail (<i>Allium sativum</i>)	L'allicine	-Anti-inflammatoire -Antioxydant -↑ Sensibilité à l'insuline -↓ Cholestérol total et triglycérides -↑ Taux d'adiponectine
La cannelle (<i>Cinnamomum verum</i>)	Les polyphénols	-Antithrombotique -Anti-inflammatoire -↑ Sensibilité à l'insuline -Améliore la glycémie à jeun et la pression artérielle
Le cumin (<i>Cuminum cyaminum</i>)	Le cuminaldéhyde ou cuminol	-↓ Taux de lipides -↓ Taux de glucose dans le sang
Le fenugrec (<i>Trigonella foenum</i>)	Les Saponines, le galactomannane	-↓ Poids corporel -↓ Triglycérides et cholestérol total -↑ Sensibilité à l'insuline -↓ Glycémie postprandiale
Le gingembre (<i>Zingiber officinale</i>)	Les gingérols , les shogaols	-Anti-inflammatoire -↓ Cyclooxygénase-2, -↓ 5-lipoxygénase -↓ Pression sanguine systolique
Les raisins (<i>Vitis vinifera</i>)	Le resvératrol	-↓ Adipogenèse -↑ Lipolyse -↓ Résistance à l'insuline --↓ Indice de masse corporelle
Les oignons (<i>Allium cepa</i>)	La quercétine ou le quercétol	-Anti-inflammatoire -Antioxydant -↓ Adipogenèse -↑ Lipolyse -↓ Glycémie - ↓ Taux de cholestérol
Les huiles de poisson (acides gras oméga)	Les acides gras polyinsaturés	-↓ Lipogenèse -↑ Oxydation des acides gras

2- Pharmacothérapie :

Aucune directive ou recommandation spécifique n'est actuellement disponible pour le traitement du syndrome métabolique. Les mécanismes cellulaires et moléculaires de la pathogenèse du syndrome métabolique n'étant pas complètement élucidés, les options thérapeutiques sont donc limitées. Les stratégies thérapeutiques actuellement disponibles se concentrent principalement sur le traitement des composants individuels du syndrome métabolique, avec pour objectif global de réduire le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 ou de les prévenir. Il n'existe pas de traitement médicamenteux unique pour le syndrome métabolique et la pharmacothérapie actuellement disponible ainsi que les comorbidités associées nécessitent l'utilisation prolongée de plusieurs médicaments, ce qui constitue un défi pour les patients en raison de la polymédication et de la réduction de l'observance .

2-1-Le traitement de la résistance à l'insuline et de l'hyperglycémie :

Bien qu'aucun médicament ne soit encore approuvé pour le traitement de l'insulinorésistance, les approches générales pour prendre en charge la résistance à l'insuline et l'hyperglycémie sont les suivantes :

- **La metformine :** La metformine est un biguanide utilisé souvent comme traitement de première intention du DT2. Elle diminue la résistance à l'insuline mais ne provoque pas d'hypoglycémies .Elle agit principalement par la suppression de la production hépatique de glucose (gluconéogenèse hépatique) et par l'augmentation de l'utilisation du glucose dans les tissus périphériques (foie et muscle squelettique). Le mécanisme d'action de la metformine est longtemps resté mal connu. En effet, l'hypothèse la plus répandue était qu'elle activait l'*AMP-activated protein kinase* (AMPK). une enzyme hépatique qui joue un rôle important dans la signalisation de l'insuline, l'équilibre énergétique du corps et le métabolisme du glucose et des lipides[208] . Toutefois, une équipe de chercheurs de l'université de Yale a récemment mis en évidence un autre mécanisme d'action de la métformine. Il a été suggéré que cette molécule joue

un rôle dans l'inhibition de l'isoforme mitochondriale de la glycérophosphate déshydrogénase (mGPD), une enzyme qui catalyse la transformation du glycérophosphate (G3P) en dihydroxyacétone phosphate (DHAP), avec en conséquence une diminution de la conversion de lactate en pyruvate. Ceci entraîne une diminution de la néoglucogénèse et la concentration de lactate augmente dans le plasma[209] . Malgré les préoccupations liées à l'utilisation de la metformine en cas de dysfonctionnement rénal léger à modéré, plusieurs organisations, dont l'American Geriatric Society et les directives KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), approuvent son utilisation tant que le DFG est supérieur à 30mL/ min/1.73m² [210] .

- ***Les agonistes du Glucagon-like peptide 1*** : Les agonistes du GLP-1 stimulent les récepteurs du GLP-1 dans le pancréas, augmentant ainsi la libération d'insuline et inhibant la sécrétion de glucagon. L'utilisation des agonistes du GLP-1 est également associée à une perte de poids, le liraglutide est approuvé par la FDA comme agent anti-obésité [211].
- ***Les Inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase-4*** : Les inhibiteurs de la DPP-4 prolongent l'activité du GLP-1 endogène et du polypeptide inhibiteur gastrique (GIP) en empêchant leur dégradation. Le GLP-1 est l'un des principaux peptides de la famille des incrétines qui module l'homéostasie du glucose par plusieurs voies moléculaires. Les deux thérapies basées sur les voies du GLP-1 pour le traitement du DT2 sont les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4. Ils agissent comme des agents antihyperglycémiques par le biais de divers mécanismes, notamment par la stimulation de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose, la suppression de la sécrétion de glucagon, la réduction de la production hépatique de glucose et la suppression de l'appétit. Ces agents augmentent également la sensibilité à l'insuline par le biais de multiples voies moléculaires, dont le stress oxydatif, l'inflammation,

le métabolisme des lipides, l'expression/translocation du GLUT-4, et les voies de signalisation de l'insuline[211] .

- ***Les Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2*** : Les inhibiteurs du SGLT2 augmentent l'excrétion du glucose urinaire, réduisant ainsi les niveaux de glucose plasmatique et les besoins en insuline . L'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 a également été associée à une perte de poids, ce qui peut contribuer à réduire la résistance à l'insuline[212] .
- ***Les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales*** : L'essai randomisé STOP- NIDDM (Study TO Prevent Non-insulin-dependent diabetes mellitus) a révélé que l'acarbose, un inhibiteur de l'a-glucosidase, améliorait l'hyperglycémie postprandiale et réduisait ensuite le risque de développement du diabète de type 2 chez les patients présentant une intolérance au glucose . Dans cette étude, il a également été constaté que le traitement par l'acarbose ralentissait la progression de l'épaisseur de l'intima-média des artères carotides, un marqueur de l'athérosclérose, et réduisait l'incidence des maladies cardiovasculaires et de l'hypertension retrouvés chez les sujets atteints d'intolérance au glucose . L'acarbose réduit également de manière significative l'indice de masse corporelle et le tour de taille chez les patients . En outre, une méta-analyse de sept études a montré que le traitement à l'acarbose prévient les infarctus du myocarde et les maladies cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2 . Dans cette analyse, le contrôle glycémique, les niveaux de triglycérides, le poids corporel et la pression artérielle systémique ont également été significativement améliorés pendant le traitement à l'acarbose [213]. Ces observations suggèrent que la prévention de l'hyperglycémie postprandiale par l'acarbose pourrait être une stratégie thérapeutique prometteuse pour réduire les risques de maladies cardiovasculaires.

- **Les sulfamides hypoglycémiant et les glinides** : Il agissent de la même manière en augmentant la sécrétion d'insuline, en ayant une action sur la membrane des cellules β du pancréas en provoquant la fermeture des canaux potassiques. Cependant, avec le temps, il y a une perte progressive de la capacité de sécrétion de l'insuline. Cette réduction a été appelée "défaillance secondaire" et a été attribuée à un effet néfaste des sulfamides sur la capacité résiduelle des cellules β du pancréas. De plus, il y a un risque de développer des arythmies par la fermeture des canaux potassiques et il a été démontré qu'ils ont un effet vasoconstricteur, entraînant un dysfonctionnement endothélial accru. Les sulfamides et les glinides augmentent également la prise de poids et les taux d'insuline, ce qui favorise l'athérogenèse et les accidents cardiovasculaires, malgré la diminution du glucose sanguin [214].

2-2-Traitement de la dyslipidémie :

- **Les statines** agissent en inhibant l'activité de l'HMG-CoA réductase et donc la synthèse du cholestérol intracellulaire. Les statines sont indiquées dans le traitement des hypercholestérolémies essentielles et des hyperlipidémies mixtes. Elles sont considérées comme la classe de médicaments la plus efficace pour réduire les concentrations de cholestérol LDL en raison de leurs effets secondaires minimes. Selon la dose et le type spécifique de statine utilisé, on observe des réductions du taux de cholestérol LDL de 15 à 60 mg/dL et une augmentation le cholestérol HDL de 5 à 10 % [202]. On note également une diminution légère des concentrations de triglycérides chez les patients présentant une hypercholestérolémie essentielle (de l'ordre de 5 %) mais plus importante chez ceux atteints d'une hyperlipidémie mixte (pouvant atteindre 30 %). Les effets non hypolipémiants des statines sont impliqués dans leurs effets bénéfiques sur l'inflammation, la fonction endothéliale et les MCV et peuvent donc être bénéfiques pour les personnes atteintes du syndrome métabolique. Les statines réduisent également l'incidence de l'infarctus du myocarde

ou de l'accident vasculaire cérébral de plus de 33 % chez les patients atteints de coronaropathie. Les statines peuvent également être associées en toute sécurité à un fibrate, en particulier le fénofibrate, pour atteindre les niveaux cibles de cholestérol non-HDL, de TG et de cholestérol HDL[202] .

- **Les Fibrates** sont bien connus pour être des agents efficaces pour gérer la dyslipidémie, en particulier les concentrations élevées de lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL et restes de VLDL) et les faibles niveaux de cholestérol HDL qui sont associés à la dyslipidémie caractéristique du diabète de type 2 et du syndrome métabolique[203] . Les fibrates sont réputés pour influencer les lipides plasmatiques et les lipoprotéines en modifiant la transcription de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines . Ils sont capables d'activer le facteur de transcription nucléaire PPAR α , principalement exprimé dans les tissus qui métabolisent les acides gras, comme le foie, les reins, le cœur et les muscles. Une fois activés par la liaison à leur ligand, les PPAR se lient sous forme d'hétérodimères avec le récepteur X aux rétinoïdes (RXR) aux éléments de réponse des proliférateurs de peroxyosomes (PPRE) . Cette activation provoque une réduction des niveaux de triglycérides sériques de 30 à 50% et une augmentation du cholestérol HDL de 5 à 15 % en régulant l'expression des gènes impliqués dans différentes voies métaboliques[204] . Les Fibrates peuvent également réduire le taux de cholestérol LDL jusqu'à 15 à 20%, bien que cet effet soit variable, selon l'anomalie lipidique sous-jacente et le phénotype lipidique de base[203]. Plusieurs études ont rapporté la survenue d'une myopathie sévère isolée lors de l'association d'une statine avec le gemfibrozil en conséquence de l'augmentation du niveau des statines lorsqu'elles sont utilisées conjointement . L'ATP III a recommandé l'association du fénofibrate et d'une statine en raison du faible risque de myopathie associée.

- ***Les séquestrants d'acides biliaires SAB (comme la Colestyramine) et les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol IAC (comme l'ézétimibe)*** abaissent le cholestérol LDL en diminuant , respectivement , l'absorption des acides biliaires et du cholestérol au niveau des intestins . Ils entraînent une réduction de 15 à 30 % du cholestérol LDL .Bien que qu'ils soient tous les deux efficaces en monothérapie, les bénéfices les plus importants sont obtenus lorsqu'ils sont utilisés en association avec des statines, un effet qui probablement dû à leur mécanisme d'action complémentaire. Il a été également montré que les SAB et les IAC réduisent le risque potentiel d'événements coronariens majeurs chez les patients atteints du syndrome métabolique[205] .

2-3-Le traitement de l'hypertension :

L'hypertension artérielle ($PA \geq 140/\geq 90$ mm Hg) doit être traitée conformément aux directives sur la prévention, la détection, l'évaluation et le traitement de l'hypertension artérielle . Les médicaments antihypertenseurs devraient être introduits à des pressions artérielles encore plus basses ($\geq 130/\geq 80$ mm Hg) chez les patients atteints de diabète . Les élévations légères de la pression artérielle peuvent souvent être contrôlées efficacement avec les mesures hygiéno-diététiques . Cependant, si l'hypertension ne peut pas être contrôlée de manière adéquate, des médicaments antihypertenseurs sont généralement nécessaires pour prévenir les complications à long terme, par exemple l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et les maladie coronariennes [206].

- ***les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)*** sont considérés comme les agents antihypertenseurs de première intention dans le cadre du syndrome métabolique, en particulier en cas de diabète ou d'insuffisance

rénale chronique (IRC). De plus , ces antihypertenseurs se sont avérés efficaces pour réduire l'incidence de l'albuminurie ou la progression de la néphropathie chez les patients diabétiques [207].

- En ce qui concerne *les diurétiques thiazidiques et les β -bloquants* , l'étude ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) et l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ont montré que le traitement par ces agents antihypertenseurs chez les patients atteints du syndrome métabolique donne des résultats supérieurs en matière de diminution du risque MCV par rapport au traitement par des inhibiteurs calciques ou des IEC [207] . Cependant, ils sont également associés à un risque accru de diabète. Il est certain que la majorité des patients qui ont besoin d'un traitement antihypertenseur auront probablement besoin de plus d'un agent pour contrôler correctement leur tension artérielle.

3-4 Traitement de l'état d'hypercoagulabilité :

Un état prothrombotique chez les patients atteints du syndrome métabolique est caractérisé par des élévations du fibrinogène, du PAI-1, et éventuellement d'autres facteurs de coagulation. Cependant, ces facteurs ne sont pas mesurés de manière systématique dans la pratique clinique. Le risque d'événements thrombotiques peut être réduit par un traitement à l'aspirine à faible dose. Une méta-analyse publiée a révélé que l'aspirine réduit significativement le risque de premier infarctus d'un tiers, d'accident vasculaire cérébral d'environ un tiers et de MCV d'environ un sixième[216]. L'American Heart Association (AHA) recommande actuellement l'utilisation de l'aspirine en prophylaxie chez la plupart des patients dont le risque de coronaropathie sur 10 ans est de 10 %, selon le score de risque de Framingham

3-5 Traitement de l'état inflammatoire :

L'état inflammatoire se caractérise par une élévation des cytokines (facteur de nécrose tumorale et interleukine-6) ainsi que par l'élévation des réactifs de la phase aiguë (CRP et fibrinogène). La mesure de la CRP est le moyen le plus pratique d'évaluer la présence d'un état inflammatoire. Une CRP élevée (≥ 3 mg/L) est un facteur de risque émergent

de MCV. Plusieurs médicaments utilisés pour traiter les autres facteurs de risque métabolique ont été rapportés comme réduisant les niveaux de CRP (par exemple, les statines, les fibrates, et les inhibiteurs de l'EC) [215] . Cependant, ces médicaments ne peuvent pas être recommandés spécifiquement pour réduire un état pro-inflammatoire indépendamment de leurs indications pour les autres facteurs de risque. De plus, l'essai The Justification for the Use of statins in Primary Prevention : an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) a souligné un avantage supplémentaire des statines chez les individus ayant des niveaux élevés de CRP même en présence de LDL normaux.

3-Chirurgie bariatrique :

Une intervention chirurgicale sous la forme d'une sleeve gastrique, d'un anneau et d'un bypass gastrique peut être recommandée pour les personnes qui ne répondent pas aux régimes amaigrissants ou aux médicaments, qui sont extrêmement obèses. La perte de graisse excédentaire associée à la chirurgie bariatrique améliore la sensibilité à l'insuline [210]. En outre, il a été constaté qu'elle était associée à l'amélioration et à la résolution de multiples comorbidités associées à l'obésité, notamment l'hypertension, le DT2, la NAFLD, l'insuffisance cardiopulmonaire, les MCV, l'arthrite, , la dyslipidémie, l'hyperuricémie et la stérilité. Cependant, les résultats à long terme ne sont pas disponibles et les rapports récents sur la mortalité et la morbidité substantielles de cette procédure, en particulier chez les personnes âgées, ont soulevé d'importantes questions de sécurité pour cette procédure [217].

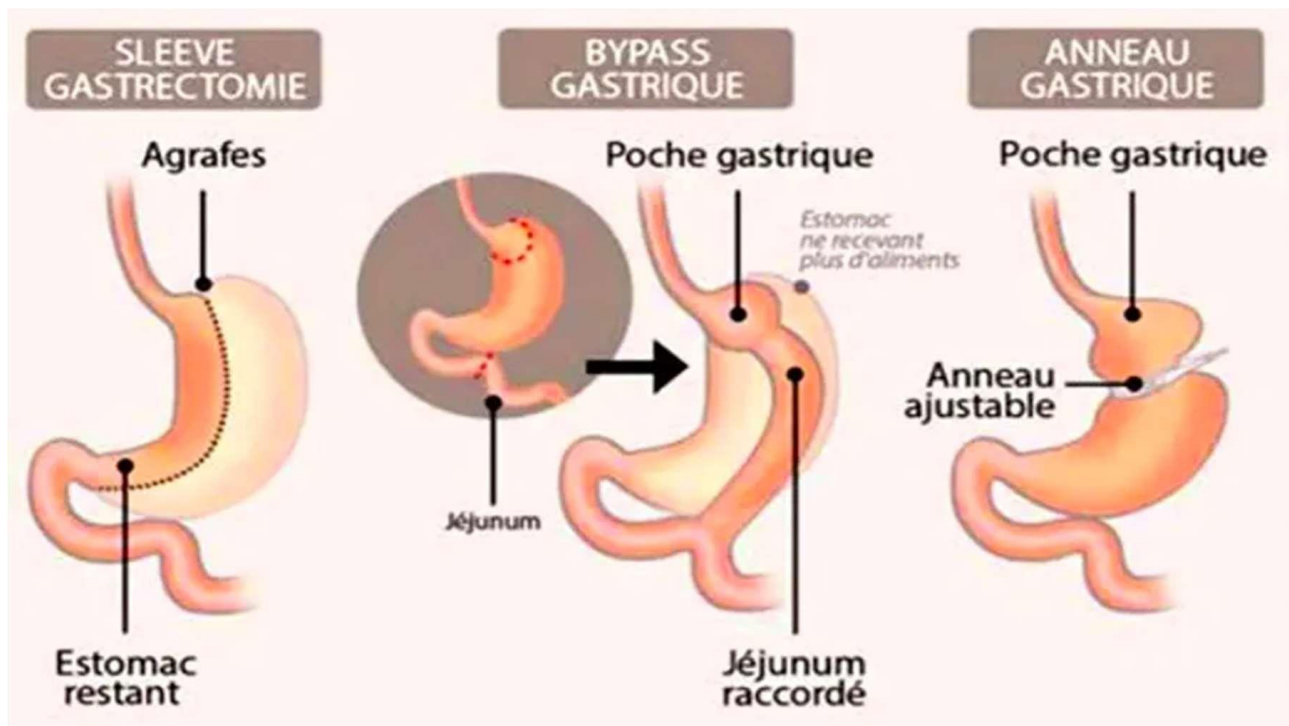


Figure 35: Les techniques de chirurgie bariatrique. [218]

F- TRANSPLANTATION DU MICROBIOTE FECAL : NOUVELLE APPROCHE DE PRISE EN CHARGE DU SYNDROME METABOLIQUE :

1- Relation entre le microbiote intestinal et le syndrome métabolique :

Le microbiote intestinal possède une variété de fonctions en physiologie et pathologie humaines. Il contribue à la nutrition de l'hôte et à la récupération de l'énergie, à la production de vitamines et à la fermentation de composants alimentaires qui sont normalement indigestes pour l'hôte . Il contribue également à l'homéostasie épithéliale intestinale, au développement du système immunitaire, au métabolisme des médicaments et à la protection contre les agents pathogènes[219] . Les premières études sur la composition et la fonction microbiennes intestinales étaient limitées par la difficulté de cultiver tous les microbes intestinaux. L'introduction récente de méthodes d'analyse, basées sur le séquençage du génome bactérien et l'analyse du "métagénome", a contribué à augmenter les connaissances sur

les micro-organismes non cultivables, leurs fonctions , leur interaction avec l'hôte et leur pouvoir pathogène. Les données issues d'études sur les animaux et les humains suggèrent qu'il existe une corrélation entre la composition du microbiote intestinal et les composants du syndrome métabolique.

1.1-Études expérimentales sur des modèles animaux :

- Dans des études fondamentales sur des modèles de souris, Turnbaugh et al. ont démontré que les souris GF colonisées par le microbiote intestinal de souris obèses, développent rapidement l'obésité, qui se manifeste par une prise de poids accélérée et une augmentation de la masse grasseuse .L'augmentation de la masse grasseuse était associée à une augmentation de l'abondance des *Firmicutes* et une diminution des *Bacteroidetes*. Après avoir été colonisées par le microbiote intestinal de souris obèses, les souris receveuses ont ensuite acquis un microbiote intestinal similaire à celui de leur donneur obèse, ce qui indique que le microbiome intestinal associé à l'obésité est transmissible[220] . Ces changements spécifiques pourraient contribuer à l'augmentation de la production d'AGCC observée à la fois chez les souris obèses et chez les souris GF colonisées par le microbiote de souris obèses[221] .
- Il a été également démontré qu'un régime riche en graisses augmente la proportion d'espèces Gram-négatives dans le microbiote intestinal, contribuant ainsi à une absorption intestinale accrue de fragments bactériens, tels que les lipopolysaccharides (LPS). En conséquence, l'augmentation des taux de LPS circulants conduit à un état défini comme une "endotoxémie métabolique" , dans lequel les taux sanguins de LPS sont inférieurs à ceux observés dans un choc septique. L'endotoxémie induite expérimentalement chez la souris entraîne une prise de poids, une hyperglycémie à jeun et une hyperinsulinémie, similaires à celles observées chez les souris nourries avec des taux de graisses élevées [222].

- Fei et al ont découvert qu'une bactérie spécifique productrice d'endotoxine, l'*Enterobacter cloacae*, isolée de l'intestin d'un humain souffrant d'obésité morbide, induisait l'obésité et la résistance à l'insuline chez des souris GF, en augmentant les niveaux d'endotoxine circulants. Les auteurs ont conclu qu'une augmentation des bactéries productrices d'endotoxines dans le microbiote intestinal, représente une cause, plutôt qu'une conséquence, de la détérioration de l'équilibre métabolique de l'hôte [223].
- *Akkermansia muciniphila*, membre de l'embranchement des Verrucomicrobia, est une bactérie dégradant le mucus, représentant 1% à 4% de la population bactérienne du côlon. L'abondance de cette bactérie est inversement corrélée au poids corporel chez les rongeurs et les humains, et est négativement associée au diabète de type 1 et de type 2. La normalisation de l'abondance d'*A. muciniphila* par l'administration de prébiotiques est corrélée avec un profil métabolique amélioré, une réduction de la masse grasseuse, de l'endotoxémie métabolique, de l'inflammation du tissu adipeux et de la résistance à l'insuline [224].
- En outre, le microbiote intestinal pourrait contribuer au développement de la stéatose hépatique par la production d'éthanol. En effet, chez les souris génétiquement obèses, les niveaux d'éthanol testés dans l'haleine étaient significativement plus élevés que chez les souris maigres [225].
- Le microbiote intestinal joue également un rôle dans la progression de la stéatose hépatique vers la stéatohépatite non alcoolique et le développement de la fibrose hépatique. Il a été observé que l'endotoxémie induite expérimentalement active la réponse inflammatoire hépatique par le recrutement des cellules de Kupffer par une signalisation médiée par TLR-4. En effet, chez les souris déficientes en TLR-4, ainsi qu'après la destruction expérimentale des cellules de Kupffer, la réponse inflammatoire et les dommages hépatiques sont significativement réduits [226].

- Yang et al ont rapporté que la richesse, la diversité et l'uniformité microbiennes chez des rats hypertendus étaient significativement réduites, tandis que le rapport *Firmicutes* / *Bacteroidetes* augmentait. Ces changements s'accompagnent d'une réduction de la population microbienne qui produit de l'acide acétique et du butyrate [227].
- Une étude basée sur l'analyse de l'ARNr 16S a pu montrer que le microbiote intestinal de souris nourries avec un régime riche en glucose (RRG) ou en fructose (RRF) était significativement modifié. Ils ont constaté qu'en l'absence de modification du poids corporel, les groupes RRG et RRF présentaient tous les deux une dyslipidémie. Dans les groupes RRG et RRF, la proportion de *Bacteroidetes* était faible, et la proportion de *Proteobacteria* était significativement plus élevée [221].

1.2-Études cliniques et observations sur des sujets humains :

- Des études menées sur des sujets humains obèses ont révélé des modifications spécifiques de la composition du microbiote intestinal, telles qu'une réduction du phylum des *Bacteroidetes* et une augmentation proportionnelle des *Firmicutes* [228].
- Une étude plus récente a souligné qu'une faible richesse génétique du microbiote intestinal reflétant une diversité microbienne réduite est corrélée à l'adiposité globale, à la résistance à l'insuline et à un phénotype inflammatoire plus prononcé [221].
- Des modifications qualitatives de la composition du microbiote intestinal ont été constatées également dans les premiers stades de la vie. Deux études menées sur des enfants en surpoids ont mis en évidence une réduction des bactéries bénéfiques, telles que les *Bifidobacteria*, *Desulfovibrio* et *Akkermansia muciniphila-like bacteria*, associée à une augmentation des bactéries pathogènes ou des bactéries à Gram négatif, tels que *Staphylococcus aureus* et *Enterobacteriaceae* [229]. Ainsi, l'identification des changements précoces du microbiote intestinal pourrait permettre de prédire le développement ultérieur de l'obésité.

- Comme chez les animaux, un apport énergétique élevé augmente les niveaux de LPS circulants également chez les humains . Les LPS stimulent la réponse inflammatoire médiée par TLR-2 et augmente la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux . Les niveaux de LPS sont également significativement augmentés chez les sujets diabétiques et semblent diminuer avec l'administration d'un traitement antidiabétique[230].
- Des analyses de séquençage effectuées sur des sujets dans les premières phases de réduction de la tolérance au glucose ont permis d'identifier un ensemble de micro-organismes, composé principalement (85%-90%) de l'embranchement des protéobactéries, qui pourrait représenter un biomarqueur potentiel pour prédire le développement du diabète[231] .
- Des changements spécifiques dans la composition du microbiote intestinal ont été observés chez les sujets diabétiques : une augmentation des *Bacteroides* et des *Prevotella* accompagnée d'une diminution proportionnelle des *Firmicutes* et des *Clostridia*. En outre, une diminution des bactéries anti-inflammatoires, telles que les *Bifidobacteria*, a également été observée [221].
- Des mécanismes similaires à ceux observés chez les animaux ont été proposés pour expliquer le rôle du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la stéatopathie non alcoolique (non alcoholic fatty liver disease ou NAFLD chez l'homme. Des modifications spécifiques de la composition du microbiote intestinale ont été observées chez les patients atteints de stéatohépatite non alcoolique (NASH) , comme un pourcentage plus faible de *Bacteroidetes* et des concentrations fécales plus élevées de *Clostridium coccoides*. Cependant, après ajustement de l'indice de masse corporelle (IMC) et de l'apport alimentaire, seule la différence des concentrations fécales de *Bacteroidetes* s'est avérée significative. Ainsi, une association inverse entre la présence de NASH et le pourcentage de *Bacteroidetes* dans les selles[232] .

- Li et al ont rapporté que, par rapport à un groupe de témoins sains, les populations pré-hypertensives et hypertendues présentaient une abondance et une diversité microbienne significativement réduites. On a également constaté qu'il y a moins de bactéries associées à un bon état de santé et une surcroissance de bactéries nocives telles que *Prevotella* et *Klebsiella*, dans les populations préhypertensives et hypertendues [233].
- Wang et al ont rapporté une analyse systématique du génome de l'hôte, du microbiome intestinal (ARNr 16S), de l'indice de masse corporelle (IMC) et des lipides sanguins chez 893 participants humains de la cohorte d'étude néerlandaise LifeLines-DEEP. Ils ont estimé que le microbiote intestinal explique 4,5 % de la variation de l'IMC, 6,0 % des triglycérides (TG) et 4 % des HDL. En outre, le microbiote intestinal des sujets présentant une dyslipidémie (taux élevé de TG et faible taux de lipoprotéines de haute densité [HDL]) était également caractérisé par une faible diversité microbienne, une forte abondance de certains taxons du phylum Actinobacteria et une plus faible abondance de nombreux taxons des phyla Proteobacteria et Bacteroidetes. Ces études apportent la preuve d'une association entre les lipides sanguins et le microbiote intestinal [234].

2- Explication du lien entre le microbiote intestinal et le syndrome métabolique :

Les preuves cliniques et expérimentales chez l'homme et les animaux suggèrent que l'altération du microbiote intestinal peut constituer un facteur de risque potentiel pour le développement du syndrome métabolique. Dans cette section, nous allons essayer d'expliquer les mécanismes par lesquels la dysbiose du microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie du syndrome métabolique .

2-1-Le microbiote intestinal et l'état inflammatoire :

Un grand nombre d'études ont montré que la principale base physiopathologique du syndrome métabolique est une inflammation chronique de bas grade dominée par une résistance à l'insuline. Les bactéries ou leurs composants, tels que les endotoxines, pénètrent dans la circulation, provoquant de faibles niveaux d'inflammation, à la suite d'un déséquilibre du microbiote intestinal et d'une perturbation de la barrière intestinale. En effet , Le microbiote intestinal est régulé par des facteurs environnementaux et de l'hôte. Le déséquilibre du microbiote intestinal causé par l'alimentation, l'hérédité et d'autres facteurs peut augmenter l'expression du lipopolysaccharide (LPS), stimuler la signalisation des récepteurs de type Toll, dégrader la couche muqueuse, provoquer une endotoxémie, produire de la triméthylamine (TMA) pro-athérogène ou utiliser d'autres voies qui provoquent finalement le trouble métabolique. D'autres mécanismes intraluminaux comprennent l'augmentation de la concentration d'acides biliaires et l'apparition d'une diarrhée exsudative qui perturbe la barrière intestinale, réduisant l'épaisseur du mucus, mettant les cellules épithéliales en contact direct avec les bactéries. Globalement, l'intestin et le microbiote intestinal favorisent l'inflammation et les troubles métaboliques , qui sont un marqueur important des maladies métaboliques telles que l'obésité, le DT2, la NAFLD et l'athérosclérose [235].

2-2-Le microbiote intestinal et l'obésité

Les comparaisons entre des individus obèses et des individus maigres ont démontré que les individus obèses présentent des niveaux accrus de *Firmicutes* et des niveaux réduits de *Bacteroidetes*, ce qui suggère que le microbiote peut contribuer à la pathogenèse de l'obésité. Des résultats contradictoires concernant la modulation des proportions de *Firmicutes* et de *Bacteroidetes* chez les personnes obèses ont également été rapportés ; cependant, le consensus général est que l'obésité est associée à une diversité microbienne réduite. D'autres travaux ont associé l'obésité à des bactéries spécifiques, comme la famille des *Christensenellaceae* et les genres *Methanobacteriales*, *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* et *Akkermansia*. Le microbiote intestinal fermente les glucides difficiles à digérer en acides gras à chaîne courte (AGCC), qui sont soit absorbés par l'intestin, soit excrétés dans les fèces. Ces dernières années, les AGCC ont attiré une attention particulière en raison de leurs effets bénéfiques sur l'homéostasie intestinale et le métabolisme énergétique, mais leur rôle dans l'obésité reste controversé. Des concentrations plus élevées d'AGCC fécaux sont associées à la perméabilité intestinale, aux marqueurs de troubles métaboliques, à l'obésité et à l'hypertension. Teixeira et al ont constaté que les AGCC fécaux étaient positivement corrélés avec l'obésité, le tour de taille et d'autres indicateurs du syndrome métabolique. Dans l'ensemble, les AGCC semblent être une arme à double tranchant. Bien qu'ils puissent protéger l'hôte de l'obésité induite par le régime alimentaire, les AGCC en excès fournissent de l'énergie supplémentaire à l'hôte, favorisant ainsi l'obésité [236].

2-3-Le microbiote intestinal et la résistance à l'insuline :

L'obésité, la résistance à l'insuline et le DT2 sont étroitement associés à une inflammation de bas grade caractérisée par une production désordonnée de cytokines et l'activation d'un réseau de voies de signalisation inflammatoire. L'inflammation de bas grade est induite par une modification du microbiote intestinal qui favorise l'endotoxémie et déclenche le développement de l'inflammation via un mécanisme

dépendant du lipopolysaccharide (LPS) et du récepteur TLR 4/CD14. Le CD14 joue un rôle clé dans l'immunité innée . La liaison du LPS au complexe de CD14 et TLR4 à la surface des cellules de l'immunité innée active la réaction en cascade de l'inflammation . Le microbiote intestinal est enrichi de molécules telles que le LPS et le peptidoglycane qui sont impliqués dans l'apparition et le développement de l'inflammation et des maladies métaboliques. De nombreux stimuli pro-inflammatoires typiques, dont le LPS, les lipides, les acides gras et les chimiokines, activent les voies de la c-Jun N-terminal kinase (JNK) et de la IkappaB kinase (IKK)- β au niveau intracellulaire. L'activation d'IKK β stimule la famille des facteurs de transcription du facteur nucléaire (NF)- κ B et augmente l'expression de nombreux médiateurs de l'inflammation qui peuvent provoquer une résistance à l'insuline. L'activation de JNK favorise la phosphorylation du substrat du récepteur de l'insuline (IRS)-1 sur des sites sérine, ce qui inhibe la transduction normale du signal par l'axe récepteur de l'insuline/IRS-1, entraînant également une insulino-résistance . Par conséquent, l'endotoxémie métabolique induite par les LPS dérivés du microbiote intestinal est associée à l'inflammation et à la résistance à l'insuline[237] .

2-4-Le microbiote intestinal et la dyslipidémie :

Compte tenu de son rôle régulateur dans le métabolisme des lipides de l'hôte, une altération du microbiote intestinal a été fortement associée à la dyslipidémie et aux maladies apparentées . Les individus souffrant d'hyperlipidémie présentent de faibles niveaux d'AGCC . Ces derniers ont une place importante dans le métabolisme des lipides en inhibant la synthèse des acides gras, du cholestérol et des TG. Par conséquent , un niveau faible d'AGCC pourrait jouer un rôle dans le développement d'une dyslipidémie. En outre, le triméthylamine N-oxyde (TMAO) est également étroitement liée au métabolisme du cholestérol et des acides biliaires , la TMAO peut réduire l'expression de la CYP7A1 qui est une enzyme clé dans la synthèse des acides biliaires ce qui conduit à une réduction du pool d'acides biliaires . Par conséquent , le transport du cholestérol est inhibé provoquant l'accumulation de cholestérol dans la cellule[240] .

2-5-Le microbiote intestinal et l'hypertension :

Le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans le développement des maladies cardiovasculaires, notamment l'artériosclérose et l'hypertension. Un mécanisme possible par lequel les altérations du microbiote intestinal peuvent induire l'hypertension est celui des AGCC, car il a été récemment découvert que le récepteur olfactif 78 (Olf78) des AGCC est exprimé dans le rein et joue un rôle dans la production de rénine . De plus, ce récepteur et le récepteur 41 couplé à la protéine G (GRP41) ont été trouvés dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, où ils augmentent la pression sanguine en réponse aux AGCC produit par le microbiote[238]. En outre , des métabolites toxiques, tel que le TMAO, sont produits après la fermentation des protéines par le microbiote intestinal.. Le TMAO peut jouer un rôle dans le développement d'une hypertension probablement par une action sur l'angiotensine II en prologeant son effet hypertensive[239] .

1- Perspectives d'avenir : La TMF comme thérapie

Maintenant qu'on a exposé les preuves actuelles de l'implication du microbiote intestinal dans le syndrome métabolique, on va se pencher dans cette partie sur les possibilités thérapeutiques offertes par ce nouveau domaine prometteur qu'est le microbiote intestinal.

3-1-Expériences menées pour prouver l'efficacité de la TMF sur le syndrome métabolique :

- ✓ La première étude pilote sur la TMF dans le cadre du syndrome métabolique a inclus 9 patients. Les selles de donneurs minces et métaboliquement sains ont été administrées par sonde nasoduodénale . Ces patients ont présenté une sensibilité à l'insuline améliorée 6 semaines plus tard . Ces résultats encourageant sur la sensibilité à l'insuline ont poussé le même groupe de chercheurs à reproduire une expérience de TMF dans une cohorte de 26 patients.

Cette fois on a observé , après 6 semaines de la TMF , une diminution faible mais significative de l'HbA1c. On souligne queles patients étaient insulino-résistants mais ne souffraient pas de diabète de type 2, leur HbA1c initiale n'était donc que discrètement élevée. Une réduction plus importante chez des patients diabétiques ayant un mauvais contrôle glycémique est à supposer [241].

- ✓ Une autre étude sur la TMF d'humain à humain dans le cadre du syndrome métabolique s'est basée sur la capacité du microbiote intestinal à produire le TMAO à partir des nutriments d'origine animal . Les auteurs de cette étude ont donc réalisé une TMF chez 10 receveurs souffrant du syndromemétabolique à partir de donneurs végétariens . Aucune variation dans les taux de TMAO et des marqueurs d'inflammation vasculaires n'ont étéconstatée. La TMF n'est donc pas liée à une intervention nutritionnelle , ce qui pourrait expliquer l'absence de modifications durables des fonctions du microbiote des receveurs[242] .
- ✓ Une revue systématique et une méta-analyse portant sur 105 articles ont permis de constater des améliorations faibles mais durables de plusieurs facteurs de risque du syndrome métabolique chez des patients en surpoids après avoir reçu une TMF . On a observé chez ces receveurs des diminutions significatives de plusieurs paramètres, notamment le poids,l'IMC, le tour de taille et l'adiposité viscérale[243] .
- ✓ Un autre essai a été mené dans un centre médical universitaire aux États- Unis sur 24 adultes obèses présentant une résistance à l'insuline légère à modérée . une TMF a été réalise a partir de selles provenant d'un donneur maigre en bonne santé. Cependant, apres 6 semaines , aucune amélioration significative de la sensibilité à l'insuline n'a été constatée[243] .

3-2-Les limites actuelles de la TMF chez l'Homme dans le cadre du syndrome métabolique :

Les premières études précédemment citées révèlent que l'effet de la TMF sur le métabolisme est transitoire. En effet, la sensibilité à l'insuline s'est améliorée 6 semaines après la TMF, toutefois cette amélioration n'est pas observable 18 semaines après. Il est intéressant de noter que ces modifications dans le temps du métabolisme glucidique correspondent à celles de composition du microbiote intestinal des receveurs. En effet, la constitution du microbiote des receveurs était considérablement affecté par la TMF 6 semaines après le transfert, avant de revenir à sa composition initiale 12 semaines plus tard. La capacité du microbiote intestinal à retrouver sa composition de départ est une particularité bien connue de celui-ci. Cette résilience est généralement bénéfique pour son hôte, toutefois elle représente un obstacle au succès de la TMF comme moyen de traitement des maladies chroniques, notamment des maladies métaboliques. La variabilité de réponse des receveurs est également un autre aspect important mis en évidence par ces premières études. En effet, les deux premières révèlent que 4 receveurs sur 9, puis 13 sur 26 ont eu une élévation de plus de 10 % de la vitesse de captation périphérique du glucose, témoignant d'une amélioration considérable de la sensibilité à l'insuline, tandis que les autres receveurs avaient faiblement répondu à la TMF. Ces résultats révèlent ainsi que le taux de réussite de la TMF en tant que traitement du syndrome métabolique est difficile à prédire et n'est pas encore comparable aux taux de succès de 90 % atteint dans le traitement des ICD[244]. Bien que peu d'études ont été menées pour montrer l'efficacité de la TMF dans le syndrome métabolique, de nombreuses études ont montré que le microbiote intestinal joue un rôle dans tous les aspects du syndrome métabolique, notamment l'insulinorésistance, la dyslipidémie, l'athérosclérose, la stéatose hépatique et l'hypertension artérielle. Le moment est venu afin d'approfondir ces affirmations à l'aide d'études bien conçues, randomisées et contrôlées contre placebo, qui mettent

l'accent sur la découverte des mécanismes par lesquels les bactéries intestinales interagissent avec le métabolisme de l'hôte, , en enregistrant les modifications des métabolites (par ex, acides gras à chaîne courte, acides biliaires,..), en étudiant les effets génétiques et épigénétiques (par exemple, sur le système immunitaire), tout en tenant compte des habitudes alimentaires, pour finalement développer de nouvelles stratégies plus attrayantes et personnalisées pour manipuler le microbiote. En outre , la colonisation efficace par le microbiote intestinal du donneur (prise de greffe) dépend en partie de la composition du microbiote intestinal du receveur et diffère selon les sujets atteints du syndrome métabolique[238] .La prochaine étape consistera à manipuler plus précisément le microbiote intestinal, par exemple en introduisant des microbes spécifiques pour supplanter les souches indésirables.



Dans cette thèse, nous avons réalisé une étude bibliographique sur le rôle du microbiote intestinal, son impact sur le syndrome métabolique, ainsi que la possibilité du recours à la transplantation du microbiote intestinal autant que nouvelle approche thérapeutique pour soigner les patients souffrant du syndrome métabolique. Ce dernier est considéré comme un groupe d'altérations métaboliques qui augmentent le risque de développer un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire. La résistance à l'insuline, l'obésité, la dyslipidémie athérogène, le dysfonctionnement endothélial, la susceptibilité génétique, l'hypertension artérielle, l'état d'hypercoagulabilité et le stress chronique sont les différents facteurs qui constituent le syndrome. On pense généralement que l'incidence croissante du syndrome métabolique est le résultat d'un excès de nutriments dû à une consommation alimentaire accrue et/ou à des niveaux d'activité physique réduits. Des recherches récentes suggèrent fortement que le microbiote intestinal est associé au syndrome métabolique et aux maladies associées. Ce "superorganisme" intestinal complexe semble affecter l'équilibre métabolique de l'hôte en modulant l'absorption d'énergie, la motilité intestinale, l'appétit, le métabolisme du glucose et des lipides, ainsi que le stockage hépatique des graisses. Une altération de l'équilibre délicat entre les microbes intestinaux et le système immunitaire de l'hôte pourrait aboutir à la translocation intestinale de fragments bactériens et au développement d'une "endotoxémie métabolique", entraînant une inflammation systémique et une résistance à l'insuline. La manipulation du microbiote intestinal par la TMF pourrait réduire l'inflammation intestinale de bas grade et améliorer l'intégrité de la barrière intestinale, améliorant ainsi l'équilibre métabolique et favorisant la perte de poids. Cependant, des preuves supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'impact clinique et l'utilisation thérapeutique. En outre, il y a encore beaucoup de choses que nous ne comprenons pas sur son mécanisme d'action sous-jacent, qui est susceptible de varier en fonction de son utilisation. Bien que la TMF soit généralement bien tolérée, il y a eu quelques événements indésirables graves, notamment le transfert de divers agents pathogènes.

Une certaine forme de réglementation du TMF devrait être considérée comme positive, afin d'améliorer la sécurité des patients. Cependant, plusieurs pays ont choisi de réglementer cette activité de manière très différente, ce qui est souvent source de confusion et de frustration. Il est probable que la TMF, dans sa forme actuelle, soit un conduit de transition qui sera finalement remplacé par des communautés bactériennes spécifiques bien caractérisées et/ou leurs produits.



Résumé

Titre: Transplantation du microbiote fécal et syndrome métabolique

Auteur: Yasmine El Amraoui

Directeur de la thèse: Pr Badre Eddine LMIMOUNI

Mots clés: Syndrome métabolique , microbiote intestinal , métagénome , transplantation du microbiote fécal.

Le syndrome métabolique est défini comme étant une combinaison de facteurs physiologiques, biochimiques, cliniques et métaboliques interconnectés, liés à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 . Une obésité, une résistance à l'insuline , une pression artérielle élevée, et une dyslipidémie sont les principales caractéristiques de ce syndrome . La prévalence mondiale est variable selon les origines géographiques et la composition de la population étudiée, ainsi que les critères de définition appliqués. Cependant, son poids économique et social élevé ne cesse d'augmenter ce qui rend important la compréhension de la physiopathologie complexe de ces troubles métaboliques. Des preuves récentes ont suggéré que le microbiote intestinal peut jouer un rôle important dans la santé humaine et que sa dysbiose est associée aux différents composants du syndrome métabolique. En effet, le microbiote intestinal semble exercer une grande variété de fonctions ayant un impact sur la physiologie et la pathologie humaines notamment par la régulation du métabolisme et de la production d'énergie en participant à la synthèse de vitamines et en fermentant des composants alimentaires non digestibles par l'hôte , l'influence sur l'homéostasie de l'épithélium intestinale , le développement du système immunitaire de l'hôte, et la protection contre les agents pathogènes . Les premières études sur la composition et la fonction du microbiote intestinal étaient limitées par la difficulté de cultiver tous les microbes intestinaux . L'introduction récente de méthodes d'analyse, basées sur le séquençage du génome bactérien et l'analyse du "métagénome", a contribué à élargir les connaissances sur les micro-organismes non cultivables, les fonctions du microbiote intestinal , son interaction avec l'hôte et son impact sur la santé de l'homme. La transplantation de microbiote fécal (TMF) s'est révélée comme une nouvelle approche thérapeutique prometteuse visant à manipuler le microbiote intestinal dans diverses pathologies chez l'homme . Bien que peu d'études ont été menées pour montrer l'efficacité de la TMF dans le syndrome métabolique , de nombreuses recherches ont montré que le microbiote intestinal joue un rôle dans tous les aspects de ce syndrome.

Abstract

Title: Fecal microbiota transplantation and metabolic syndrome

Written by: Yasmine El Amraoui

Director of the thesis: Pr Badre Eddine LMIMOUNI

Keywords: Gut microbiota ; Metabolic syndrome; metagenome; Fecal microbiota transplantation.

The metabolic syndrome is defined as a combination of interconnected physiological, biochemical, clinical, and metabolic factors linked to an increased risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Obesity, insulin resistance, elevated blood pressure, and dyslipidemia are the main characteristics of this syndrome. The global prevalence is variable depending on the geographical origins and composition of the population studied, as well as the definition criteria applied. However, its high economic and social weight is constantly increasing, which makes it important to understand the complex pathophysiology of these metabolic disorders. Recent evidence has suggested that the gut microbiota may play an important role in human health and that its dysbiosis is associated with different components of the metabolic syndrome. Indeed, the gut microbiota appears to perform a wide variety of functions that impact human physiology and pathology, including regulation of metabolism and energy production by participating in vitamin synthesis and fermenting non-digestible food components in the host, influencing the homeostasis of the intestinal epithelium, development of the host immune system, and protection against pathogens. Early studies on the composition and function of the gut microbiota were limited by the difficulty of culturing all gut microbes. The recent introduction of analytical methods, based on bacterial genome sequencing and "metagenome" analysis, has contributed to a broader understanding of non- cultivable microorganisms, the functions of the gut microbiota, its interaction with the host and its impact on human health. Fecal microbiota transplantation (FMT) has emerged as a promising new therapeutic approach to manipulate the gut microbiota in various human diseases. Although few studies have been conducted to show the efficacy of FMT in metabolic syndrome, numerous research studies have shown that the gut microbiota plays a role in all aspects of this syndrome.

ملخص

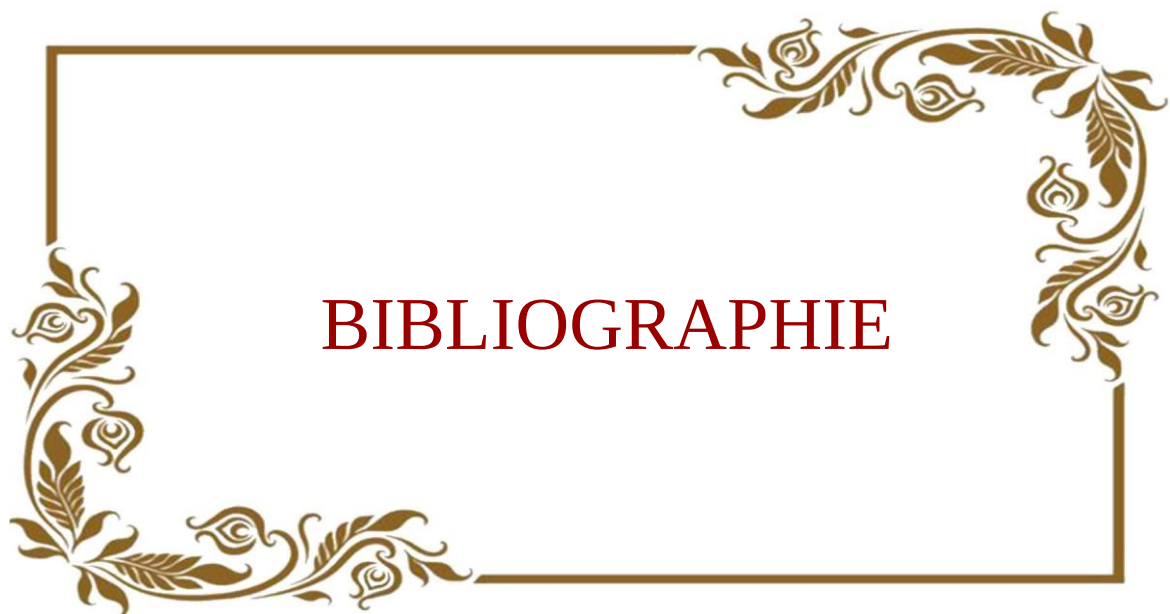
العنوان: زرع الجراثيم البرازية و متلازمة الأيض

الكاتبة: ياسمين العمر اوي

المشرف: الاستاذ بدر الدين لميموني

الكلمات الأساسية: جراثيم الأمعاء البشرية -متلازمة الأيض -ميتاجينوم -زرع الجراثيم البرازية

تُعرّف متلازمة الأيض بأنها مزيج من العوامل الفسيولوجية والكيميائية الحيوية والسريرية والأيضية المرتبطة بزيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ومرض السكري من النوع 2. تعتبر السمنة ومقاومة الأنسولين وارتفاع ضغط الدم واضطراب نسبة الدهون في الدم هي السمات الرئيسية لهذه المتلازمة. يختلف الانتشار العالمي وفقاً للأصول الجغرافية وتكوين السكان المدروسين ، فضلاً عن معايير التعريف المطبقة. ومع ذلك ، فإن وزنه الاقتصادي والاجتماعي المرتفع يستمر في الزيادة ، مما يجعل من المهم فهم الفيزيولوجيا المرضية المعقدة لهذه الاضطرابات الأيضية. تشير الدلائل الحديثة إلى أن الكائنات الحية الدقيقة في الأمعاء قد تلعب دوراً مهماً في صحة الإنسان وأن دسباقتريوزها يرتبط بمكونات مختلفة من متلازمة الأيض. في الواقع ، يبدو أن الجراثيم المعوية تمارس مجموعة متنوعة من الوظائف التي لها تأثير على فسيولوجيا الإنسان وعلم الأمراض ، ولا سيما من خلال تنظيم التمثيل الغذائي وإنتاج الطاقة من خلال المشاركة في صنع الفيتامينات وعن طريق تخمير المكونات الغير قابلة للهضم ، التأثير على توازن ظهارة الأمعاء ، وتطور الجهاز المناعي ، والحماية من مسببات الأمراض. كانت الدراسات المبكرة لتكوين وظيفة ميكروبيوتا الأمعاء محدودة بسبب صعوبة زراعة جميع ميكروبات الأمعاء. ساهم الإدخال الأخير للطرق التحليلية ، بناءً على تسلسل الجينوم البكتيري وتحليل "الميتاجينوم" ، في توسيع المعرفة بالكائنات الحية الدقيقة غير القابلة للزراعة ، ووظائف الجراثيم المعوية ، وتفاعلها مع المضيف و تأثير على صحته. برز زرع جراثيم البراز كنهج علاجي جديد واعد يهدف إلى التلاعب بالميكروبات المعوية في أمراض مختلفة لدى البشر. على الرغم من إجراء عدد قليل من الدراسات لإظهار فعالية برز زرع جراثيم البراز في متلازمة الأيض، فقد أظهرت العديد من الدراسات أن الجراثيم المعوية تلعب دوراً في جميع جوانب هذه المتلازمة.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] **G. EBERL**, The microbiota, a necessary element of immunity, *Comptes Rendus Biologies*, vol. 341, n° 5, p. 281-283, mai 2018.
- [2] « Le microbiote », <https://www.leem.org/le-microbiote>.
- [3] **R. MARTÍN , S. MIQUEL, P. LANGELLA, et L. G. BERMÚDEZ-HUMARÁN**, « The role of metagenomics in understanding the human microbiome in health and disease », *Virulence*, vol. 5, n° 3, p. 413-423, avril 2014.
- [4] **G. BERG** , « Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges », *Microbiome*, vol. 8, n° 1, p. 103, juin 2020
- [5] **C. MÉNDEZ-GARCIA, R. BARGIELA, M. MARTINEZ-MARTINEZ, et M. FERRER**, « Chapter 2 - Metagenomic Protocols and Strategies », in *Metagenomics*, M. Nagarajan, Éd. Academic Press, p.15-54, 2018.
- [6] **E. THURSBY et N. JUGE**, « Introduction to the human gut microbiota », *Biochem. J.*, vol. 474, n° 11, p. 1823-1836, mai 2017
- [7] **E. RINNINELLA, P. RAOUL, M. CINTONI**, What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases, *Microorganisms*, vol. 7, n° 1, p. 14, janv. 2019.
- [8] **L. BARNÉOUD**, « Microbiote : une révolution médicale | Le blob, l'extra-média », 2016. <https://leblob.fr/enquetes/microbiote-une-revolution-medicale>.
- [9] **M. A. K. AZAD, M. SARKER, T. LI et J. YIN**, « Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview », *BioMed Res. Int.*, vol. 2018
- [10] **Q. TANG.**, « Current Sampling Methods for Gut Microbiota: A Call for More Precise Devices », *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 10, 2020.
- [11] **W. WANG, S. Y. XU, Z. G. REN**, Application of metagenomics in the human gut microbiome, *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 21, n° 3, p. 803-814, janv. 2015.
- [12] **S. REZASOLTANI, D. AHMADI BASHIRZADEH, E. NAZEMALHOSSEINI MOJARAD**, Signature of Gut Microbiome by Conventional and Advanced Analysis Techniques: Advantages and Disadvantages, *Middle East Journal of Digestive Diseases*, vol. 12, n° 1, p. 5-11, janv. 2020.
- [13] **E. VAN DIJK , C. THERMES** « La révolution de la génomique : les nouvelles méthodes de séquençage et leurs applications », *Planet-Vie* , 2021 . <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/manipulations-en-laboratoire/la-revolution-de-la-genomique-les-nouvelles-methodes-de>.

- [14] **S. SANSCHAGRIN et E. YERGEAU**, « Next-generation sequencing of 16S ribosomal RNA gene amplicons », *J. Vis. Exp. JoVE*, n° 90, août 2014
- [15] **M. I. BUTLER, S. MÖRKL, K. V. SANDHU, J. F. CRYAN, et T. G. DINAN**, « The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale : que Devrions-Nous dire à nos Patients? », *Can. J. Psychiatry*, vol. 64, n° 11, p. 747-760, nov. 2019
- [16] **C.MILANI, S.DURANTI, F.BOTTACINI**, The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota, *Microbiology and Molecular Biology Reviews : MMBR*, vol. 81, n° 4, p. e00036-17, nov. 2017.
- [17] **N.DALAL, R.JALANDRA, M.SHARMA**, Omics technologies for improved diagnosis and treatment of colorectal cancer: Technical advancement and major perspectives, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 131, oct. 2020.
- [18] **E.JOHNSON, S.HEAVER, W.A.WALTERS**, Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes, *Journal of Molecular Medicine*, vol. 95, n° 1, p. 1-8, janv. 2017.
- [19] **H.FLINT, S.H.DUNCAN, K.P.SCOTT**, Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism, *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 74, n° 1, p. 13-22, févr. 2015.
- [20] « Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé », *Encyclopédie de l'environnement*, 28-juin-2017.
- [21] **M.MATIJAŠIĆ, T.MEŠTROVIĆ, H.ČIPČIĆ PALJETAK**, Gut Microbiota beyond Bacteria—Mycobiome, Virome, Archaeome, and Eukaryotic Parasites in IBD, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, n° 8, p. 2668, avr. 2020.
- [22] **I. MUKHOPADYA, J. P. SEGAL, S. R. CARDING, A. L. HART, et G. L. HOLD**, « The gut virome: the ‘missing link’ between gut bacteria and host immunity? », *Ther. Adv. Gastroenterol.*, vol. 12, p. 1756284819836620, janv. 2019
- [23] **S.ZÁRATE, B.TABOADA, M.YOCUPICIO-MONROY**, Human Virome, *Archives of Medical Research*, vol. 48, n° 8, p. 701-716, nov. 2017.
- [24] **T.D.S.SUTTON, C.HILL**, Gut Bacteriophage: Current Understanding and Challenges, *Frontiers in Endocrinology*, vol. 10, p. 784, nov. 2019.
- [25] **J.M.RODRÍGUEZ, K.MURPHY, C.STANTON**, The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life, *Microbial Ecology in Health and Disease*, vol. 26, n° s2, p. 26050, janv. 2015.

- [26] **M.TANAKA, J.NAKAYAMA**, Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life, *Allergology International*, vol. 66, n° 4, p. 515-522, oct. 2017.
- [27] **C.MILANI , S.DURANTI, F. BOTTACINI**, The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota, *Microbiology and Molecular Biology Reviews : MMBR*, vol. 81, n° 4, nov. 2017.
- [28] **A.O’SULLIVAN, M. FARVER , J.T. SMILOWITZ**, Article Commentary: The Influence of Early Infant-Feeding Practices on the Intestinal Microbiome and Body Composition in Infants, *Nutrition and Metabolic Insights*, vol. 8s1, p. NMI.S29530, janv. 2015.
- [29] **M.DERRIEN, A. ALVAREZ, W.M. DE VOS**, The Gut Microbiota in the First Decade of Life, *Trends in Microbiology*, vol. 27, n° 12, p. 997-1010, déc. 2019.
- [30] **C.XU, H.ZHU, P.QIU**, Aging progression of human gut microbiota, *BMC Microbiology*, vol. 19, n° 1, p. 1-10, déc. 2019.
- [31] **E.Z.GOMAA**, Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review, *Antonie van Leeuwenhoek*, vol. 113, n° 12, p. 2019-2040, déc. 2020.
- [32] **K.LANGE , M.BUERGER, A. STALLMACH** , Effects of Antibiotics on Gut Microbiota, *Digestive Diseases*, vol. 34, n° 3, p. 260-268, 2016.
- [33] **G.IANIRO, H.TILG, A. GASBARRINI**, Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil, *Gut*, vol. 65, n° 11, p. 1906-1915, nov. 2016.
- [34] **E.R.LEEMING, A.J.JOHNSON, T.D.SPECTOR** , Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration, *Nutrients*, vol. 11, n° 12, p. 2862, nov. 2019.
- [35] **R.K.SINGH, H.W. CHANG, D. YAN** , Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health, *Journal of Translational Medicine*, vol. 15, p. 73, avr. 2017.
- [36] **C.CHANG, C.Y. KAO**, Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms, *Journal of Biomedical Science*, vol. 26, n° 1, p. 1-11, déc. 2019.
- [37] **K.DĄBROWSKA, W.WITKIEWICZ**, Correlations of Host Genetics and Gut Microbiome Composition, *Frontiers in Microbiology*, vol. 7, 2016.
- [38] **X.GUI, Z. YANG, M.D. LI**, Effect of Cigarette Smoke on Gut Microbiota: State of Knowledge, *Frontiers in Physiology*, vol. 12, 2021.

- [39] **B.CERDÁ, M.PÉREZ, J.D.PÉREZ-SANTIAGO**, Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health?, *Frontiers in Physiology*, vol. 7, 2016.
- [40] **V.MONDA, I.VILLANO, A.MESSINA.**, Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2017, p. e3831972, mars 2017.
- [41] **S.M.JANDHYALA, R.TALUKDAR, C.SUBRAMANYAM** , Role of the normal gut microbiota, *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 21, n° 29, p. 8787-8803, août 2015.
- [42] **I.ROWLAND, G.GIBSON, A.HEINKEN.**, Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components, *European Journal of Nutrition*, vol. 57, n° 1, p. 1-24, févr. 2018.
- [43] **B.S.RAMAKRISHNA**, Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 28, n° S4, p. 9-17, 2013.
- [44] **E.THURSBY, N.JUGE**, Introduction to the human gut microbiota, *Biochemical Journal*, vol. 474, n° 11, p. 1823-1836, mai 2017.
- [45] **B.S.RAMAKRISHNA**, Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 28, n° S4, p. 9-17, 2013.
- [46] **K.J.PORTUNE, M.BEAUMONT, A.M.DAVILA** , Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes: The two sides of the coin, *Trends in Food Science & Technology*, vol. 57, p. 213-232, nov. 2016.
- [47] **K. GAO, C. MU, A. FARZI, et W. ZHU**, « Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain », *Adv. Nutr.*, vol. 11, n° 3, p. 709-723, mai 2020
- [48] **S.M.JANDHYALA, R.TALUKDAR, C.SUBRAMANYAM**, Role of the normal gut microbiota, *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 21, n° 29, p. 8787-8803, août 2015.
- [49] **M.SCHOELER, R. CAESAR**, Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 20, n° 4, p. 461-472, déc. 2019.
- [50] **A.GHAZALPOUR, I.CESPEDES, B.J.BENNETT.**, Expanding Role of Gut Microbiota in Lipid Metabolism, *Current opinion in lipidology*, vol. 27, n° 2, p. 141-147, avr. 2016.

- [51] **Y.YU, F.RAKA, K.ADELI**, The Role of the Gut Microbiota in Lipid and Lipoprotein Metabolism, *Journal of Clinical Medicine*, vol. 8, n° 12, p. 2227, déc. 2019.
- [52] **L.COULBAULT, L.RITZ, C.BOUDEHENT** , Évaluation de la concentration sérique de triméthylamine-N-oxyde chez des sujets présentant un trouble de l'usage d'alcool, *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol. 36, n° 1, Supplement, p. S49-S50, févr. 2022.
- [53] **S.FILOSIA, F.DI MEO, S.CRISPI**, Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation, *Neural Regeneration Research*, vol. 13, n° 12, p. 2055-2059, déc. 2018.
- [54] **N.ILHAN**, Gut Microbiota and Metabolism, *International Journal of Medical Biochemistry*, janv. 2018.
- [55] **M.YADAV, M.K.VERMA, N.S.CHAUHAN**, A review of metabolic potential of human gut microbiome in human nutrition, *Archives of Microbiology*, vol. 200, n° 2, p. 203-217, mars 2018.
- [56] **F.PURCHIARONI, A.TORTORA, M.GABRIELLI** , The role of intestinal microbiota and the immune system, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 17, n° 3, p. 323-333, févr. 2013.
- [57] **C.LANDMAN , E.QUÉVRAIN**, Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications, *La Revue de medecine interne*, vol. 37, n° 6, p. 418-423, juin 2016.
- [58] **V.LAZAR, L.M.DITU, G.G.PIRCALABIORU** , Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, *Immunopathology, and Cancer*, *Frontiers in Immunology*, vol. 9, 2018.
- [59] **P.D'AMELIO, F.SASSI**, Gut Microbiota, Immune System, and Bone, *Calcified Tissue International*, vol. 102, n° 4, p. 415-425, avr. 2018.
- [60] **X.CHEN, R.D'SOUZA, S.T.HONG**, The role of gut microbiota in the gut-brain axis: current challenges and perspectives, *Protein & Cell*, vol. 4, n° 6, p. 403-414, juin 2013.
- [61] **E.A. MAYER, K.TILLISCH, A.GUPTA** , Gut/brain axis and the microbiota, *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 125, n° 3, p. 926-938, mars 2015.
- [62] **C.R.KELLY, S.KAHN, P.KASHYAP** , Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook, *Gastroenterology*, vol. 149, n° 1, p. 223-237,juill.2015.

- [63] **J.W.WANG, C.H. KUO, F.C. KUO** , Fecal microbiota transplantation: Review and update, *Journal of the Formosan Medical Association*, vol. 118, p. S23-S31, mars 2019.
- [64] **S.M.VINDIGNI , C.M. SURAWICZ**, Fecal Microbiota Transplantation, *Gastroenterology Clinics*, vol. 46, n° 1, p. 171-185, mars 2017.
- [65] **P.F.DE GROOT, M.N.FRISSEN, N.C. DE CLERCQ** , Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future, *Gut Microbes*, vol. 8, n° 3, p. 253-267, mai 2017.
- [66] **B.MERRICK, L.ALLEN, M.MASIRAH** , Regulation, risk and safety of Faecal Microbiota Transplant, *Infection Prevention in Practice*, vol. 2, n° 3, p. 100069, sept. 2020.
- [67] **A. SCHEELER**, « Where Stool is a Drug: International Approaches to Regulating the use of Fecal Microbiota for Transplantation », *J. Law. Med. Ethics*, vol. 47, n° 4, p. 524-540, ed 2019
- [68] **S. M. D. BAUNWALL** , The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey , *Lancet Reg. Health – Eur.*, vol. 9, oct. 2021
- [69] **H.ANTUSHEVICH**, Fecal microbiota transplantation in disease therapy, *Clinica Chimica Acta*, vol. 503, p. 90-98, avr. 2020.
- [70] **T.G.GWEON, S.Y.NA**, Next Generation Fecal Microbiota Transplantation, *Clinical Endoscopy*, vol. 54, n° 2, p. 152-156, mars 2021.
- [71] **G. IANIRO** , *Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel* , *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 5, n° 5, p. 430-432, mai 2020
- [72] **K.O.KIM, M.GLUCK**, Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice, *Clinical Endoscopy*, vol. 52, n° 2, p. 137-143, mars 2019.
- [73] **S. BIIBÒ** , « Fecal Microbiota Transplantation: Screening and Selection to Choose the Optimal Donor », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 6, Art. n° 6, juin 2020
- [74] **D.RAMAI, K.ZAKHIA, A.OFOSU** , Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness, *Annals of Gastroenterology*, vol. 32, n° 1, p. 30-38, 2019.
- [75] **C.NICCO, A. PAULE, P.KONTUREK** , From Donor to Patient: Collection, Preparation and Cryopreservation of Fecal Samples for Fecal Microbiota Transplantation, *Diseases (Basel, Switzerland)*, vol. 8, n° 2, p. E9, avr. 2020.

- [76] **E.REIGADAS, E.BOUZA, M.OLMEDO** , Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: experience with lyophilized oral capsules, *Journal of Hospital Infection*, vol. 105, n° 2, p. 319-324, juin 2020.
- [77] **KAPEL, N., THOMAS, M., CORCOS**, Practical implementation of faecal transplantation, *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 20, n° 11, p. 1098-1105, nov. 2014.
- [78] **G.CAMMAROTA, G.IANIRO, H.TIL** , European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice, *Gut*, vol. 66, n° 4, p. 569-580, avr. 2017.
- [79] **P.PANCHAL, S.BUDREE, A.SCHEELER**, Scaling Safe Access to Fecal Microbiota Transplantation: Past, Present, and Future, *Current Gastroenterology Reports*, vol. 20, n° 4, p. 1-11, avr. 2018.
- [80] **R. SATOKARI, E. MATTILA, V. KAINULAINEN, P. E. T. ARKKILA**, « Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection – an observational cohort study », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 41, n° 1, p. 46-53, 2015
- [81] **B. H. MULLISH** , « The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines », *Gut*, vol. 67, n° 11, p. 1920-1941, nov. 2018
- [82] **I.YOUNGSTER, D.N.GERDING**, Editorial: Making Fecal Microbiota Transplantation Easier to Swallow: Freeze-Dried Preparation for Recurrent *Clostridium difficile* Infections, *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*, vol. 112, n° 6, p. 948-950, juin 2017.
- [83] **I.YOUNGSTER, G.H.RUSSELL, C.PINDAR**, Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection, *JAMA*, vol. 312, n° 17, p. 1772-1778, nov. 2014.
- [84] **H.F.HALAWESH, S.BOATMAN, C.STALEY**, Encapsulated Fecal Microbiota Transplantation: Development, Efficacy, and Clinical Application, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 12, 2022.
- [85] **A.VARGA, B.KOCSIS, D.SIPOS**, How to Apply FMT More Effectively, Conveniently and Flexible – A Comparison of FMT Methods, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 11, 2021.
- [86] **N.KAPEL, A.J.WALIGORA-DUPRIET, M.THOMAS** « Composition Lyophilisee Pour La Conservation De Microbiote Dans Son Ecosysteme », 22-juin-2017.

- [87] **E.O.PETROF, G.B.GLOOR, S.J. VANNER**, Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: « RePOOPulating » the gut, *Microbiome*, vol. 1, n° 1, p. 3, janv. 2013.
- [88] **S.J.OTT, G.H.WAETZIG, A.REHMAN**, Efficacy of Sterile Fecal Filtrate Transfer for Treating Patients With *Clostridium difficile* Infection, *Gastroenterology*, vol. 152, n° 4, p. 799-811.e7, mars 2017.
- [89] **A. BRUNSE** , « Fecal filtrate transfer protects against necrotizing enterocolitis in preterm pigs ». bioRxiv, p. 2020.05.25.114751, 25 mai 2020
- [90] **T.G.GWEON, Y.J.LEE, K.O. KIM**, Clinical Practice Guidelines for Fecal Microbiota Transplantation in Korea, *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, vol. 28, n° 1, p. 28-42, janv. 2022.
- [91] **W.M.TAUXE, T. DHERE, A.WARD**, Fecal Microbiota Transplant Protocol for *Clostridium Difficile* Infection, *Laboratory medicine*, vol. 46, n° 1, p. e19-e23, 2015.
- [92] **H. SOKOL**, « Transplantation fécale », *Gastroenterology*, 2018
- [93] « Fecal Transplant », 04-avr-2022 . <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/fecal-transplant>.
- [94] **S. H. WONG et J. YU**, « Proton-pump inhibitor use before fecal microbiota transplant: A wonder drug, a necessary evil, or a needless prescription? », *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 35, n° 6, p. 913-914, 2020.
- [95] **P.K.KUMP, R.KRAUSE, F.ALLERBERGER**, Faecal microbiota transplantation—the Austrian approach, *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 20, n° 11, p. 1106-1111, nov. 2014.
- [96] **F.ZHANG, T.ZHANG, H.ZHU**, Evolution of fecal microbiota transplantation in methodology and ethical issues, *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 49, p. 11-16, déc. 2019.
- [97] **S.LEIS, T.J. BORODY, C. JIANG**, Fecal microbiota transplantation: A ‘How-To’ guide for nurses, *Collegian*, vol. 22, n° 4, p. 445-451, déc. 2015.
- [98] **P. SHULMAN**, « The Poop Cure », *American Museum of Natural History*, 2022
- [99] « Colorectal Cancer Screening at the Age of 50 », *NaturalHealth - Healthy, Beauty & Wellness Malaysia*, 10-juin-2020.

- [100] « Déroulement d'une coloscopie », *Santé mentale* . <https://www.carrefour-en-sante-mentale.com/sante/deroulement-dune-coloscopie/>.
- [101] **G.CAMMAROTA, G.IANIRO, A.GASBARRINI**, Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review, *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 48, n° 8, p. 693-702, sept. 2014.
- [102] **M.S.SILVERMAN, I.DAVIS, I., D.R.PILLAI**, Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection, *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 8, n° 5, p. 471-473, mai 2010.
- [103] « Des pratiques à homogénéiser | Le Quotidien du Médecin », <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/gastro-enterologie/des-pratiques-homogeneiser>.
- [104] **T.ZHANG, C. LONG, B. CUI**, Colonic transendoscopic tube-delivered enteral therapy (with video): a prospective study, *BMC Gastroenterology*, vol. 20, p. 135, mai 2020.
- [105] **M. ZHONG, H. BUCH, Q. WEN**, Colonic Transendoscopic Enteral Tubing: Route for a Novel, Safe, and Convenient Delivery of Washed Microbiota Transplantation in Children, *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2021, p. e6676962, janv. 2021.
- [106] **Z.PENG, J. XIANG, Z.HE**, Colonic transendoscopic enteral tubing: A novel way of transplanting fecal microbiota, *Endoscopy International Open*, vol. 04, n° 6, p. E610-E613, juin 2016.
- [107] **L.FURUYA-KANAMORI, S.A.R.DOI, D.L.PATERSON**, Upper Versus Lower Gastrointestinal Delivery for Transplantation of Fecal Microbiota in Recurrent or Refractory *Clostridium difficile* Infection: A Collaborative Analysis of Individual Patient Data From 14 Studies, *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 51, n° 2, p. 145-150, févr. 2017.
- [108] **T.G.GWEON, J. KIM, C.H.LIM**, Fecal Microbiota Transplantation Using Upper Gastrointestinal Tract for the Treatment of Refractory or Severe Complicated *Clostridium difficile* Infection in Elderly Patients in Poor Medical Condition: The First Study in an Asian Country, *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2016, p. e2687605, avr. 2016.
- [109] **B.CUI, P. LI, L. XU**, Step-up fecal microbiota transplantation (FMT) strategy, *Gut Microbes*, vol. 7, n° 4, p. 323-328, juill. 2016.
- [110] **F.COLD, S.M.D. BAUNWALL, J.F. DAHLERUP**, Systematic review with meta-analysis: encapsulated faecal microbiota transplantation – evidence for clinical efficacy, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, vol. 14, p. 17562848211041004, janv. 2021.

- [111] **R.ALLEGRETTI, M. FISCHER, S.V. SAGI**, Fecal Microbiota Transplantation Capsules with Targeted Colonic Versus Gastric Delivery in Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Comparative Cohort Analysis of High and Low Dose, *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 64, n° 6, p. 1672-1678, juin 2019.
- [112] **M.GULATI, S.K. SINGH, L.CORRIE**, Delivery routes for faecal microbiota transplants: Available, anticipated and aspired, *Pharmacological Research*, vol. 159, p. 104954, sept. 2020.
- [113] **C.BLANCHART, B. STRUBBE, H. PEETERS**, Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis, *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, vol. 82, n° 4, p. 519-528, déc. 2019.
- [114] **D.RAMAI, K.ZAKHIA, A.OFOSU**, Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness, *Annals of Gastroenterology*, vol. 32, n° 1, p. 30-38, 2019.
- [115] « Upper G.I. Endoscopy | Examination of Interior Hollow Organ of the Body », *PDS Hospital Pilibhit*. <http://pdshospital.com/endoscopy/>.
- [116] **V.PORCIUNCULA**, « Push vs Pull Percutaneous Endoscopy Gastrostomy tube insertion and peristomal site infections: a meta-analysis », *St. Luke's Medical Center*, 2017
- [117] **A.A.HITAWALA, O.Y. MOUSA**, « Percutaneous Gastrostomy And Jejunostomy », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2022.
- [118] **U.F.O.THEMES**, « Percutaneous tube management », *Musculoskeletal Key*, 18-juill-2016.
- [119] « Gastrostomies : indications, techniques et surveillance (hors chirurgie) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive », <https://www.snfge.org/content/gastrostomies-indications-techniques-et-surveillance-hors-chirurgie>.
- [120] **R.P.HIRTEN, A.GRINSPAN, S.C. FU**, Microbial Engraftment and Efficacy of Fecal Microbiota Transplant for *Clostridium Difficile* in Patients With and Without Inflammatory Bowel Disease, *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 25, n° 6, p. 969-979, mai 2019.
- [121] **H.DALL'OSTO, C. THÉODORE, C.MANUEL**, Gastrostomie percutanée endoscopique, *EMC - Chirurgie*, vol. 1, n° 5, p. 466-480, oct. 2004.
- [122] **P.C.KONTUREK, D. HAZIRI, T. BRZOZOWSKI**, Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases, *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, vol. 66, n° 4, p. 483-491, août 2015.

- [123] **G. CAMMAROTA** , « International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice », *Gut*, vol. 68, n° 12, p. 2111-2121, déc. 2019
- [124] **S.M.VINDIGNI, C.M.SURAWICZ**, Fecal Microbiota Transplantation, *Gastroenterology Clinics*, vol. 46, n° 1, p. 171-185, mars 2017.
- [125] **M.VAZQUEZ ROQUE** , « Fecal microbiota transplantation (FMT) », *AGA GI Patient Center*, 13-juill-2021.
- [126] « Maladie inflammatoire de l'intestin (MII) », *Société gastro-intestinale* | www.mauxdeventre.org.
- [127] **T.SUNKARA, P. RAWLA, A.OFOSU**, Fecal microbiota transplant – a new frontier in inflammatory bowel disease, *Journal of Inflammation Research*, vol. 11, p. 321-328, août 2018.
- [128] **F.E.DAILEY, E.P. TURSE, E. DAGLILAR**, The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications, *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 49, p. 29-33, déc. 2019.
- [129] **F.ZHANG, B.CUI, X.HE**, Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization, *Protein & Cell*, vol. 9, n° 5, p. 462-473, mai 2018.
- [130] **C.MARCELLA, B.CUI, C.R.KELLY**, Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 53, n° 1, p. 33-42, 2021.
- [131] **P. M. NILSSON, J. TUOMILEHTO, et L. RYDÉN**, « The metabolic syndrome – What is it and how should it be managed? », *Eur. J. Prev. Cardiol.*, vol. 26, n° 2_suppl, p. 33-46, déc. 2019
- [132] **J.KAUR**, A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome, *Cardiology Research and Practice*, vol. 2014, p. e943162, mars 2014.
- [133] **H.H.WANG, D.K.LEE, M.LIU**, Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome, *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, vol. 23, n° 3, p. 189-230, mai 2020.
- [134] **C.I.OKAFOR**, The metabolic syndrome in Africa: Current trends, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, vol. 16, n° 1, p. 56-66, 2012.
- [135] **M.D.DEBOER**, Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents, *Nutrients*, vol. 11, n° 8, p. 1788, août 2019.

- [136] **H.H.WANG, D.K LEE, M. LIU**, Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome, *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, vol. 23, n° 3, p. 189-230, mai 2020.
- [137] **J.L.SCHLIENGER, L.MONNIER**, Le syndrome métabolique a déjà une histoire, *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 10, n° 1, p. 75-80, févr. 2016.
- [138] **P.B.NOLAN, G.CARRICK-RANSON, J.W.STINEAR**, Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis, *Preventive Medicine Reports*, vol. 7, p. 211-215, sept. 2017.
- [139] **L.T.WU, Y.F. SHEN, L.HU**, Prevalence and associated factors of metabolic syndrome in adults: a population-based epidemiological survey in Jiangxi province, China, *BMC Public Health*, vol. 20, n° 1, p. 133, janv. 2020.
- [140] **F.S.SIGIT, D.L.TAHAPARY, S.TROMPET**, The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle-aged individuals from Indonesia and the Netherlands: a cross-sectional analysis of two population-based studies, *Diabetology & Metabolic Syndrome*, vol. 12, n° 1, p. 2, janv. 2020.
- [141] **R. B. ERVIN**, « Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006 », *Natl. Health Stat. Rep.*, n° 13, p. 1-7, mai 2009.
- [142] **D. MOZAFFARIAN**, « Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association », *Circulation*, vol. 131, n° 4, p. e29-322, janv. 2015
- [143] **L.FAN, Z.HAO, L.GAO**, Non-linear relationship between sleep duration and metabolic syndrome: A population-based study, *Medicine*, vol. 99, n° 2, p. e18753, janv. 2020.
- [144] **M.AGUILAR, T.BHUKET, S.TORRES**, Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012, *JAMA*, vol. 313, n° 19, p. 1973-1974, mai 2015.
- [145] **X. HUANG**, « Metabolic syndrome in native populations living at high altitude: a cross-sectional survey in Derong, China », *BMJ Open*, vol. 10, n° 1, p. e032840, janv. 2020
- [146] **A.SCUTERI, S.LAURENT, F.CUCCA**, The metabolic syndrome across europe – Different clusters of risk factors , *European journal of preventive cardiology*, vol. 22, n° 4, p. 486-491, avr. 2015.

- [147] **S.PENGPID, K.PELTZER**, Prevalence and correlates of the metabolic syndrome in a cross-sectional community-based sample of 18–100 year-olds in Morocco: Results of the first national STEPS survey in 2017, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14, n° 5, p. 1487-1493, sept. 2020.
- [148] **A. C. FERGUSON-SMITH et M.E. PATTI**, « You Are What Your Dad Ate », *Cell Metab.*, vol. 13, n° 2, p. 115-117, févr. 2011
- [149] **H.S.LEE, Y.KIM, T.PARK**, New Common and Rare Variants Influencing Metabolic Syndrome and Its Individual Components in a Korean Population, *Scientific Reports*, vol. 8, p. 5701, avr. 2018.
- [150] **D.S.HARDY, J.T.GARVIN, T.B.MERSHA**, Ancestry specific associations of FTO gene variant and metabolic syndrome: A longitudinal ARIC study, *Medicine*, vol. 99, n° 6, p. e18820, févr. 2020.
- [151] **C.C.LIAO, W.H. SHEU, S.Y.LIN**, The Relationship Between Abdominal Body Composition and Metabolic Syndrome After a Weight Reduction Program in Adult Men with Obesity, *Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, vol. 13, p. 1-8, janv. 2020.
- [152] **V.H.H.GOH, W.G.HART**, Excess fat in the abdomen but not general obesity is associated with poorer metabolic and cardiovascular health in premenopausal and postmenopausal Asian women, *Maturitas*, vol. 107, p. 33-38, janv. 2018.
- [153] **J.Y.HUANG, G. GARIÉPY, A.R.GAVIN**, Maternal Education in Early Life and Risk of Metabolic Syndrome in Young Adult American Females and Males: Disentangling Life Course Processes Through Causal Models, *Epidemiology*, vol. 30, p. S28, nov. 2019.
- [154] **G. FAHED**, « Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021 », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, n° 2, Art. n° 2, janv. 2022
- [156] **T.S.HAN, M.E.J.LEAN**, Metabolic syndrome, *Medicine*, vol. 43, n° 2, p. 80-87, févr. 2015.
- [157] **F.EMANUELA, M. GRAZIA, D.R. MARCO**, Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome, *Journal of Nutrition and Metabolism*, vol. 2012, p. e476380, mars 2012.
- [158] **A. M. XYDAKIS**, « Adiponectin, Inflammation, and the Expression of the Metabolic Syndrome in Obese Individuals: The Impact of Rapid Weight Loss through Caloric Restriction », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, n° 6, p. 2697-2703, juin 2004

- [159] **B.WANG, P.TRAYHURN**, Acute and prolonged effects of TNF- α on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture, *Pflügers Archiv*, vol. 452, n° 4, p. 418-427, juill. 2006.
- [160] **R. DEEPA** , « Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) », *Metabolism*, vol. 55, n° 9, p. 1232-1238, sept. 2006
- [161] **T. McLAUGHLIN** , « Differentiation Between Obesity and Insulin Resistance in the Association With C-Reactive Protein », *Circulation*, vol. 106, n° 23, p. 2908-2912, déc. 2002
- [162] **E.MASSON**, « P263 Taux de C-Reactive Proteine et Syndrome métabolique », *EM-Consulte*, 2010
- [163] **K.STENLÖF, I.WERNSTEDT, T.FJÄLLMAN**, Interleukin-6 Levels in the Central Nervous System Are Negatively Correlated with Fat Mass in Overweight/Obese Subjects, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 88, n° 9, p. 4379-4383, sept. 2003.
- [164] **M.DIAMANT, H.J.LAMB, M.A.VAN DE REE**, The Association between Abdominal Visceral Fat and Carotid Stiffness Is Mediated by Circulating Inflammatory Markers in Uncomplicated Type 2 Diabetes, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 90, n° 3, p. 1495-1501, mars 2005.
- [165] **G.ZULIANI, S.VOLPATO, A.BLÈ**, High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: The InChianti study, *Atherosclerosis*, vol. 192, n° 2, p. 384-390, juin 2007.
- [166] **M.SILLEN, P.J.DECLERCK**, Targeting PAI-1 in Cardiovascular Disease: Structural Insights Into PAI-1 Functionality and Inhibition, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, vol. 7, 2020.
- [167] **D.E.VAUGHAN**, PAI-1 and atherothrombosis, *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, vol. 3, n° 8, p. 1879-1883, août 2005.
- [168] **R.CHEN, J.YAN, P.LIU**, Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases: The roles of PAI-1 and obesity on stroke, *Metabolic Brain Disease*, vol. 32, n° 3, p. 667-673, juin 2017.
- [169] **M.LIU, F.LIU**, Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin, *Biochemical Journal*, vol. 425, n° 1, p. 41-52, déc. 2009.

- [170] **Y. MATSUZAWA, T. FUNAHASHI, S. KIHARA, et I. SHIMOMURA**, « Adiponectin and Metabolic Syndrome », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 24, n° 1, p. 29-33, janv. 2004
- [171] **J. P. WHITEHEAD, A. A. RICHARD, I. J. HICKMAN, G. A. MACDONALD, et J. B. PRINS**, « Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome », *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 8, n° 3, p. 264-280, 2006
- [172] **A.A.GHADGE, A.A.KHAIRE**, Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome, *Cytokine*, vol. 121, p. 154735, sept. 2019.
- [173] **S.B.PATEL, G.P. REAMS, R.M.SPEAR**, Leptin: Linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease, *Current Hypertension Reports*, vol. 10, n° 2, p. 131-137, avr. 2008.
- [174] **N. EIKELIS, M. SCHLAICH, A. AGGARWAL, D. KAYE, et M. ESLER**, « Interactions Between Leptin and the Human Sympathetic Nervous System », *Hypertension*, vol. 41, n° 5, p. 1072-1079, mai 2003
- [175] **LAGANOVIĆ, T.DUŠEK**, Pathophysiology of Metabolic Syndrome, *EJIFCC*, vol. 18, n° 1, p. 3-6, févr. 2007.
- [176] **G. D. KOLOVOU, K. K. ANAGNOSTOPOULOU, et D. V. COKKINOS**, « Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome », *Postgrad. Med. J.*, vol. 81, n° 956, p. 358-366, juin 2005
- [177] **G. D. KOLOVOU, K. K. ANAGNOSTOPOULOU, et D. V. COKKINOS**, « Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome », *Postgrad. Med. J.*, vol. 81, n° 956, p. 358-366, juin 2005
- [178] **E.MASSON**, « Insulinosensibilité et lipides », *Diabetes ans metabolism*, vol 27 ,n° 2 , p. 223 ,avril 2001
- [179] **S.V.GURGENIAN, S.K.VATINIAN**, *Arterial hypertension in metabolic syndrome: Pathophysiological aspects*, *Terapevticheskii arkhiv*, vol. 86, n° 8, p. 128-132, août 2014.
- [180] **Y. MENDIZÁBAL, S. LLORENS, et E. NAVA**, « Hypertension in Metabolic Syndrome: Vascular Pathophysiology », *Int. J. Hypertens.*, vol. 2013, p. e230868, mars 2013
- [181] **A. M. BRIONES.**, « Adipocytes Produce Aldosterone Through Calcineurin-Dependent Signaling Pathways », *Hypertension*, vol. 59, n° 5, p. 1069-1078, mai 2012

- [182] **S.JAMWAL, S.SHARMA**, Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders, *Inflammation Research*, vol. 67, n° 5, p. 391-405, mai 2018.
- [183] **M.M.POLOVINA, T.S.POTPARA**, Endothelial Dysfunction in Metabolic and Vascular Disorders, *Postgraduate Medicine*, vol. 126, n° 2, p. 38-53, mars 2014.
- [184] **J.B.MEIGS, C.J.O'DONNELL, G.H.TOFILER.**, Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study, *Diabetes*, vol. 55, n° 2, p. 530-537, févr. 2006.
- [185] **G.E.MCVEIGH, J.N.COHN**, Endothelial dysfunction and the metabolic syndrome, *Current Diabetes Reports*, vol. 3, n° 1, p. 87-92, janv. 2003.
- [186] **M.NIEUWDORP, E.S. STROES, J.C.MEIJERS** , Hypercoagulability in the metabolic syndrome, *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 5, n° 2, p. 155-159, avr. 2005.
- [187] **A. I. KAKAFIKA, E. N. LIBEROPOULOS, A. KARAGIANNIS, V. G. ATHYROS, et D. P. MIKHAILIDIS**, « Dyslipidaemia, Hypercoagulability and the Metabolic Syndrome », *Curr. Vasc. Pharmacol.*, vol. 4, n° 3, p. 175-183, juill. 2006
- [188] **C.W.KOPP, H.P.KOPP, S.STEINER**, Weight Loss Reduces Tissue Factor in Morbidly Obese Patients, *Obesity Research*, vol. 11, n° 8, p. 950-956, 2003.
- [189] **A.BOVOLINI, J.GARCIA, M.A.ANDRADE**, Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors, *International Journal of Sports Medicine*, vol. 42, n° 3, p. 199-214, mars 2021.
- [190] **J.J.NOLAN, D.J.O'GORMAN**, Pathophysiology of the Metabolic Syndrome, *The Metabolic Syndrome*, p. 17-42, 2013.
- [191] **A.STANČÁKOVÁ, M.LAAKSO**, Genetics of metabolic syndrome, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 15, n° 4, p. 243-252, déc. 2014.
- [192] **S.PAREDES, L.RIBEIRO**, Cortisol: the villain in Metabolic Syndrome?, *Revista da Associação Médica Brasileira*, vol. 60, p. 84-92, févr. 2014.
- [193] **M.WANG**, The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome, *Nutrition & Metabolism*, vol. 2, n° 1, p. 3, févr. 2005.
- [194] **L.FERDER, M.D. FERDER, F.INSERRA**, The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension, *Current Hypertension Reports*, vol. 12, n° 2, p. 105-112, avr. 2010.

- [195] **A. C. RUTLEDGE et K. ADELI**, « Fructose and the Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Molecular Mechanisms », *Nutr. Rev.*, vol. 65, n° suppl_1, p. S13-S23, juin 2007
- [196] **A.M.LOTTENBERG, M.AFONSO, M.S.F.LAVRADOR**, The role of dietary fatty acids in the pathology of metabolic syndrome, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 23, n° 9, p. 1027-1040, sept. 2012.
- [197] **N.SARAVANAN, A,HASEEB, N.Z.EHTESHAM**, Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue, *European Journal of Endocrinology*, vol. 153, n° 1, p. 159-165, juill. 2005.
- [198] **I.M.PROENÇA, J.R.ALLEGRETTI, W.M. BERNARDO**, Fecal microbiota transplantation improves metabolic syndrome parameters: systematic review with meta-analysis based on randomized clinical trials, *Nutrition Research*, vol. 83, p. 1-14, nov. 2020.
- [199] **M.TAKAHARA, I.SHIMOMURA**, Metabolic syndrome and lifestyle modification, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, vol. 15, n° 4, p. 317-327, déc. 2014.
- [200] **R.D.GRAVE, S.CALUGI, E.CENTIS**, Lifestyle modification in the management of the metabolic syndrome: achievements and challenges, *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, vol. 3, p. 373-385, nov. 2010.
- [201] **Y. ROCHLANI, N. V. POTHINENI, S. KOVELAMUDI, et J. L. MEHTA**, « Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds », *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*, vol. 11, n° 8, p. 215-225, août 2017
- [202] **S. M. GRUNDY**, « Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 24, n° 2, p. e19-24, févr. 2004
- [203] **M.J.CHAPMAN**, Review: Fibrates: therapeutic review, *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, vol. 6, n° 1, p. 11-19, janv. 2006.
- [204] **S.FAZIO, M.F.LINTON**, The role of fibrates in managing hyperlipidemia: Mechanisms of action and clinical efficacy, *Current Atherosclerosis Reports*, vol. 6, n° 2, p. 148-157, mars 2004.
- [205] **Ž.REINER**, Combined therapy in the treatment of dyslipidemia, *Fundamental & Clinical Pharmacology*, vol. 24, n° 1, p. 19-28, 2010.

- [206] **A.V.CHOBANIAN, G.L.BAKRIS, H.R.BLACK**, The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report, *JAMA*, vol. 289, n° 19, p. 2560-2571, mai 2003.
- [207] **H.R.BLACK, B.DAVIS, J.BARZILAY**, Metabolic and Clinical Outcomes in Nondiabetic Individuals With the Metabolic Syndrome Assigned to Chlorthalidone, Amlodipine, or Lisinopril as Initial Treatment for Hypertension: A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), *Diabetes Care*, vol. 31, n° 2, p. 353-360, févr. 2008.
- [208] « Insulin Resistance and the use of Metformin: Effects on Body Weight : Bariatric Times », <https://bariatrictimes.com/insulin-resistance-and-the-use-of-metformin-effects-on-body-weight/>.
- [209] **M. SANDULOVICIU F. R. JORNAYVAZ** , « Metformine : nouvelles données pour une ancienne molécule », *Revue Medicale Suisse*, 2015
- [210] **A.M.FREEMAN, N.PENNINGS** , « Insulin Resistance », *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2022.,
- [211] **H. YARIBEYGI, T. SATHYAPALAN, et A. SAHEBKAR**, « Molecular mechanisms by which GLP-1 RA and DPP-4i induce insulin sensitivity », *Life Sci.*, vol. 234, p. 116776, oct. 2019
- [212] **E.MASSON**, « Inhibiteurs du SGLT2 : mécanisme d'action, effets rénaux et effets sur la pression artérielle », *médecine des maladies métaboliques* , vol 9 ,n° 1S1,p. S26-S29 , janvier 2015
- [213] **S.YAMAGISHI, K.NAKAMURA, M.TAKEUCHI**, Inhibition of postprandial hyperglycemia by acarbose is a promising therapeutic strategy for the treatment of patients with the metabolic syndrome, *Medical Hypotheses*, vol. 65, n° 1, p. 152-154, janv. 2005.
- [214] **S.DEL PRATO, N.PULIZZI**, The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus, *Metabolism*, vol. 55, p. S20-S27, mai 2006.
- [215] **B.SCHIEFFER, J.WITTE**, Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease, *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 44, n° 2, p. 362-368, juill. 2004.
- [216] **M.J.BLAHA, S.BANSAL, R.ROUF**, A Practical “ABCDE” Approach to the Metabolic Syndrome, *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 83, n° 8, p. 932-943, août 2008.

- [217] **B.M.WOLFE, J.M.MORTON**, Weighing In on Bariatric Surgery Procedure Use, Readmission Rates, and Mortality, *JAMA*, vol. 294, n° 15, p. 1960-1963, oct. 2005.
- [218] « Chirurgie Bariatrique Tunisie : Pour quelles raisons ? », févr.2020. <https://medcare-vacances.ca/chirurgie-bariatrique-tunisie/>
- [219] **M.HE, B.SHI**, Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics, *Cell & Bioscience*, vol. 7, n° 1, p. 54, oct. 2017.
- [220] **M.VIJAY-KUMAR, J.D.AITKEN, F.A.CARVALHO**, Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5, *Science (New York, N.Y.)*, vol. 328, n° 5975, p. 228-231, avr. 2010.
- [221] **D.FESTI, R.SCHIUMERINI, L.H.EUSEBI**, Gut microbiota and metabolic syndrome, *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 20, n° 43, p. 16079-16094, nov. 2014.
- [222] **P.D.CANI, J.AMAR, M.A.IGLESIAS**, Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance , *Diabetes*, vol. 56, n° 7, p. 1761-1772, juill. 2007.
- [223] **D.FESTI, R.SCHIUMERINI, L.H.EUSEBI**, Gut microbiota and metabolic syndrome, *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 20, n° 43, p. 16079-16094, nov. 2014.
- [224] **A. EVERARD** , « Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 110, n° 22, p. 9066-9071, mai 2013
- [225] **K.COPE, T.RISBY, A.M.DIEHL**, Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: Implications for fatty liver disease pathogenesis, *Gastroenterology*, vol. 119, n° 5, p. 1340-1347, nov. 2000.
- [226] **C.A.RIVERA, P.ADEGBOYEGA, N.VAN ROOIJEN**, Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis, *Journal of Hepatology*, vol. 47, n° 4, p. 571-579, oct. 2007.
- [227] **T. YANG.**, « Gut dysbiosis is linked to hypertension », *Hypertens. Dallas Tex* 1979, vol. 65, n° 6, p. 1331-1340, juin 2015
- [228] **A. SANTACRUZ**, « Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women », *Br. J. Nutr.*, vol. 104, n° 1, p. 83-92, juill. 2010

[229] **M. KALLIOMÄKI, M. CARMEN 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

[230] **S. J. CREELY.**, « Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes », *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, vol. 292, n° 3, p. E740-E747, mars 2007.

[231] **J.AMAR, M.SERINO, C.LANGE**, Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept, *Diabetologia*, vol. 54, n° 12, p. 3055-3061, déc. 2011.

[232] **M. MOUZAKI**, « Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease », *Hepatology*, vol. 58, n° 1, p. 120-127, 2013

[233] **J. LI.**, « Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension », *Microbiome*, vol. 5, n° 1, p. 14, févr. 2017

[234] **Z. WANG, D. KOONEN, M. HOFKER, J. FU**, « Gut microbiome and lipid metabolism: from associations to mechanisms », *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 27, n° 3, p. 216-224, juin 2016

[235] **P.X. WANG, X.-R. DENG, C.-H. ZHANG, et H.-J. YUAN**, « Gut microbiota and metabolic syndrome », *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 133, n° 07, p. 808-816, avr. 2020

[236] **B.N.LIU, X.T.LIU, Z.H.LIANG**, Gut microbiota in obesity, *World Journal of Gastroenterology*, vol. 27, n° 25, p. 3837-3850, juill. 2021.

[237] **J.L.HAN, H.L.LIN**, Intestinal microbiota and type 2 diabetes: From mechanism insights to therapeutic perspective, *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 20, n° 47, p. 17737-17745, déc. 2014.

[238] **P. F. DE GROOT, M. N. FRISSEN, N. C. DE CLERCQ, et M. NIEUWDORP**, « Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future », *Gut Microbes*, vol. 8, n° 3, p. 253-267, mai 2017

[239] **M.UFNAL, R.JAZWIEC, M.DADLEZ**, Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats, *The Canadian Journal of Cardiology*, vol. 30, n° 12, p. 1700-1705, déc. 2014.

- [240] **X.JIA, W.XU, L.ZHANG**, Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 11, 2021.
- [241] **A.VRIEZE, E.VAN NOOD, F.HOLLEMAN**, Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome, *Gastroenterology*, vol. 143, n° 4, p. 913-916.e7, oct. 2012.
- [242] **L.P.SMITS, R.S.KOOTTE, E.LEVIN**, Effect of Vegan Fecal Microbiota Transplantation on Carnitine- and Choline-Derived Trimethylamine-N-Oxide Production and Vascular Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome, *Journal of the American Heart Association*, vol. 7, n° 7, p. e008342, mars 2018.
- [243] **S.D.H.MALNICK, D.FISHER, M.SOMIN**, Treating the Metabolic Syndrome by Fecal Transplantation—Current Status, *Biology*, vol. 10, n° 5, p. 447, mai 2021.
- [244] **T.LE ROY, J.ARON-WISNEWSKY, K. CLÉMENT**, Le transfert de microbiote fécal : quel potentiel thérapeutique dans le traitement des maladies métaboliques ?, *Nutrition Clinique et Métabolisme*, vol. 34, n° 2, p. 108-115, mai 2020.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 publique, 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأبى أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 98

سنة: 2022

زراع الجراثيم البرازية و متلازمة الأيض أطروحة

..... قدمت ونوقشت يوم :

من طرف
السيدة: ياسمين العمر اوي
المزداة في 26 أبريل 1998 بفاس

لنيل شهادة
دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: جراثيم الأمعاء البشرية - متلازمة الأيض - ميتاجينوم - زراع الجراثيم البرازية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

عضو

السيد يونس الرحالي
أستاذ في الصيدلة الكالينيكية
السيد بدر الدين لميموني
أستاذ في علم الطفيليات
السيدة حكيمه قباچ
أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
السيدة حفيفة ناوي
أستاذة في علم الطفيليات
السيد محمد معيوط
أستاذ في قانون الصيدلة