

ANNEE : 2020

THESE N°:58

MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIES
NEURODEGENERATIVES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle BOUFARESS Soukaina

Née le 05/10/1995 à Fès

Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie

MOTS CLES : Dysbiose–Maladies neurodégénératives–Microbiote Intestinal–
Prébiotiques–Probiotiques.

JURY

Mr M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mme M. CHADLI

Professeur Agrégé en Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION:

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 Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie : Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

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
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne -Doyen de l a FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie .Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr.EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELIAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUIDI Mimoun

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de l a FMPPA



Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale - Directeur du C HIS
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Traumatologie - Orthopédie
 Gynécologie -Obstétrique
 Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed¹
 Pr. BENTAHIA Abdelali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. IAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
 Pédiatrie
 Traumatologie - Orthopédie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. IBEN ATIYA 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. BOUIANOUEAR Abdelkrim
 Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Néphrologie
 Cardiologie Directeur HMI Mohammed Y

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELIAT Nadia
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie



¹ Enseignants Militaires

Pr. I.AHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie Doyen de l'a FMP Abu/cassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH. CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed²
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

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

² Enseignants Militaires

Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. IAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Sournia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALIADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab³
 Pr. KRIOULE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUIAADAS Malik

Anesthésie- Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie • Directeur Hôp. D'Enfants Rabat
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé AH Acad Est.
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



³ Enseignants Militaires

Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUI.AADAS 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

Janvier 2005

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Ota-Rhine-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxille-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardia-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie · Pédiatrique

Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi ⁶
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 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. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Moncef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan ⁷

Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie



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

⁶ Enseignants Militaires

⁷ Enseignants Militaires

Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan ⁶
 Pr. TABERKANET Mustafa "**
 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. AIT BENHADDOU El Hachmia
 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 Toufû. < *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawa
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI I. amya
 Pr. IAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

⁶ Enseignants Militaires

Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

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



Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BEIAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser⁷
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne Directeur ERSSM
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie, Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique



Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUEWAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATIABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BEIAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation

⁷ Enseignants Militaires

Pr.BENYAHIA Mohammed *
 Pr.BOUATIA Mustapha
 Pr.BOUABID Ahmed Salim*
 Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali ⁸
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr.DINI Nouzha *
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Mohamed Ali
 Pr.ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
 Pr.ELFATEMI NIZARE
 Pr.EL GUERROUJ Hasnae
 Pr.EL HARTI Jaouad
 Pr.EL JAOUDI Rachid *
 Pr.EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr.EL KHLouFI Samir
 Pr.EL KORAICHI Alae
 Pr.EN-NOUAL! Hassane *
 Pr.ERRGUIG Laila
 Pr.FIKRI Meryem
 Pr.GHFIR Imade
 Pr.IMANE Zineb
 Pr.IRAQ!Hind
 Pr.KABBAJ Hakima
 Pr.KADIRI Mohamed *
 Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUY Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMAN! Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.RFGRAGUI 'X'afa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan ⁹

Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

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



⁸ Ensaignants Militaires

Pr.ZERHOUNI Hicham

Chirurgie Pédiatrique

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr.ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed T
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira "
Pr.HARDIZI Houyam
Pr. HASSAN! Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah •
Pr. JEA.IDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OUIAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie-Embryologie.Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique



DECEMBRE 2014

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

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES 1

JANVIER 2016

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

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid¹⁰
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique



NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid*
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham¹¹
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie

* Enseignants Militaires

Pr. HAMAMA Jalal
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUN Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

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.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. AIAOUI KATIM
 Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hamed
 Pr. BARKIYOU Malika
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufik
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
 Pr. IBRAHIMI Azeddine
 Pr. KHANFRI Jamal Eddine
 Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRIS Med
 Pr. REDHA Ahlam
 Pr. TOUATI Driss
 Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
 Biochimie-chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Histologie-Embryologie
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Biochimie-chimie
 Physiologie
 Pharmacologie
 Biologie moléculaire/Biotechnologie
 Biologie
 Chimie Organique
 Chimie
 Pharmacognosie
 Pharmacologie



Mise à jour le 11/06/2020
 Khaled Abdellah
 Chef du Service des Ressources Humaines
 FMPR

Dédicace



A

ALLAH

*Louange à « Allah » Qui m'a guidé sur le bon chemin tout
au long du travail. Qui m'a inspiré les bons pas et les
justes réflexes. Je vous dois ce que je suis devenue.
Louanges et remerciements pour votre clémence et
miséricorde .*

A mes très chers parents Fatima et Abdelouafi

De tous les parents vous êtes les meilleures. En témoignage d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières qui m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.

Merci d'avoir été si généreux de votre temps, de votre amour inconditionnel , de votre soutien inestimable et de vos conseils. Je ne serais pas où je suis sans vous. Merci de m'avoir soutenu dans des moments difficiles, de toujours croire en moi et de m'avoir donné de la force. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Ma gratitude envers vous est infinie et sans fin. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour . Puisse Dieu tout puissant vous protéger du mal et vous procurer une longue vie pleine de santé et de bonheur.



A mes chères grands-mères

Je vous remercie pour vos prières pour moi , votre amabilité, votre générosité, et pour votre soutien .Que Dieu vous protège, vous donne la santé et que vous serez gagnante de son éternel paradis. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer mon amour , ma grande affection et ma profonde reconnaissance .



A mes sœurs Ikram et fati :

L'amour d'une sœur est un trésor précieux que l'on chérit toute sa vie. Je veux juste que vous sachiez à quel point vous êtes spécial pour moi et à Je sais que vous êtes à mes côtés pour partager mes joies et m'épauler en cas de détresse. Vous êtes mes amies et mes confidentes. Sachez que

Je serai toujours là pour vous dans les bons comme les mauvais moments . et je ferai toujours tout ce que je peux pour vous aider . je suis si fière de vous et et vous pouvez toujours compter sur moi pour vous conseillez et vous épauler . Je vous vous protégerez toujours inchalah . Merci pour la beauté que vous avez apportée dans ma vie . Nous avons fait les plus beaux souvenirs et on fera plein d'autres . Je

vous aimez plus que tout au monde mes chéries .

Je vous dédie ce travail en témoignage de tous les bons moments qu'on a vécus ensemble, de l'amour et du soutien que vous m'avez toujours apporté. Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de ma profonde affection pour vous. Je souhaite, pour chacune de vous, un avenir fleurissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent..

A mes adorables petites sœurs Najoua et Malak

Il est difficile d'exprimer autant d'amour, mais au moins, permettez-moi de vous dire que j'ai vraiment eu la chance d'avoir des adorables et mignonnes sœurs comme vous. Votre joie de vivre et votre sourire ont été pour moi une source de réconfort et de bonheur. je vous dédie cette thèse en témoignage de mon grand amour pour vous. Que dieu vous garde et vous accorde une vie pleine de bonheur et de succès. Que tous vos rêves soient réalisés et que rien ne vous manque .

Je vous aime très fort.



A la mémoire de mon cher grand père

J'aurai tant aimé que vous soyez présents aujourd'hui. Que Dieu ait ton âme et vous accueille dans son paradis en vous entourant de sa sainte miséricorde.

A la mémoire de mon très cher oncle Mohammed

Je suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, et ton amour. Jamais je ne t'oublierais. Tout les bons moments et souvenirs passés sont à jamais dans ma mémoire et dans mon cœur cher oncle.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. J'aurai tant aimé que tu sois présent aujourd'hui.

Que ton âme repose en paix, que Dieu t'accorde sa miséricorde et t'accueille dans son vaste paradis.

A mes chers oncles et mes chères tantes paternelles et maternelles

Merci de m'avoir comblée de votre attention et de vos prières. Vous comptez énormément pour moi et pour vous je porte beaucoup d'amour et de respect. En temoignage de mon attachement et de ma grande considération. j'espere que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'avais toujours pour vous honorer. Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



A mes chers cousins et mes chères cousines

Je ne peux pas trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs.

A mes adorables cousines Dounia, Atikā, Naima ,Youssra

Merci infiniment pour les plus beaux souvenirs que je garderai à jamais près de mon cœur. J'ai tellement de chance de vous avoir.

Je ne peux pas exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés depuis notre enfance, et aux liens solides qui nous unissent. Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.



A la famille BOUFARESS A la famille EL GANBOUR

A tous ceux qui me sont chers et que je n'ai pas cité mais l'oubli des mots n'est pas celui du cœur A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail l'expression de mon affection .Trouvez ici mes sincères remerciements.

A mes très chères amies et confidentes

Si je pouvais donner un nom à notre amitié, ce serait Memories Unlimited.

Merci de me donner de beaux souvenirs que je vais chérir toute ma vie. Je n'oublierai jamais les moments agréables qu'on a vécus ensemble. Je me sens extrêmement chanceuse et privilégiée de vous avoir rencontré c'était une très belle coïncidence. Nous avons tout surmonté main dans la main .Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous. Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi une source de motivation , de conscience et de patience qui m'ont alimenté au fil des ans qu'on a passé ensemble . Vos prières sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter.

Oumaima :

A mon âme sœur , à ma confidente et ma fidèle compagnante dans les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse. Tu es la personne à qui je peux parler de tout, partager mes inquiétudes et me confier. Merci d'être si gentille et compréhensive. Merci d'être à mes côtés .

Chaimae :

A mon amie fidèle source inépuisable de tendresse, de t'avoir dans ma vie est un cadeau si précieux. Grâce à ton optimisme, à ton conseil et à ta force, je sais que je peux surmonter les moments difficiles. Merci d'être la plus belle personne, à l'intérieur comme à l'extérieur . Merci d'être la personne à qui je veux me confier. Vous avez une place spéciale dans mon cœur et pour tous les souvenirs que je partage avec vous, et pour le meilleur qui reste à venir car . Sachez que je serai toujours là pour vous et à tout moment. Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur dans votre vie future en espérant de tout mon cœur que notre amitié durera pour toute la vie .



A ma très chère Asmae

Je manque souvent les occasions pour exprimer mon attachement, mes sentiments envers toi et voilà je m'en voudrais profiter pour te dire que tu comptes énormément pour moi.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble durant notre parcours universitaire , je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé , de bonheur et une belle carrière

A mes chères amies Nouhaila et Salma

Je n'oublierai jamais les moments agréables qu'on a vécus ensemble. Je vous aime et je vous remercie pour vos encouragements. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble. Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur dans ta vie future .

A ma très chère amie Ramiya

Notre amitié est si simple et pure que je ne doute pas qu'elle était censée l'être. Tu es mon amie à chaque étape de ma vie. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble. Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de succès et de bonheur dans ta vie future.

A la famille SHYTRY et la famille TAZI

Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma profonde reconnaissance pour votre support , vos encouragements et vos prières durant tout notre parcours. Je vous présente mon travail pour vous rendre hommage et vous remercier pour vos grands efforts accomplis à mon égard.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.



*A notre maitre et Président de jury
Professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine de
Pharmacie de Rabat*

*C'est pour nous un grand honneur de vous avoir à la présidence
de ce jury malgré vos multiples responsabilités. Veuillez trouver,
dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute
considération et notre profonde gratitude*

Merci



*A Notre Maître et directeur de thèse
Monsieur SEKHSOKH Yassine
Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine de
Pharmacie de Rabat SEKHSOKH*

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect. J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans la vie personnelle, professionnelle et l'élaboration et la mise au point de cette thèse.

Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements. Merci pour votre gentillesse et votre totale disponibilité.



*A Notre Maître et juge de thèse
Madame CHADLI Mariama
Professeur de microbiologie à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat*

*J'ai été touchée par la bienveillance et la cordialité de votre
accueil. Nous vous remercions pour la spontanéité et la
gentillesse avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse .
Veuillez trouver ici l'expression de ma plus profonde et
respectueuse reconnaissance.*



*A notre Maître et Membre du jury,
Monsieur Ahmed GAOUZI
Professeur en Pédiatrie à la Faculté de Médecine et de
Pharmacie de Rabat*

*C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous avoir
dans notre jury de thèse. Merci pour la simplicité que vous avez
témoigné en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre gratitude
et de notre grande estime*

Merci



LISTE DES ABREVIATIONS

AA	: Acide aminé
AAE	:Acide aminé essentiel
Aβ	:Amyloïdes bêta
Ach	:Acetylcholine
ACTH	: Hormone adrénocorticotrope
ADN	:Acide désoxyribonucléique
AHR	: Hydrocarbures aryliques
AMP	:Anti-Microbial Proteins
Apo	:Apolipoprotéine
APP	: Protéine précurseur amyloïde
ARN	:Acide ribonucléique
ARN r	: Acide ribonucléique ribosomal
BDNF	: Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BHE	:Barrière hémato-encéphalique
BMAA	: β -N- méthylamino-L-alanine
CD	:Cluster de différenciation
CE	:Cellulesendocrines
CEE	:Cellules entéro-endocrines
CLDN	:Claudines
CMH II	: Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
CO₂	:Dioxyde de carbone
CPA	:Cellules présentatrices d'antigènes
CRF	:Corticotropin-releasing factor
CS	:Césarienne
CU	:Colite ulcéreuse
DA	:Dopamine
DGGE	:Electrophorèse sur gel en gradient dénaturant

DI	:Déficiência intellectuelle
DTI	: Imagerie du tenseur de diffusion
EAE	:Encéphalomyélite auto-immune expérimentale
EBV	:InfectionEpstein-Bar
EFSA	:Autorité européenne de sécurité des aliments
ETC	:Transport électron Chain
FAO	: Food and Agriculture Organization
FISH	: Fluorescent In-Situ Hybridization
FOS	:Fructo-OligoSaccharides
GA	:Acétate de glatiramère
GABA	: Acide gamma-aminobutyrique
GAD	: Glutamate décarboxylase
GALT	:Tissus lymphoïdes associés à l'intestin
GAT	:Transporteurs GABA
GF	:Germe free
GIT	:Tractus gastro-intestinal
GOS	:Galactooligosaccharides
GSH	:Glutathion
HCMV	:CytomégaloVirus humain
HDC	:Histidine décarboxylase
HP	:Helicobacter pylori
HPA	:Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
5-HT	: Sérotonine
HSV	:Herpes simplex
IFN-γ	:Interféron gamma
Ig A	:Immunoglobuline A
IL	:Interleukine
IMAO	:Inhibiteurs de la monoamine oxydase
IMC	:Indice de masse corporelle maternelle
IRMf	:Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

ISRS	:Inhibiteurs sélectifs de la recapture sélective de la sérotonine
LCR	:Liquide céphalorachidien
LDL	: Low density protein
LPS	:Lipopolysaccharides
LTh	:Lymphocyte T helper
L Treg	: Lymphocyte T regulator
MA	: Maladie d'Alzheimer
MC	:Maladie de Crohn
MCP-1	:Protéine chimiotactique des monocytes
MDA	:Malondialdéhyde
MIA	: Activation immunitaire maternelle
MIP-1	:Protéine inflammatoire des macrophages
MMSE	:Mini-mental state examination
MO	: Monoxyde d'azote
MP	:Maladie de parkinson
MSG	: Glutamate monosodique
NA	: Noradrenaline
NA	:Neurones afférents
NDMV	:Noyau dorsal moteur du vague
NMDA	:N-méthyl-D-aspartate
NPVH	:Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus
NTS	: Noyau du tractus solitaire
OB	: Bulbes olfactifs
OMS	:Organisation mondiale de la santé
OTUs	:Unités Taxonomiques Opérationnelles
PAM	:Peptides anti-microbiens
PCR	:Polymerase Chain Reaction
PGN	:Peptidoglycane
PUI	:Pharmacie à usage intérieur
qPCR	:Polymerase Chain Reaction quantitative

RAG	:Recombination Activating Gene
SEP	: Sclérose en plaques
SFB	: Bactéries Filamenteuses Segmentées
SIBO	:Small intestinal bacterial overgrowth
SIDA	:Syndrome d'immunodéficience acquise
SN	:Système nerveux
SNA	:Système nerveux autonome
SNC	:Système nerveux central
SNE	:Système nerveux enterique
SOLiD	:Single responsibility principle, Open/closed, Liskov substitution principle, Interface segregation principle, Dependency inversion principle
SS	:Système sérotoninergique
TD	: Tube digestif
TDAH	:Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention
TDM	:Troubles dépressifs majeurs
TDP-43	:Protéine de liaison à l'ADN de réponse transactive 43
TGFβ	:Transforming Growth Factor β
TLR	:Toll like receptor
TMF	:Transplantation de microbiote fécal
TNF	:Facteur de nécrose tumorale
TRFLP	:Polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux
TSA	:Troubles du spectre autistique
UFC	:Unités formant colonie
VIH	:Virus de l'immunodéficience humaine
VIP	: Peptide vasoactif intestinal
VHC	:Virus de l'hépatite C

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau I : Analyse de la flore fécale par culture de 10 nouveau-nés allaités et de 10 nouveau-nés nourris avec un lait adapté.....	13
Tableau II: Sécrétion des neurotransmetteurs par les bactéries	44
Tableau III : Facteurs de risque environnementaux pour la sclérose en plaques.....	111
Tableau IV : Questionnaire de présélection (item spécifique au don de selles).....	141

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Microbiote intestinal.....	6
Figure 2 : Arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon.....	8
Figure 3 : Évolution du microbiote du tractus gastro-intestinal de la naissance jusqu'à l'âge de 2ans.....	8
Figure 4: Profil d'établissement du microbiote au cours des premiers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité	10
Figure 5 : Evolution du microbiote intestinal au cours des deux premières années de vie	11
Figure 6: Schéma simplifié de l'homéostasie et de la réponse immunitaire	16
Figure 7 : Différentes fonctions du microbiote intestinal	16
Figure 8 : Chaîne trophique de dégradation des glucides dans le colon	19
Figure 9 : Devenir de l'hydrogène dans le côlon	19
Figure 10: Principales voies du métabolisme des protéines dans le côlon	20
Figure 11: Organisation schématique de la barrière intestinale.....	24
Figure 12 : Organisation simplifiée de l'immunité intestinale en condition physiologique	27
Figure 13 : Cibles et approches «Méta-analyses » associées pour l'étude des communautés microbiennes	33
Figure 14 : Coupe transversal du tube digestif.....	37
Figure 15 : Innervation entérique extrinsèque	40
Figure 16 : Signalisation bidirectionnelle entre le GIT et le cerveau	41
Figure 17 : Axe neuro-endocrinien-immunitaire et voie cholinergique anti-inflammatoire	43
Figure 18 : Crosstalk entre le microbiote, le système immunitaire et le SNC	52
Figure 19 : Relations psycho-neuro-endocrines dans l'axe cerveau-tube digestif.....	55
Figure 20 : Pathologies concomitantes trouvées dans les troubles du spectre autistique	61
Figure 21 : Relation potentielle entre le microbiote intestinal et l'autisme	68

Figure 22 : Facteurs environnementaux influant le développement du microbiote intestinal pendant l'enfance.....	73
Figure 23 : Formation de plaque amyloïde bêta (Aβ).....	85
Figure 24 : Dysbiose du microbiote intestinal et maladie d'Alzheimer.....	88
Figure 25 : Réaction inflammatoire induite par les LPS.....	91
Figure 26 : Dysfonctionnement de la barrière intestinale	92
Figure 27 : Dysbiose intestinale dans la MA.....	93
Figure 28 : Accumulation d'alpha-synucléine et sa propagation du SNE vers le cerveau.	101
Figure 29 : Dysbiose intestinale conduisant à la pathogenèse de la MP.....	105
Figure 30 : Processus de démyélinisation dans la SEP	107
Figure 31 : Cellules immunitaires impliquées dans la pathologie de la SEP	109
Figure 32: Rôle du microbiote intestinal dans la santé et la SEP	117
Figure 33 : Production de 5-HT et la neuroinflammation dans le SNC.....	119
Figure 34 : Principaux mécanismes d'action des probiotiques.....	127
Figure 35 : Effets directs et indirects des prébiotiques sur l'épithélium intestinal et le système immunitaire	131
Figure 36 : Chronologie (versant « donneur ») de la transplantation fécale (en l'absence de congélation).....	140
Figure 37 : Effets de la transplantation fécale.....	144



SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
Chapitre I: Microbiote intestinal.....	4
1. Physiologie du microbiote intestinal.....	5
1.1. Quelques définitions :.....	5
1.2. Composition , diversité et évolution	6
1.2.1. Composition.....	6
1.2.2. Evolution	8
1.2.2.1. Mode d'accouchement	8
1.2.2.2. Mode d'alimentation :.....	10
1.2.2.3. Antibiothérapie :	13
1.3. Homeostasie et stabilité du microbiote intestinal :.....	14
1.3.1. Homéostasie :	14
1.3.2. Résilience :	14
2. Principales fonctions du microbiote intestinal :.....	16
2.1. Fonctions métaboliques et nutritionnelles :.....	16
2.1.1. Métabolisme des glucides :.....	17
2.1.2. Métabolisme des gaz :	19
2.1.3. Métabolisme des protéines :	20
2.1.4. Métabolisme des lipides :	21
2.1.5. Biosynthèse des vitamines :.....	23
2.2. Effet barrière et de protection :	23
2.3. Microbiote intestinal et système immunitaire :	25
2.3.1. Rôle de la flore sur le système immunitaire périphérique :	26
2.4. Effets trophiques et sur la motricité :	29
3. Méthodes d'exploration du microbiote intestinal	29
3.1. Méthodes culturales :	29
3.2. Méthodes basées sur la biologie moléculaire.....	30
3.2.1. ARN ribosomal 16 S :	30

3.2.2.Méthodes d'empreintes moléculaires :	31
3.2.3.Puces à ADN	31
3.2.4.. FISH et qPCR :	31
3.3.Méthodes de la Méta-analyse :	32
3.3.1.Métagénomique par séquençage de type « shotgun » :	33
3.3.2.Métatranscriptomiques :	33
3.3.3.Métabotéomique :	33
3.3.4.Métabolomique :	33
Chapitre II:Axe-intestin- cerveau	35
1. Sensorimotricite digestive :	36
1.1.Système nerveux autonome :	36
1.2.Système nerveux entérique :	36
1.3.1.Neurones entériques :	38
1.3.2.Innervation extrinsèque :	38
1.3.2.1.Innervation extrinsèque afférente :	38
1.3.2.2.Innervation extrinsèque efférente	39
2.Communication cerveau-intestin	40
2.1.Axe intestin-cerveau :	40
2.1.1.Voie de communication du microbiote avec SNC : Communication bi- directionnelle	41
2.1.2.Neuromédiateurs du système nerveux entériques :	44
2.1.2.1.Acides gras à chaîne courte (AGCC).....	45
2.1.2.2.Acétylcholine(Ach) :.....	46
2.1.2.3.Histamine	46
2.1.2.4.Les catécholamines :.....	47
2.1.2.5.Sérotonine (5HT) :	48
2.1.2.6.Acide gamma-aminobutyriques (GABA) :.....	50
2.1.3.Voies neuro-immunes pour la communication microbienne avec le SNC :.....	51
2.1.4.Voie endocrinienne pour la communication microbienne avec le SNC :.....	53

Chapitre III : Impact du microbiote intestinal dans les troubles du neurodéveloppement, les pathologies neurodégénératives et les différentes perspectives.	57
I-Troubles du neurodéveloppement :	58
1.Trouble du spectre de l'autisme :	58
1.1.Généralités sur l'autisme :	58
1.1.1.Définition :	58
1.1.2.Signes et symptômes du trouble du spectre autistique.....	59
1.1.3.Facteurs de risques environnementaux :	59
1.1.4.Lien entre le microbiote intestinal et le trouble du spectre de l'autisme :	60
1.1.4.1.Symptômes gastro-intestinaux :	61
1.1.4.2.Augmentation de la perméabilité intestinale :	62
1.1.4.3. Altérations dans le cerveau :	63
1.1.4.4.Dysfonctionnement mitochondrial :	63
1.2.Dysbiose dans les troubles du spectre autistique :	64
1.3.Perturbations possibles du microbiote-intestin-cerveau contributeur aux TSA et métabolites bactériens :	67
1.3.1.Acides gras à chaîne courte (AGCC) :	68
1.3.2.Role emergent de la sérotonine dans l'axe des troubles du spectre autistique intestin-cerveau :	69
2.Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH).....	71
2.1.Définition :	71
2.2.Etiologie du TDAH	71
2.2.1.Facteurs environnementaux et le risque de développer un TDAH :	71
2.2.2.Mode d'accouchement et l'âge gestationnel :	72
2.2.3.Santé maternelle et les facteurs de stress au début de la vie :	73
2.2.4.Facteurs génétiques :	74
2.3.Axe intestin cerveau et TDAH :	75
2.4.Mécanismes et voies de communication axe-intestin-cerveau dans le TDAH : ..	78
2.4.1.Rôle du nerf vague dans les troubles du déficit d'attention /hyperactivité (TDAH) :	78
2.4.2.Rôle des (neuro) métabolites dans l'axe intestin-cerveau et le TDAH :	79

2.4.2.1.Dopamine et noradrénaline :	79
2.4.2.2.Sérotonine :	79
2.4.2.3.GABA :	80
2.4.2.4.Autres facteurs métaboliques bactériens pertinents pour le TDAH :	80
2.4.3.Rôle du système immunitaire dans l'axe intestin-cerveau et le TDAH :	81
II-Pathologies neurodégénératives :	81
1.Maladie d'Alzheimer (MA) :	83
1.1.Généralités sur la MA :	83
1.1.1.Définition :	83
1.2.Formation des plaques amyloïdes :	84
1.2.1.Système nerveux central :	84
1.2.2.Système nerveux entérique :	85
1.3.Infection microbienne et MA :	85
1.4.Lien entre le microbiote intestinal et la maladie d'Alzheimer :	87
1.4.1. Rôle du microbiote intestinal dans le développement de la maladie d'Alzheimer :	88
1.4.1.1.Amyloïdes bactériens :	88
1.4.1.2.Lipopolysaccharides (LPS) :	89
1.4.1.3.Inflammation intestinale et dysfonctionnement de la barrière intestinale :	91
1.5. Dysbiose intestinale dans la maladie d'Alzheimer :	92
1.6.Axe-intestin-cerveau dans la pathologie d'Alzheimer :	94
1.6.1.Neuroinflammation et la maladie d'Alzheimer :	95
1.6.2.Neuromédiateurs, la vitamine B12 et la maladie d'Alzheimer :	96
2.Maladie de Parkinson (MP) :	99
2.1.Généralités sur la MP	99
2.1.1.Définition :	99
2.2.Cause :	100
2.2.1.Accumulation d'alpha-synucléine dans le SNE et sa propagation vers le cerveau :	100

2.3.Système gastro-intestinal dans la maladie de Parkinson :	102
2.4.Infection microbienne dans la maladie de Parkinson :	102
2.5.Lien entre le microbiote intestinal et la maladie de Parkinson :	103
2.5.1.Dysbiose intestinale dans la maladie de Parkinson :	103
3.Sclérose en plaques (SEP) :	106
3.1.Définition.....	106
3.2.Sclérose en plaques et auto-immunité :	107
3.3.Facteurs de risque de la sclérose en plaque :	110
3.3.1.Facteurs de risque génétique :	110
3.3.2.Facteurs de risque environnementaux :	110
3.3.3.Infection Epstein-Bar (EBV) :	111
3.3.4.Obésité :	112
3.3.5.Tabagisme :	113
3.3.6.Microbiote intestinal :	113
3.4.Lien entre le microbiote intestinal et la sclérose en plaque :	114
3.4.1.Barrière intestinale dans la sclérose en plaques : conséquences d'un intestin qui fuit.....	114
3.5.Dysbiose intestinale dans la sclérose en plaque :	115
3.6.Système sérotoninergique et les autres neurotransmetteurs de l'axe-intestin-cerveau dans la sclérose en plaques :	118
3.6.1.Système sérotoninergique altérée dans la SEP :	118
3.6.2.Autres médiateurs potentiels de l'axe-intestin-cerveau :	119
III-Actualités de stratégies thérapeutiques modulantes le microbiote intestinal :	121
1.Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques et psychobiotiques :	121
1.1.Définitions :	121
1.1.1.Probiotiques :	121
1.1.2.Prébiotiques :	122
1.1.3.Symbiotiques :	123
1.2.Mécanisme d'action et effets positifs :	125
1.2.1.Probiotique.....	125

1.2.2.Prébiotique :	129
1.2.3.les symbiotiques :	131
1.3.Indications :	132
1.3.1 Probiotiques :	132
1.3.2 Prébiotiques :	136
1.3.3.Symbiotiques :	137
2.Transplantation du microbiote fécal :	139
2.1.Définition et techniques :	139
2.1.1.Définition :	139
2.2.Techniques :	139
2.3.Indications :	142
II-Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention de la dysbiose :	145
1.Les bonnes pratiques d'utilisation médicamenteuse	145
2.Les conseilshygiéno-diététiques	148
CONCLUSION	152
RÉSUMÉS	154
BIBLIOGRAPHIE	158



INTRODUCTION

Depuis la naissance on est colonisé par un ensemble important de bactéries constituant un écosystème complexe qui fonctionne comme un organe en symbiose avec notre corps. Le microbiote intestinal constitue une biodiversité importante de microorganismes commensaux : 10^{14} de bactéries majoritairement anaérobies ainsi que les champignons, les virus et les levures réparties dans le tractus intestinal et principalement au niveau du colon et dont la composition peut varier au cours de la vie en fonction de l'âge, facteurs génétiques, régime alimentaire, prise médicamenteuse ou du statut immunitaire de l'hôte.

Le microbiote intestinal est comme une usine biochimique dont les principales fonctions sont :

- La digestion des aliments non assimilés par l'organisme, maturation du système immunitaire
- Effet barrière contre des pathogènes extérieurs, production de vitamines, collecte d'énergie, accessibilité aux micronutriments, métabolisation des xénobiotiques ...

Ce fonctionnement entreprenant grâce à une interactivité entre les différentes espèces de bactéries constituant le microbiote et à l'origine de l'homéostasie.

Toutefois cet équilibre peut être altéré par la variation de la composition, de la diversité et de la fonction bactérienne selon un processus appelé Dysbiose.

Le microbiote intestinal ne joue plus son rôle de protection quand la barrière intestinale est altérée.

Cela résulte d'une stimulation du système immunitaire aboutissant à de nombreuses pathologies : Maladie de Crohn, syndrome du colon irritable, maladie coeliaque mais également des pathologies systémiques telles que les maladies métaboliques cardiovasculaires, neurodégénératives et les rhumatismes inflammatoires.

L'intérêt actuel pour l'action du microbiote intestinal dans la physiopathologie du SNC constitue une nouvelle piste de recherche, encore mieux explorée aujourd'hui. C'est l'axe <<Microbiote-Intestin-Cerveau >>.

La première partie de cette thèse bibliographique portera sur la présentation du microbiote intestinal : Qu'est-ce que le microbiote intestinal et sa composition ?

Quelles sont ses principales fonctions et les méthodes d'études ?

- La deuxième partie de cette thèse est centrée sur l'axe intestin-cerveau

- Et finalement la troisième partie présente l'impact du microbiote intestinal dans les troubles du neurodéveloppement, les pathologies neurodégénératives et les différentes perspectives.



Chapitre I:

Microbiote intestinal

1. PHYSIOLOGIE DU MICROBIOTE INTESTINAL

1.1. Quelques définitions :

Microbiote: communauté microbienne [39].

Microbiome : l'aire de vie du microbiote, soit l'ensemble des génomes ou des gènes constituant un microbiote [40].

Métagénome : ensemble du génome de tous les membres du microbiote [39].

Métagénomique : caractérisation du métagénome. Microbiomique : champ de recherche en plein développement qui a émergé grâce aux progrès des méthodes de séquençage et met l'accent sur l'utilisation de méthodes indépendantes de la culture pour l'étude de la structure, des fonctions et des opérations dynamiques dans les communautés bactériennes [39].

Eubiose/dysbiose : Termes se rapportant à l'équilibre du microbiote ; on parle d'eubiose quand l'hôte est sain et de dysbiose dans les situations pathologiques [39].

Microbiote intestinal : Le microbiote (du grec *mikros* : petit et *bios* : vie) dérive de l'anglais microbiota et remplace aujourd'hui les termes désuets de flore microbienne ou de microflore [40].

Le microbiote intestinal (MI) est un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des archées [41].

Les zones accessibles du corps humain sont colonisées par une très nombreuse flore microbienne, principalement bactérienne, appelée microbiote. On estime que la flore bactérienne humaine est constituée de 400 à 1000 espèces différentes, et que la totalité de ce microbiote représente environ 10^{14} cellules pour un individu qui, lui, ne comporte que 10^{13} cellules. La flore colonise le tractus gastro-intestinal, la cavité orale, le nez, la gorge, les yeux, la peau et le tractus urogénital. La majorité du microbiote est localisée dans l'intestin, plus particulièrement au niveau du côlon où l'on dénombre jusqu'à 10^{12} micro-organismes g^{-1} de contenu [42].

Toutes ces propriétés font du MI un véritable organe caché qui assure l'homéostasie et la santé de l'hôte.

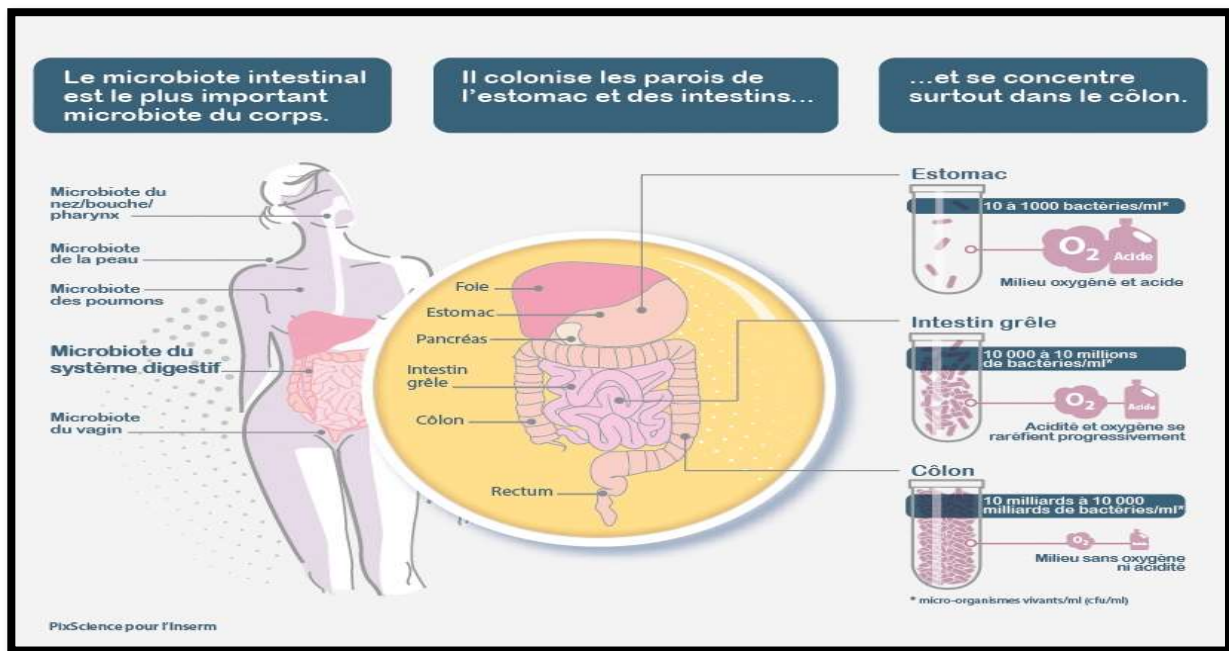


Figure 1: Microbiote intestinal [3]

1.2. Composition , diversité et évolution

1.2.1. Composition

On estime aujourd'hui que le MI humain, dont la densité atteint son maximum dans le côlon distal est composé de centaines d'espèces.

Le MI dominant puisse conduire à la détermination d'une empreinte fécale essentiellement spécifique de l'individu, l'analyse de sa composition en taxa (genres bactériens et/ou grands groupes phylogénétiques).

Les genres bactériens dominants de la microflore fécale cultivable de l'adulte sont *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium* et *Bifidobacterium*

Trois phylabactériens, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria* rassemblent la plus grande part des bactéries fécales dominantes.

- **Le phylum des Firmicutes** (bactéries à Gram positif) représente le groupe dit « *Eubacterium rectale- Clostridium coccoides* » qui est souvent le plus important (14 à 31 % des bactéries totales en moyenne suivant les études). Il regroupe des espèces

bactériennes appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*.

Le Phylum des Firmicutes comprend également le groupe « *Clostridium leptum* », avec notamment les espèces *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *R. flavefaciens*, groupe qui est aussi très souvent dans la dominance (16 à 22 % en moyenne).

- **Les *Bacteroidetes*** comprend les genres apparentés à *Bacteroides* (*Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*). Ils sont toujours présents et partagent la dominance avec les groupes précédents [9 à 42 % des bactéries totales en moyenne suivant les études].
- **Le Phylum *actinobacteria*** est moins systématiquement détecté en dominance, mais il représente en moyenne quelques pourcents des bactéries totales.
- On y trouve les *bifidobactéries* [0,7 à 10 %] et les bactéries du groupe *Collinsella-Atopobium* (0,3 à 3,7 % en moyenne).
- Les entérobactéries sont plus rarement observées dans la microflore fécale dominante (en moyenne 0,4 à 1 %), de même que les *lactobacilles* et *streptocoques* (2 %).
- On trouve exceptionnellement, des espèces apparentées à *Clostridium ramosum*, *Eubacterium cylindroides*, *Phascolarctobacterium*, *Verrucomicrobium* et *Sporomusa-Selenomonas-Veillonella* [43].

La composition du MI est en grande partie similaire entre les individus, mais chacun possède un MI qui lui est propre dont les variations de composition dépendent de facteurs génétiques et/ou environnementaux. La colonisation du tube digestif par son microbiote débute dès la naissance, mais sa maturation et son développement se passent principalement durant la petite enfance et l'enfance. Sa composition devient alors stable, et le restera jusqu'au début du vieillissement à partir duquel on observe une diminution de sa diversité.

Cette stabilité peut en revanche être perturbée au cours de la vie, notamment en cas de mauvaise alimentation, d'infection, de prise de traitements médicamenteux et en particulier d'antibiotiques [44].

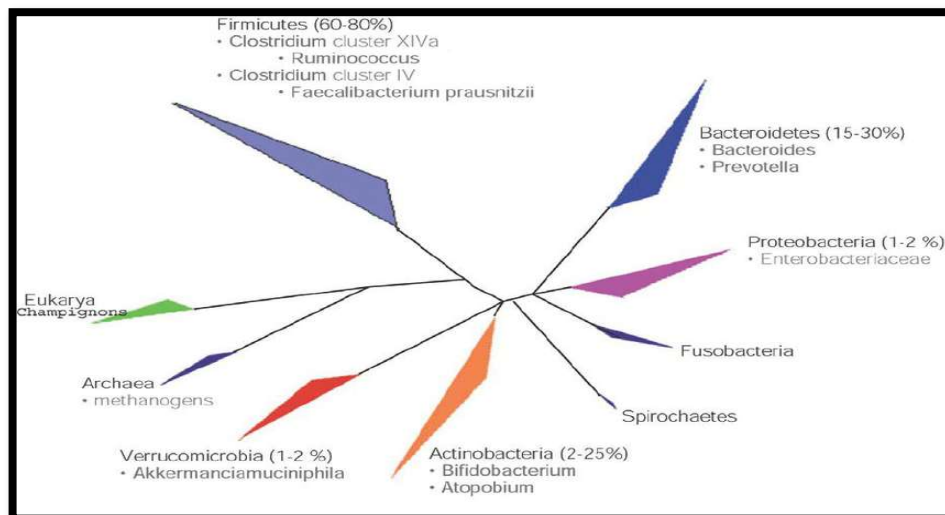


Figure 2 : Arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon [4]

1.2.2. Evolution

1.2.2.1. Mode d'accouchement

L'intestin humain adulte abrite des bactéries les plus denses des écosystèmes de la nature. Dans des conditions physiologiques saines, cet écosystème subit une vie symbiotique mutualiste hôte-microbiote. Le MI a des effets métaboliques, trophiques et protecteurs bénéfiques des fonctions telles que l'augmentation de la capacité digestive, production d'acides gras et de vitamines à chaîne courte, régulation de la structure muqueuse et du système immunitaire, et résistance à la colonisation contre les agents pathogènes [45].

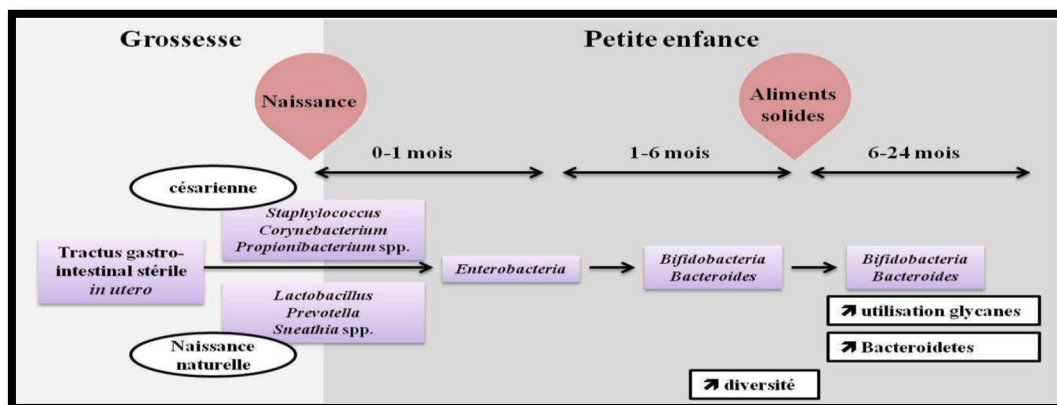


Figure 3 : Évolution du microbiote du tractus gastro-intestinal de la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans [5]

Le fœtus des mammifères se développe in utero dans un environnement stérile et il est bien accepté que la colonisation débute au cours de la naissance. Les surfaces muqueuses stériles (digestives, urogénitales, naso-buccales et respiratoires, ainsi que la peau) constituent un ensemble de niches écologiques qui sont très favorables à la colonisation microbienne.

Le tractus digestif du nouveau-né est un environnement particulièrement permissif, dans lequel les niveaux de populations ou colonisateurs précoces atteignent rapidement des taux de 10^{11} bactéries par gramme de selles. La colonisation suit un schéma assez organisé, placé sous le contrôle de facteurs exogènes et endogènes. Les facteurs exogènes incluent l'exposition à des microorganismes d'origine maternelle (fécaux, vaginaux et cutanés) et environnementale, mais également issus de l'alimentation et parfois d'une antibiothérapie susceptible d'induire des perturbations significatives. Un petit nombre d'études récentes a indiqué que le lait maternel pourrait également être un vecteur de microorganismes de la mère à l'enfant. Même lorsqu'il est recueilli dans des conditions stériles, le lait maternel peut contenir des bactéries vivantes et cultivables, susceptibles d'être transférées au nourrisson par l'allaitement.

Les facteurs exogènes incluent plusieurs sécrétions du tractus digestif, mais également des produits issus des premiers microorganismes colonisateurs, qui conditionnent globalement les caractéristiques physicochimiques de l'écosystème.

Les bactéries anaérobies qui dominent dans le MI adulte font partie des premiers microorganismes rencontrés après accouchement par voie basse. Ces microorganismes développeront néanmoins et deviendront dominantes dans l'intestin, suivies de bactéries anaérobies facultatives qui prépareront l'écosystème en consommant l'oxygène comme source d'énergie privilégiée. Des travaux récents ont indiqué que les espèces anaérobies dominantes modifient leur métabolisme après le sevrage et la modification de l'exposition alimentaire qui en découle.

Cette première succession d'espèces survient au cours des toutes premières heures suivant la naissance. Des relations antagonistes et synergistes gouvernent ensuite la succession des espèces dominantes, conduisant à l'âge d'environ 2 ans à un microbiote fonctionnellement stable.

Au final, les bactéries anaérobies seront environ mille fois plus nombreuses que les bactéries anaérobies facultatives.



Figure 4: Profil d'établissement du microbiote au cours des premiers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité [6]

L'hygiène à la naissance et au cours des premiers instants de la vie influencera de manière importante la dynamique de la colonisation.

Les bactéries couramment associées au microbiote cutané pourraient donc temporairement faire partie du microbiote intestinal dominant.

La naissance par césarienne, comparativement à l'accouchement par voie basse, conduit le plus souvent à une acquisition retardée des groupes microbiens dominants habituels et à la présence fréquente de bactéries environnementales.

Le lieu géographique de la naissance peut avoir un impact sur le développement du microbiote précoce [46].

1.2.2.2. Mode d'alimentation :

La complexité de la composition du lait maternel favorise l'implantation des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Les bactéries comme *Clostridium* et *Bacteroides*, quand à elles, s'installent plus tardivement. Chez un enfant nourri au lait infantile, la flore sera plus diversifiée, incluant des *Bacteroides*, des *clostridies* et des *entérobactéries*.

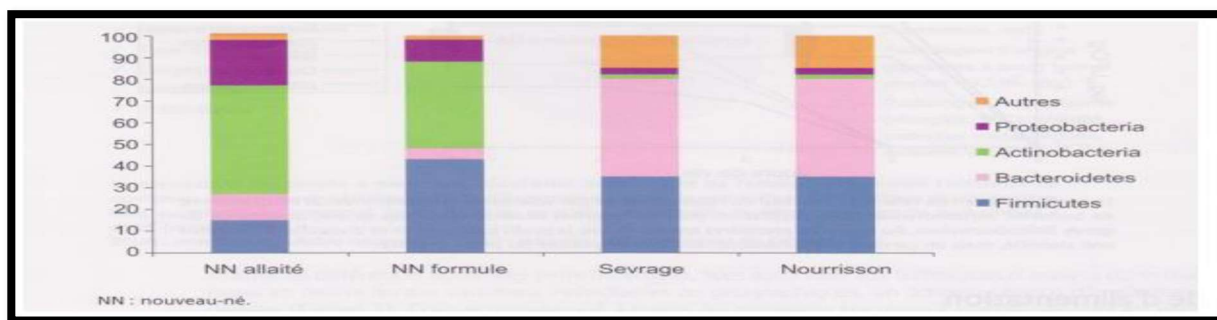


Figure 5 : Evolution du microbiote intestinal au cours des deux premières années de vie [7]

Le lait maternel fût longtemps considéré comme stérile, nous savons aujourd’hui qu’il participe activement à l’élaboration de la flore microbienne post-natale grâce à son profil dynamique de nutriments et de composants bioactifs. Il se compose d’une part d’oligosaccharides qui agissent comme prébiotiques, et d’autre part d’un ensemble de bactéries formant une niche écologique qui lui est propre. Celle-ci comprend les *Lactobacillus spp* et les *Bifidobacterium spp*, qui seraient issues de l’intestin maternel, par le biais d’un cycle entéro-mammaire [45].

Le mode d’alimentation du nouveau-né est l’un des facteurs les plus étudiés. La flore qui s’implante chez le nouveau-né allaité est moins diversifiée que celle du nouveau-né nourri au lait artificiel. L’allaitement favorise le développement des *bifidobactéries* à la fois grâce à ses propriétés bifidogènes et a un apport direct de bactéries, et pourrait ainsi diminuer les risques d’infection et d’atopie chez l’enfant. Le lait maternel contient une quantité importante de micro-organismes, de l’ordre de 10^6 mL^{-1} , issus de la flore digestive de la mère et pouvant s’implanter chez l’enfant allaité. Une très grande variété de bactéries a été identifiée dans le lait maternel, dont les genres *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Bifidobacterium*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Haemophilus* ou encore *Veillonella* [42].

La différence la plus notable est la colonisation dominante par le genre *Bifidobacterium* chez le nouveau-né allaité. Parallèlement l’implantation des *entérobactéries*, et surtout des *Clostridium* et des *Bacteroides* est retardée et/ou se fait à un niveau moins élevé. Dès qu’une alimentation mixte est en route, la flore semble reprendre un profil de flore de nouveau-né nourri au lait artificiel. Les nouveau-nés nourris au lait artificiel peuvent être colonisés par le

genre *Bifidobacterium* aussi rapidement et à un niveau aussi élevé que les nouveau-nés allaités. Les espèces dominantes semblent être différentes, avec entre autre l'absence de l'espèce *bifidum*, ce qui modifierait l'effet barrière, pouvant ainsi expliquer l'implantation d'une flore plus variée (tableau I).

Une concentration faible en protéines du lait maternel, une capacité tampon réduite, des protéines particulières telles que le lysozyme, la lactoferrine, les immunoglobulines (IgA surtout) ont été évoqués comme facteurs bifidogènes [47].

Enfin, les principaux changements survenant dans la composition du microbiote au cours des premières années de vies ont apparemment déclenchés par les changements de régime alimentaire (lait maternisé, diversification, aliments solides, sevrage), ce qui souligne l'effet important de l'alimentation sur la flore. La composition du microbiote de l'adulte a également tendance à différer d'un pays à l'autre [42].

Tableau I : Analyse de la flore fécale par culture de 10 nouveau-nés allaités et de 10 nouveau-nés nourris avec un lait adapté [47]

Dénombrement des principaux genres bactériens				
	Nouveau-nés allaités (N = 10)		Nouveau-nés nourris avec un lait infantile (N = 10)	
	nb enfants colonisés	niveau colonisation	nb enfants colonisés	niveau colonisation
Flore aérobie				
Entérocoques	10 ^a	7,7 ± 1,3 ^b	10	8,6 ± 1,1
Staphylocoques	9	7,4 ± 1,4	10	5,1 ± 1,6 ^d
Entérobactéries	8	8,4 ± 1,0	10	9,0 ± 0,5 ^d
Lactobacillus	1	4,2 ^c	1	6,0 ^c
Flore anaérobie				
Bifidobacterium	7	9,4 ± 0,6	7	8,2 ± 1,5 ^d
Bacteroides	3	8,9 ± 1,4	8	6,6 ± 2,0 ^d
Clostridium	2	4,0-4,5 ^c	6	5,8 ± 1,5
Identification des espèces dominantes de Bifidobacterium				
Espèces	Nouveau-nés allaités (N = 10)		Nouveau-nés nourris avec un lait infantile (N = 10)	
<i>B. bifidum</i>	7 ^a		0	
<i>B. breve</i>	2		2	
<i>B. dentium</i>	1		0	
<i>B. pseudocatenulatum</i>	1		0	
<i>B. catenulatum</i>	0		2	
<i>B. species</i>	2		3	

1.2.2.3. Antibiothérapie :

Un antibiotique est une substance qui permet l'empêchement de croissance et la destruction des bactéries présente dans le corps humain, y compris celles de la flore commensale. Ainsi l'altération de cette flore qui dépend de 3 critères selon la sensibilité des bactéries, le spectre d'activité de l'antibiotique et enfin la durée d'administration.

Cette dysbiose est responsable de troubles digestifs (diarrhée) qui sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Les conséquences d'une antibiothérapie ont été étudiées surtout sur la sélection de micro-organismes résistants. Une antibiothérapie supérieure à 3 jours est un facteur de risque de colonisation par des entérobactéries résistantes. Ce facteur de risque est d'autant plus élevé que l'antibiothérapie est à large spectre.

L'antibiothérapie administrée à la mère *per partum* influence le microbiote du nouveau-né. Le cas le plus fréquent concerne l'antibioprophylaxie *per partum* de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B. Les résultats de ces expériences montrent d'une part une augmentation des infections néonatales à germes résistants aux antibiotiques, d'autre part une modification de l'implantation de la flore chez le nouveau-né avec diminution de la colonisation

par les genres *Bifidobacterium* et *Clostridium*. Cette modification de flore pourrait être responsable d'une altération de l'effet barrière favorisant la colonisation par des micro-organismes résistants [47].

1.3.Homeostasie et stabilité du microbiote intestinal :

1.3.1.Homéostasie :

La composition globale de la communauté microbienne intestinale dominante apparaît conservée entre les individus et stable dans le temps. La diversité des espèces dominantes semble remarquablement stable dans le temps pour un individu donné allant de quelques jours à plusieurs années, alors qu'une large fraction des espèces dominantes apparaît spécifique de l'individu [48].

En revanche, en ce qui concerne les souches, la stabilité paraît moins claire et dépendra du sujet. Ce qui dissimulerait un taux important de renouvellement au niveau des souches, il est ainsi suspecté que la stabilité observée au niveau des groupes ou des espèces masquerait un « turnover » important au niveau des souches. Cette stabilité de communautés est supérieure au niveau du colon comparativement à l'iléon [43].

Le microorganisme qui colonise au début de la vie une niche donnée, persistera et se multipliera sans nécessiter de ré-inoculation. Pour un individu, des modifications du microbiote pourraient venir soit de la colonisation par des microorganismes exogènes, soit d'une modulation des niveaux de population des bactéries commensales [48].

1.3.2.Résilience :

Plusieurs études ont montré la résilience des communautés microbiennes de l'adulte après antibiothérapie ou diverses perturbations, ce qui démontre une bonne stabilité de ce microbiote adulte. La stabilité du microbiote a longtemps été considérée comme à l'origine de l'effet barrière.

En effet, le microbiote protège contre l'installation de microorganismes exogènes par compétition pour l'espace et les substrats. La stabilité du microbiote ne doit toutefois pas être considérée comme une simple barrière inerte mais plutôt un équilibre dynamique.

Pendant le développement de l'enfant, le microbiote digestif présente une dynamique complexe avec des vagues successives de remplacement d'espèces bactériennes jusqu'à atteindre la stabilité adulte. Lozupone et coll. en 2012 ont proposé un schéma général montrant des boucles régulées positivement et négativement. Elles jouent un rôle dans la succession des vagues d'implantation mais aussi dans la résilience avec un retour à l'état initial lors des perturbations chez l'adulte.

Ce retour à l'état initial n'est pas toujours complet et des cicatrices écologiques durables après perturbation sont parfois décrites avec des signes cliniques tels que le syndrome de l'intestin irritable qui se poursuit parfois plusieurs mois ou des années après une infection digestive aiguë par des bactéries entéropathogènes.

De plus, l'impact des perturbations comme l'antibiothérapie lors des vagues successives d'implantation du microbiote peuvent conduire à des perturbations plus profondes sans résilience complète du fait de l'instabilité et l'immaturation du microbiote dans cette période.

La compréhension des boucles de régulation lors de la dynamique d'implantation et après un stress est essentielle pour pouvoir agir sur la restauration des microbiotes sains.

Bien que les communautés microbiennes intestinales semblent aptes à s'adapter aux évolutions de niches écologiques, il apparaît difficile d'induire des altérations durables des populations dominantes établies. En effet, de nombreuses observations illustrent la capacité du microbiote à résister aux modifications. Une souche allochtone est administrée, comme un probiotique, ou d'un substrat, comme un prébiotique, ou encore d'un antibiotique modifie de façon transitoire l'équilibre de la flore microbienne, mais le retour à l'équilibre est très rapide (de l'ordre de 2-3 jours) après l'arrêt de l'administration.

Cette faculté du microbiote à récupérer sa constitution est appelée résilience. Cette capacité suggère une adaptation très forte du microbiote à l'intestin et même au génotype de l'hôte qu'il héberge [48].

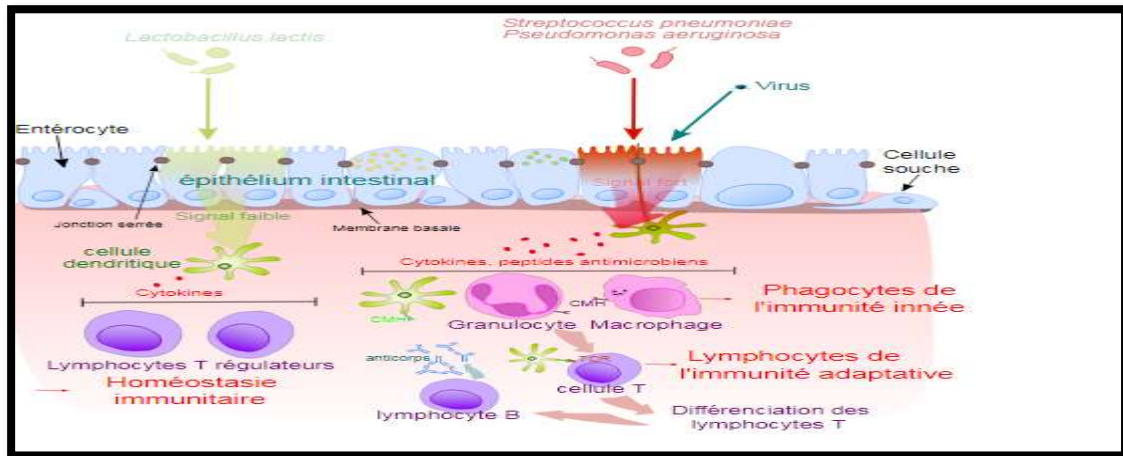


Figure 6: Schéma simplifié de l'homéostasie et de la réponse immunitaire [8]

2.PRINCIPALES FONCTIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL :

Le MI est considéré comme un organe qui est très noble par les multiples fonctions qu'il exerce dont les répercussions pour l'hôte sont pour la plupart bénéfiques.

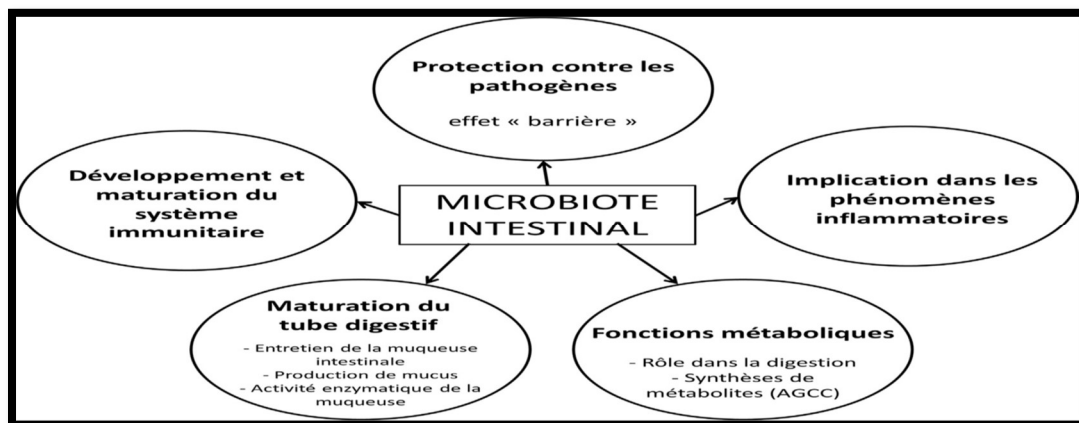


Figure 7 : Différentes fonctions du microbiote intestinal [9]

2.1.Fonctions métaboliques et nutritionnelles :

Les glucides et les protéines sont les principales sources d'énergie du MI contenues dans les fibres alimentaires non digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur et qui parviennent dans le côlon. La nature et la quantité des substrats disponibles dépendent donc des individus

et de leur régime alimentaire qui constitue un facteur environnemental susceptible d'influencer l'équilibre du microbiote. La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote colique, d'une part, génère la production d'une diversité de métabolites qui sont pour la plupart absorbés et utilisés par l'hôte et, d'autre part, permet aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance [41].

2.1.1.Métabolisme des glucides :

Les substrats provenant de l'alimentation se composent principalement d'hydrates de carbone non digérés dans la partie supérieure du tube digestif. Provenant principalement des céréales, des légumes et des fruits, ces hydrates de carbone sont essentiellement composés d'amidon résistant, des polysaccharides végétaux, de certains oligosaccharides et sucres comme l'inuline, les gommes, les mucilages ou les fructooligosaccharides. La quantité totale de polysaccharides alimentaires qui atteint chaque jour le côlon varie, selon le régime, de 10 à 40 g. Leur dégradation anaérobie est un processus complexe qui met en jeu plusieurs groupes fonctionnels de microorganismes [10].

Dégradation des polysaccharides :

La dégradation des polysaccharides met en jeu une série d'enzymes d'hydrolyse (Polysaccharidases, glucosidases...) qui ne sont pas produites par l'hôte. Cette fonction d'hydrolyse est essentielle, car elle fournit aux bactéries du carbone et de l'énergie à partir des sucres et/ou des oligosaccharides ainsi libérés. Les principales espèces bactériennes pour lesquelles une activité hydrolytique a été démontrée appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* ainsi qu'à certaines espèces de *Clostridium*, *Eubacterium* et *Enterococcus* [10].

Fermentation:

La majorité des espèces bactériennes utilisent la glycolyse pour convertir les hydrates de carbone en pyruvate. Le pyruvate est ainsi le métabolite central de ces processus de fermentation; emprunte ensuite différentes voies pour être converti en produits de fermentation qui représentent les accepteurs finaux d'électrons.

Les principaux métabolites formés sont l'acétate, le propionate et le butyrate.

Cependant, certaines espèces bactériennes produisent également des métabolites intermédiaires, comme le succinate, le lactate, l'acrylate, l'éthanol, le formate ou encore H₂ et CO₂, qui ne s'accumulent pas dans l'écosystème puisqu'ils sont rapidement métabolisés in situ par d'autres espèces bactériennes en métabolites principaux.

- L'acétate est synthétisé lors de la fermentation des glucides par la majorité des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*...). La voie majeure de biosynthèse de ce métabolite est la décarboxylation oxydative du pyruvate, qui conduit à la synthèse d'une molécule d'ATP.
- Le propionate est principalement synthétisé par les espèces du genre dominant *Bacteroides* ainsi que par les *Propionibacterium* et *Veillonella*. Dans le côlon humain, les deux voies possibles de biosynthèse du propionate (voie du succinate et voie d'acrylate) pourraient exister.
- Le butyrate, seules quelques espèces appartenant aux genres *Clostridium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Butyrivibrio* ainsi que *Coprococcus*, *Roseburia* et *Faecalibacterium* s'avèrent capable de produire ce métabolite par fermentation des glucides dans le côlon. La voie principale de biosynthèse du butyrate passe par la condensation de 2 molécules d'acétyl-S-CoA et s'accompagne de la synthèse d'une molécule d'ATP.
- Le lactate est produit par fermentation des oses par des bactéries appelées lactiques appartiennent principalement aux genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* ainsi que *Streptococcus* et *Enterococcus* [10].

Les AGCC sont rapidement absorbés par l'épithélium colique. L'acétate passe dans le sang et fournit de l'énergie à l'ensemble de l'organisme. Le butyrate est le principal nutriment des colonocytes ; il exerce des propriétés d'immuno-modulation locale. Les AGCC participent également au maintien de l'homéostasie intestinale en stimulant les lymphocytes T régulateurs dans la muqueuse intestinale [49].

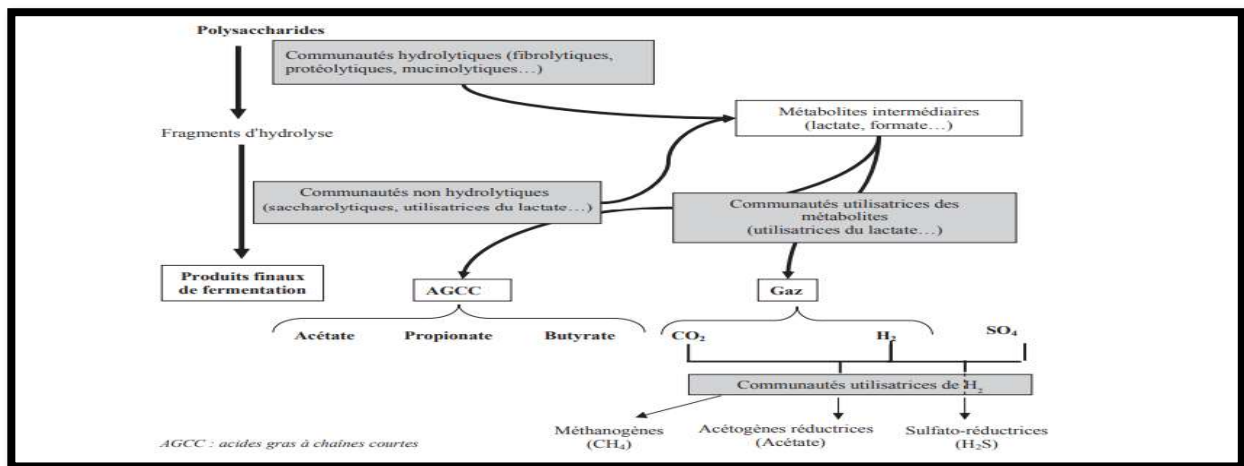


Figure 8 : Chaîne trophique de dégradation des glucides dans le colon[10]

2.1.2.Métabolisme des gaz :

Il se forme une grande quantité de gaz de manière quotidienne dans le colon. L'hydrogène, formé par la fermentation, est produit en grandes quantités. L'hydrogène est ensuite éliminé de plusieurs manières. Son excrétion est possible par l'émission de gaz rectaux ou par voie pulmonaire, mais la plus grande partie de l'hydrogène est transformée in situ par des bactéries du microbiote colique. Trois principaux types de transformation sont possibles : une transformation en méthane par les archaea méthanogènes (présents dans le microbiote colique de 30 à 50% des adultes), en acétate par les bactéries acétogènes (synthèse d'acétate à partir de H₂ et CO₂) les espèces acétogènes hydrogénotrophes appartiennent à divers genres bactériens : *Ruminococcus*, *Clostridium* et *Streptococcus* , et enfin en sulfures au potentiel délétère pour le colonocyte par les bactéries sulfatoréductrices (dont le genre prédominant est *Desulfovibrio*) [49].

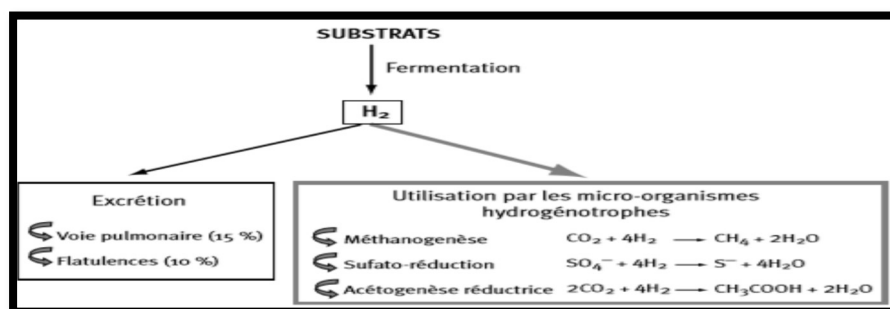


Figure 9 : Devenir de l'hydrogène dans le côlon [11]

2.1.3.Métabolisme des protéines :

Quantitativement, le métabolisme des protéines est moins important que celui des polysaccharides, en particulier dans le côlon proximal.

Certaines protéines alimentaires sont capables d'atteindre le côlon, la quantité variant en fonction du régime et de la structure des protéines de la nourriture, mais les principales sources d'azote sont les substrats générés par l'hôte.

À la différence de la fermentation des glucides, la dégradation des protéines dans le côlon génère de nombreux métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte (phénols, indoles, ammoniac, amines...). Cette biodégradation nécessite la contribution de différentes espèces bactériennes dotées d'activités complémentaires (protéases, désaminases, décarboxylases...) qui interagissent pour assurer la dégradation et le métabolisme des protéines [10].

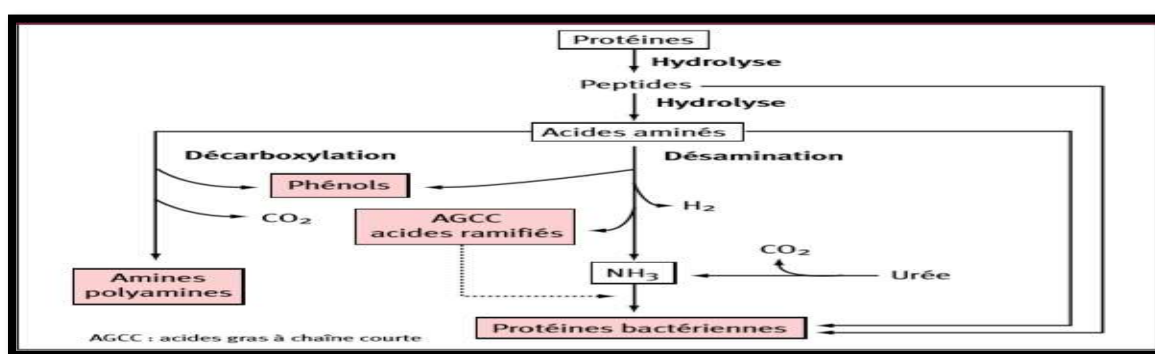


Figure 10: Principales voies du métabolisme des protéines dans le côlon [11]

Un nombre important d'espèces coliques est capable d'utiliser les acides aminés.

Parmi celles-ci, certaines espèces des genres *Veillonella*, *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Acidaminococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium* utilisent les acides aminés comme source principale d'énergie, ces bactéries ne fermentant pas les glucides.

Toutefois, de nombreuses espèces glycolytiques utilisent aussi les acides aminés et les peptides uniquement comme source d'azote. La fermentation des acides aminés implique une variété de réactions d'oxydation et de réduction dont les accepteurs finaux d'électrons sont divers (acides gras insaturés, autres acides aminés, H₂...).

La voie réductrice de désamination des acides aminés, conduisant à la formation AGCC et d'ammoniaque, apparaît comme celle majoritairement empruntée par les espèces coliques.

L'acétate, le propionate et le butyrate sont les principaux métabolites produits.

Ainsi, certains *Clostridium* fermentent la thréonine en propionate, *Fusobacterium nucleatum* produit de l'acétate et du butyrate lors de la fermentation de la lysine et *Bacteroides sp.* métabolise l'aspartate en acétate et succinate. Toutefois, une variété d'autres composés est également formée lors du métabolisme des acides aminés, comme des phénols, des acides dicarboxyliques et des acides gras (AG) ramifiés (isobutyrate, 2-méthylbutyrate, isovalérate formés respectivement à partir de la valine, de l'isoleucine et de la leucine). Les AG ramifiés constituent des marqueurs de la protéolyse dans le côlon, puisque ces composés sont exclusivement formés lors du métabolisme des acides aminés.

Enfin, la fermentation de certains acides aminés (valine, alanine, glutamate, leucine) peut également contribuer à la production d'H₂ dans l'écosystème [11].

L'ammoniac est majoritairement issu de la désamination des acides aminés, il constitue la source d'azote préférentielle pour les bactéries coliques qui participeront à la synthèse de protéines, ou bien il passera dans la circulation portale et rejoindra le foie afin d'être transformé en urée et éliminé dans les urines [11, 50].

2.1.4.Métabolisme des lipides :

Chez l'homme, la quantité de lipides totaux qui parviennent dans le côlon en conditions physiologiques a été estimée entre 5 et 8 g par jour. Ces lipides se retrouvent au contact du MI, porteur d'une multitude d'activités enzymatiques (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation...) pouvant s'exercer sur les lipides [51].

Le métabolisme du cholestérol par la microflore colique conduit principalement à la synthèse de coprostanol et de faibles quantités de coprostanone.

Les AG insaturés subiront la bio-hydrogénation par le MI, cependant, tous les AG ne subissent pas ces transformations puisque les AG insaturés à 18 carbones sont réduits par le MI, tandis que les AG à 20 ou 22 carbones ne seraient pas métabolisés. L'hydroxylation de l'acide oléique en acide 10-hydroxy-stéarique constitue un autre exemple du métabolisme des lipides par le MI.

Enfin, de nombreux microorganismes, notamment des bactéries Gram-positives, possèdent des activités phospholipasiques. Pour une quantité similaire de lipides arrivant au côlon, les métabolites formés se distinguent d'un individu à l'autre compte tenu de la composition de son microbiote, ce qui pourrait justifier en partie pourquoi les individus répondent différemment à un régime riche en lipides.

Le côlon reçoit également jusqu'à 1 g par jour de cholestérol. La moitié du cholestérol alimentaire est absorbée en moyenne, principalement dans le duodénum et le jéjunum proximal. À cela s'ajoute le cholestérol provenant de la sécrétion biliaire, de la desquamation des muqueuses intestinales et de la sécrétion transépithéliale.

Par ailleurs, le cholestérol est métabolisé en coprostanol non absorbable par l'intestin et éliminé par les fèces.

Le métabolisme du cholestérol suit une distribution bimodale au sein de la population humaine : chez la majorité des individus, plus de 70 % du cholestérol est ainsi métabolisé par le microbiote, alors que moins de 20 % du cholestérol est transformé. Il a ensuite été observé que cette répartition est directement liée au nombre de bactéries réductrices de cholestérol présentes dans le tube digestif, une population supérieure ou égale à 10^8 /g de contenu digestif étant nécessaire pour une conversion totale du cholestérol intestinal [51].

Les acides biliaires sont synthétisés dans le foie, à partir du cholestérol, et conjugués à la glycine ou la taurine par une liaison amide. Chez l'homme, les principaux acides biliaires primaires sont l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique. Les acides biliaires sont activement absorbés au niveau de l'iléon terminal et sont transportés par la veine porte au foie où ils sont à nouveau excrétés dans la bile (cycle entérohépatique).

Environ 5 % des sels biliaires (0,2 à 0,3 g par jour) échappent à ce cycle et parviennent au côlon où ils sont déconjugués et métabolisés par la flore. La majorité des produits issus de ces transformations est excrétée dans les selles. Le reste est absorbé, transporté au foie par la veine porte, reconjugué et ré-excrété dans la bile, constituant les sels biliaires secondaires. Plus de vingt acides biliaires secondaires différents ont été mis en évidence dans les selles, témoignant de la grande variété des voies de transformation des sels biliaires primaires par la flore intestinale [11].

La biotransformation bactérienne la plus significative chez l'homme est la 7-déshydroxylation des acides choliques et chénodésoxycholique, respectivement en acides désoxycholique et lithocholique pouvant posséder des effets carcinogènes sur la muqueuse colique. En revanche, l'acide ursodésoxycholique est largement utilisé pour ses effets protecteurs dans le traitement des lithiases et cirrhoses biliaires [11, 52].

Les hormones stéroïdiennes sont métabolisées par le microbiote au niveau du côlon sont présentes dans les sécrétions biliaires sous forme conjuguées (glucuronide ou sulfate) suivent les mêmes voies métaboliques avec conjugaison hépatique, déconjugaison bactérienne colique et circulation entérohépatique [11].

2.1.5. Biosynthèse des vitamines :

Les vitamines sont des éléments indispensables au métabolisme d'un organisme vivant mais ne peuvent pas être synthétisées en quantité suffisante par l'organisme.

Les bactéries intestinales sont une source importante de vitamines pour l'homme. Les vitamines B12, B8 et K2 sont produites en grande quantité par le MI et constituent un apport vitaminique suffisant pour l'hôte.

D'autres vitamines sont produites par le microbiote, mais en quantité insuffisante pour couvrir nos besoins. C'est le cas des vitamines B1, B2, B6 et B9 [53].

2.2. Effet barrière et de protection :

L'intestin constitue la plus grande surface d'échange entre l'organisme et le milieu extérieur.

La paroi intestinale a un double rôle :

- Absorption des nutriments.
- Assurance d'une fonction de barrière en empêchant l'intrusion dans l'organisme de bactéries potentiellement pathogènes, de virus et de toxines.

Cette barrière est constituée par plusieurs acteurs aux fonctions complémentaires.

Premièrement, le mucus et l'épithélium intestinal qui assurent un rôle de barrière physique séparant nettement les composés présents dans la lumière de la muqueuse.

Ensuite, les cellules épithéliales possédant la capacité de sécréter des peptides antimicrobiens (AMP) et autres défensines et donc d'ériger ce que l'on pourrait appeler une barrière chimique.

Cette barrière permet la destruction des agents pathogènes avant leur entrée dans la muqueuse. Enfin, un important dispositif immunitaire constitué d'anticorps et de cellules phagocytaires et cytotoxiques est mis en place dans la muqueuse intestinale.

La barrière intestinale est constituée d'une couche de mucus (en bleu) tapissant l'épithélium (en rose).

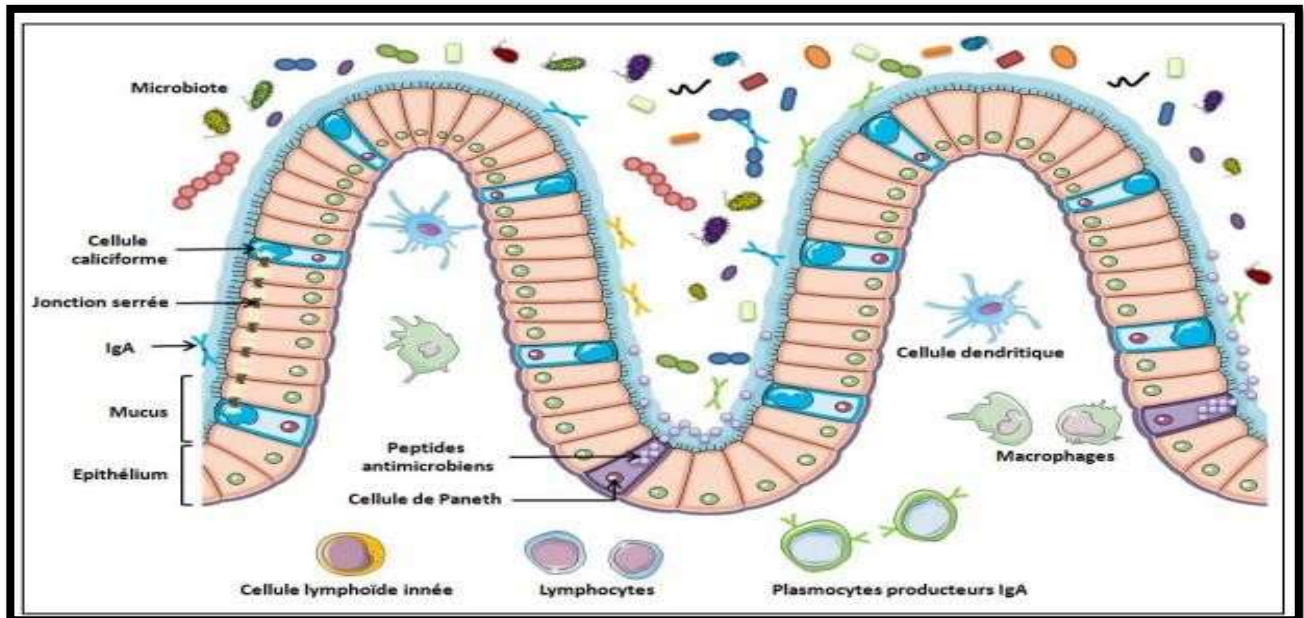


Figure 11: Organisation schématique de la barrière intestinale [1]

Le MI s'associe en effet avec la barrière muqueuse du tube digestif afin d'empêcher la translocation de bactéries pathogènes. Pour cela, le MI induit la production des AMP par les cellules de Paneth de l'hôte (violet), ainsi que la sécrétion d'immunoglobuline A par les plasmocytes (en vert) présents au niveau de la muqueuse intestinale). Les cellules épithéliales sont reliées au pôle apical par des jonctions serrées limitant les espaces intercellulaires et assurant l'étanchéité relative de l'épithélium. Un important contingent de cellules immunitaires est présent dans la muqueuse comme les macrophages, les cellules dendritiques, les plasmocytes, les lymphocytes et les cellules lymphoïdes innées. Ces cellules vont prendre en charge les composés bactériens, les virus ou encore les toxines qui traversent l'épithélium.

Enfin, le MI joue un rôle de barrière directe contre les pathogènes en rentrant en compétition avec ces derniers pour les nutriments, les vitamines, et les récepteurs présents à la surface de l'épithélium intestinal [44].

2.3. Microbiote intestinal et système immunitaire :

Les bactéries et leur hôte coévoluent toute la vie pour maintenir des interactions à bénéfice mutuel. Dans l'intestin, les antigènes sont essentiellement les germes constituant le microbiote qui colonisent les muqueuses dès la naissance ainsi que la flore cutanée de la mère acquise par exemple lors de la tétée. Ces antigènes favorisent des réponses immunitaires tolérogènes ou inflammatoires régulées rapidement, limitant le développement excessif de certaines espèces bactériennes. Ce qui explique, en dehors des facteurs nutritionnels ou la présence d'oxygène, les modulations de composition de la flore dans les premières années de vie. Les structures isolées (follicules lymphoïde isolés) ne se développent qu'après la naissance pendant la colonisation par les bactéries. C'est une des caractéristiques les plus remarquables du GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) : une grande flexibilité qui permet d'adapter le nombre de site inducteur de réponse immune à la taille de la flore et également à la présence de germes pathogènes.

Depuis la meilleure connaissance de la nature des germes de la flore commensale intestinale, de nombreuses études montrent les activités immunomodulatrices directes ou indirectes du microbiote et de leurs métabolites. La maturation des réponses T intestinales paraît être la prérogative d'un nombre restreint d'espèces commensales capables de développer des interactions avec son hôte. Dans des modèles de souris gnotobiotiques, il a été montré de nombreuses interactions entre le microbiote et le système immunitaire : par exemple, les bactéries du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, parmi les premières à coloniser l'intestin du nouveau-né, ont des propriétés anti-inflammatoires en inhibant les facteurs de transcription de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β , le TNF- α et l'IL-6.

Le polysaccharide A (PSA) métabolite synthétisé par les *Bacteroides spp*, en particulier *B fragilis*, favoriseraient la production d'IL-10 et un profil de lymphocytes T régulateurs induits après activation de récepteurs à la surface des cellules dendritiques et de lymphocytes.

Mais c'est au sein de la classe des *Clostridiae*, que l'on trouve les éléments du microbiote ayant des actions décisives sur le développement des réponses immunitaires au sein du GALT. Les Bactéries Filamenteuses Segmentées (SFB), installées dans l'iléon au moment du sevrage, sont de puissants inducteurs de cellules effectrices TH17, produisant de faible quantité d'IL-17 et d'IFN- γ donc une inflammation à bas bruit, suffisante pour éliminer des germes compétiteurs potentiellement pathogène et créer leur propre microniche au sein des muqueuses, mais trop faible pour induire des dommages intestinaux. Cette production d'IL-17 et d'IFN- γ optimise les mécanismes locaux antibactériens, comme la synthèse d'IgA spécifiques et de AMP, et permet de diminuer les risques infectieux. Inversement, ces réponses induites par les SFB peuvent servir à limiter leur population, évitant ainsi une colonisation excessive par cette bactérie.

Les SFB favorisent également l'activation et le recrutement des lymphocytes intraépithéliaux, impliqués dans les défenses anti-virales des cellules épithéliales muqueuses [54].

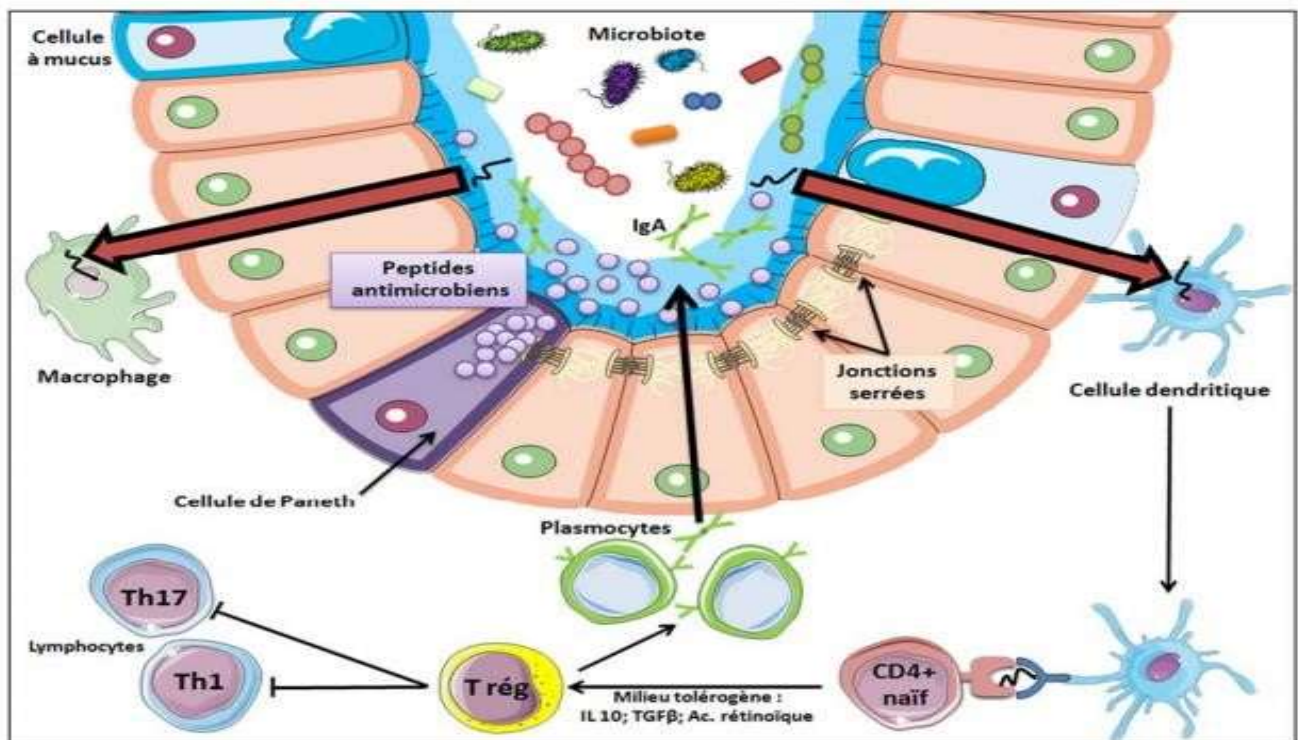
2.3.1. Rôle de la flore sur le système immunitaire périphérique :

L'intestin est continuellement exposé à une quantité importante d'antigènes et il constitue l'organe le plus riche en cellules immunitaires. La grande majorité des processus immunitaires se déroule dans la lamina propria et dans les ganglions mésentériques qui drainent l'intestin. C'est dans la lamina propria que se situe le GALT qui est le plus grand organe de l'immunité et il contient à lui seul 80% des cellules immunitaires de l'organisme [55].

Plusieurs types de cellules immunitaires y sont retrouvés : les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) (comme les macrophages et les cellules dendritiques), les cellules lymphoïdes innées et les cellules lymphocytaires B et T (Figure 12).

Comme dans le reste de l'organisme, 2 types de réponses immunitaires peuvent se mettre en place dans la lamina propria : une réponse immunitaire innée et une réponse immunitaire adaptative. La réponse immunitaire innée est rapide et dirigée contre tous les types de bactéries. A l'inverse, la réponse immunitaire adaptative est spécifique d'un antigène bactérien et nécessite l'activation des lymphocytes par des CPA. Ces réponses immunitaires doivent être finement régulées pour le maintien d'un état de tolérance envers la multitude d'antigènes provenant du microbiote. En effet, le déséquilibre dans les relations hôte-microbiote peut être à l'origine de maladies inflammatoires intestinales.

Figure 12 : Organisation simplifiée de l'immunité intestinale en condition physiologique [1]



La lumière intestinale est habitée par plusieurs millions de bactéries. La grande majorité de ces espèces est tenue à distance de l'épithélium par la présence d'une couche de mucus (en bleu) recouverte d'anticorps de type IgA (en vert) et de peptides anti-microbiens (en violet). Néanmoins, certains antigènes ou fragments de bactéries peuvent franchir l'épithélium. Quand cela arrive, ces fragments sont pris en charge par les cellules de l'immunité innée comme les

cellules dendritiques et les macrophages. Ces cellules vont alors présenter les antigènes phagocytés aux lymphocytes CD4⁺ naïfs.

La réponse immunitaire innée met en jeu des phagocytes et les cellules lymphoïdes innées [56, 57].

Les réponses immunitaires innées semblent donc suffisantes pour contrôler le MI.

Dans cette étude, les auteurs ont constaté une forte augmentation des cellules lymphoïdes innées dans la lamina propria des souris Recombination Activating Gene (RAG) déficientes, suggérant un rôle majeur de ces cellules dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Ces cellules lymphoïdes ont une morphologie et des fonctions proches des lymphocytes mais elles ne sont pas spécifiques d'un antigène bactérien donné. Ces propriétés leur confèrent une rapidité d'action puisque leur recrutement ne dépend pas de leur activation par une CPA. Néanmoins, la suppression conjointe des lymphocytes et des cellules lymphoïdes innées conduit à une forte inflammation intestinale, des altérations de la muqueuse et du microbiote [58].

En parallèle de cette réponse immunitaire innée, la phagocytose de fragments bactériens ou des bactéries entières par les CPA va permettre l'activation des lymphocytes intestinaux. L'activation des lymphocytes T intestinaux va aboutir à leur différenciation en différents types de lymphocytes effecteurs : les lymphocytes T régulateurs ou les lymphocytes Th17 et Th1 (T helper 17 et 1).

En condition physiologique, la présentation d'antigènes issus du microbiote favorise le développement de lymphocytes T régulateurs qui s'opposent à l'induction d'une réponse pro-inflammatoire et empêche une inflammation excessive. La fréquence des lymphocytes T régulateurs est bien supérieure dans l'intestin que dans le reste de l'organisme [59].

Ces lymphocytes sont capables de produire des cytokines anti inflammatoires comme l'IL 10 qui sont nécessaires au maintien de la tolérance de l'organisme face au MI.

En conditions physiologiques, la différenciation privilégiée des lymphocytes T en T régulateurs est rendu possible par l'environnement intestinal dit tolérogène, composés d'une multitude de facteurs comme le Transforming Growth Factor β (TGF β), IL10 ou l'acide rétinoïque.

L'absence des lymphocytes T régulateurs conduit à une réponse immunitaire disproportionnée contre le MI [60].

En plus de leurs propriétés immunorégulatrices, les lymphocytes T régulateurs sont capables d'induire la production d'IgA par les lymphocytes B intestinaux [61].

Les IgA sont des anticorps capables de traverser l'épithélium intestinal pour être sécrétés dans la lumière [59].

Ils vont alors pouvoir se fixer sur les microorganismes ou les toxines desquels ils sont spécifiques et les inactiver. Les IgA permettent de tenir à distance les bactéries commensales de l'épithélium afin d'éviter une trop forte activation du système immunitaire.

Les souches de Clostridium sont capables d'induire des réponses immunitaires anti-inflammatoires en stimulant la prolifération de lymphocytes T régulateurs [62].

La capacité des Clostridium à induire la prolifération en lymphocytes T régulateurs est en partie liée à leur capacité à produire des acides gras à chaîne courte. En effet, plusieurs travaux ont montré que ces molécules sont dotées de propriétés anti-inflammatoires en agissant aussi bien sur l'intestin que sur d'autres organes [63, 64].

2.4. Effets trophiques et sur la motricité :

Le microbiote intestinal joue un rôle dans la stimulation du transit intestinal. Des études réalisées sur des animaux élevés sans germe encore appelé axéniques (dans des contextes d'expérimentations) ont montré la présence d'une paroi intestinale peu trophique, un système immunitaire local très peu développé et des troubles de la motricité. Des effets trophiques et moteurs de diverses bactéries intestinales et probiotiques ont été également observés dans des conditions expérimentales chez l'homme [65].

3.METHODES D'EXPLORATION DU MICROBIOTE INTESTINAL

3.1.Méthodes culturales :

La culture microbienne a été dans l'histoire de la microbiologie la première technique permettant d'avoir une compréhension de microbes, une description de leurs caractéristiques phénotypiques ainsi que leurs capacités métaboliques. Étant une approche longue, ennuyeuse et coûteuse, les microbiologistes l'ont progressivement abandonnée à la suite de l'apparition des méthodes moléculaires, à la fin du XXe siècle [66].

Les premiers milieux de culture ont été développés empiriquement, en utilisant des composants environnementaux. Dans l'ensemble, le choix des nutriments, de l'atmosphère, de la température et du temps d'incubation sont les éléments indispensables qui déterminent la croissance et la multiplication des bactéries.

Cependant, la majorité des bactéries intestinales sont anaérobies strictes et ne résistent pas longtemps en présence d'oxygène. Malgré le développement de techniques de culture *in vitro* permettant l'anaérobiose, les chercheurs n'ont pu prendre en compte qu'environ 30 % au maximum des microorganismes cultivés pouvant être observés et énumérés au microscope [48]. Cette méthode d'analyse reste largement utilisée principalement dans la détection de sensibilité de différentes bactéries à un type d'antibiotique donné. Néanmoins, les capacités limitées d'identification liées au manque de données sur les conditions de croissance de certaines bactéries, la sélectivité des milieux utilisés ainsi que le stress dû aux conditions de culture sont les limites majeures qui ont rendu la réalisation d'une culture pure assez compliquée [67].

3.2. Méthodes basées sur la biologie moléculaire

3.2.1. ARN ribosomal 16 S :

Grâce à l'avènement de la biologie moléculaire et le développement du séquençage, la composition du MI a pu être étudiée plus en détail.

Le séquençage du gène codant l'ARN ribosomal 16S (ARN r16s) obtenu d'un extrait d'ADN total sur échantillon de selles, est majoritairement utilisé [69].

C'est une technique à coût modéré permettant une meilleure caractérisation de la composition et de la diversité du MI que la culture classique ou la culturomique. Cependant l'existence de biais liés à l'amplification, l'identification est souvent limitée au genre et la sensibilité est médiocre (106 UFC/g de selles) se sont les inconvénients de cette technique.

Les techniques de séquençage dites de « nouvelle génération » telle que le pyroséquençage 454, les méthodes Illumina ou SOLiD permettent le séquençage d'amplicons d'ADNr 16S sans passer par une étape de clonage, et permettent également le séquençage parallèle de beaucoup d'échantillons dans un même temps [70].

3.2.2. Méthodes d'empreintes moléculaires :

➤ Électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE/TGGE) :

La DGGE est basée sur la différence de migration entre les nucléotides (ADNr 16S) en fonction de leur composition en nucléotides ou sur les propriétés de renaturation des différents brins d'ADN. Elle nécessite au préalable une étape d'amplification du gène d'intérêt (ADNr 16S) par la technique de PCR.

Cette méthode est rapide et relativement peu coûteuse. Cependant, elle est limitée dans l'apport d'informations phylogénétiques [71]

➤ Polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux (TRFLP) :

La technique de polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux (TRFLP) est une technique RFLP automatisée grâce à des produits de PCR marqués par des amorces fluorescentes et à la migration des fragments capillaires.

Elle est aussi couplée à une étape préalable d'amplification dont le gène le plus utilisé est l'ADNr 16S. De part sa rapidité, sa sensibilité et sa reproductibilité, la T-RFLP peut être un outil de diagnostic efficace.

Récemment, un outil informatique permettant une aide au choix de l'enzyme lors de TRFLP a été mis en place [72].

3.2.3. Puces à ADN

Le principe de la puce à ADN se base sur la technique d'hybridation. La puce phylogénétique est constituée de fragments d'ADN immobilisés (spot) sur un support solide (matrice) selon une disposition ordonnée. En parallèle, les échantillons d'ADN à analyser sont marqués avec un fluorochrome. Les puces phylogénétiques offrent la possibilité d'évaluer la structure, l'identité phylogénétique et l'activité métabolique d'un certain nombre de bactéries ou communautés bactériennes cibles appartenant au MI.

3.2.4.. FISH et qPCR :

➤ Hybridation fluorescente in situ (FISH) :

La détection de séquences nucléotidiques s'effectue indirectement par hybridation des sondes (ADN recherchées) sur une molécule d'ADN cible. La révélation du complexe sonde-ADN

cible se base sur la reconnaissance des sondes grâce aux par des anticorps flanqués de molécules fluorescentes. Une étude rapporte qu'un ensemble de 15 sondes permettrait de caractériser environ 90% des bactéries d'un MI normal [73].

Cette technique est rapide et quantitative mais avec une limite de quantification plus élevée que la qPCR.

➤ Polymerase Chain Reaction qPCR

La PCR quantitative (qPCR) est une application de la PCR, peut être utilisée seule ou en combinaison avec d'autres techniques. Elle utilise des amorces spécifiques qui ciblent des groupes de bactéries pour l'amplification par PCR de l'ADNr 16S extrait de l'échantillon.

Des études sur le MI utilisant uniquement la qPCR ont permis de montrer des changements dans la composition du microbiote liés à l'âge du patient, à l'administration d'antibiotiques ou encore à un état physiologique.

La qPCR couplée à d'autres techniques moléculaires (empreintes moléculaires, puces à ADN) permet de fournir des informations plus détaillées sur la diversité et l'abondance du microbiote intestinal [74, 75].

3.3.Méthodes de la Méta-analyse :

La plupart des méthodes indépendantes de la culture sont basées sur l'analyse comparative de l'ARNr 16S. Elles permettent d'évaluer la composition mais ne donnent pas d'informations concernant les fonctions de ce microbiote. La compréhension de ce réseau complexe a nécessité le développement de nouvelles approches basées sur la métagénomique, se référant à l'étude des génomes de l'ensemble des organismes présents dans un échantillon [13].

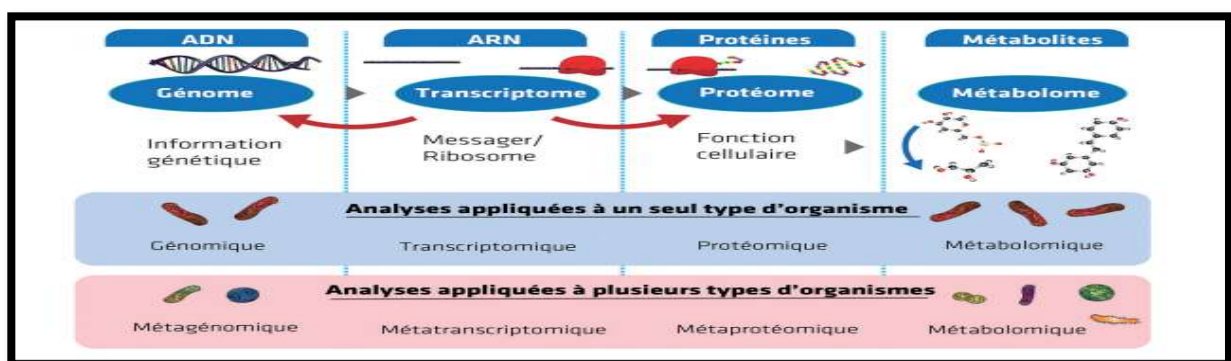


Figure 13 : Cibles et approches «Méta-analyses » associées pour l'étude des communautés microbiennes [12]

3.3.1.Métagénomique par séquençage de type « shotgun » :

La métagénomique représente l'avancée la plus récente dans le développement de l'analyse du MI. Elle consiste à analyser l'ensemble des génomes bactériens présents dans un écosystème donné par séquençage direct de l'ensemble de l'ADN d'un échantillon de selles, par fragmentation aléatoire « shotgun » sans étape d'amplification. Elle permet d'une part une identification plus complète et mieux représentative de la diversité du microbiote, et d'autre part la caractérisation des fonctions métaboliques du microbiote. Il est important de noter que cette technique indépendante de la culture souffre d'un manque de sensibilité (10⁶ UFC/g de selles), soit un nombre 10 000 fois plus faible que celui de la culture classique [68].

3.3.2.Métatranscriptomiques :

Savoir quelles sont les fonctions exprimées par les communautés microbiennes est un enjeu majeur pour comprendre le fonctionnement des écosystèmes et dans quelles mesures les microorganismes peuvent y jouer un rôle. Les outils de métatranscriptomique sont généralement utilisés pour identifier les activités métaboliques exprimées par l'ensemble des microorganismes cohabitant dans un même environnement. Un métatranscriptome peut aussi être considéré comme une ressource génétique dont l'exploration permet d'identifier de nouveaux processus et fonctions biologiques. Pourtant, l'inconvénient principal est toujours lié à l'ARN puisqu'il est rapidement dégradé, ce qui pourrait causer la perte des informations [76].

3.3.3.Métabolomique :

Le protéome et le métabolome représentent respectivement l'ensemble des protéines produites par un organisme ou une communauté à un moment donné. La métabolomique est une approche récemment utilisée pour identifier les protéines fonctionnelles. Cette méthode peut être utilisée pour comparer les communautés dans un contexte fonctionnel, ainsi elle permet d'identifier les protéines de l'hôte associées au MI [77].

3.3.4.Métabolomique :

La métabolomique correspond au criblage non sélectif des liquides biologiques dans le but de révéler et de distinguer les métabolites issus du microbiote et ceux issus du métabolisme de l'hôte [78].



Chapitre II:

Axe-intestin- cerveau

1. SENSORIMOTRICITE DIGESTIVE :

1.1.Système nerveux autonome :

Le Système nerveux autonome (SNA) contrôle les activités automatiques, respiratoires, cardiovasculaires, cutanées, digestives, urogénitales, pupillaires et salivaires. Il est divisé en trois composantes, le système nerveux sympathique(SNS), le système nerveux parasympathique (SNP) et le Système nerveux entérique (SNE). Le SNE appartient au contingent périphérique du SNA. Il est composé d'un vaste réseau de neurones post-ganglionnaires et assure l'innervation du tractus digestif et les systèmes sympathiques et parasympathiques sont organisés en unités fonctionnelles comportant un neurone préganglionnaire « central » dont le corps cellulaire est situé dans les centres autonomes du système nerveux central (SNC) et un neurone post-ganglionnaire « périphérique » qui se projette sur l'organe effecteur (muscle lisse ou glande) [79].

1.2.Système nerveux entérique :

Le Système nerveux entérique est un réseau neuronal distribué tout le long du tube digestif (TD), constitué de millions de neurones. Le système nerveux végétatif est parfois appelée « le secondcerveau » car elle est capable de réguler de façon autonome les fonctions digestives, indépendamment du SNC.

Le SNE est composé de deux plexus principaux : le plexus myentérique (PM) (Auerbach), qui contrôle la motilité, et le plexus sous-muqueux (PSM) (Meissner) impliqué dans la régulation de la sécrétion.

Les PM et PSM sont de grands réseaux nerveux organisés en ganglions reliés par des fibres inter-ganglionnaires. Dans les ganglions, les neurones entériques sont fonctionnellement variés. Les neurotransmetteurs qu'ils synthétisent définissent leur codage neurochimique et déterminent leur rôle physiologique. Plus d'une trentaine de neurotransmetteurs ont été identifiés dans le SNE : le peptide vasoactif intestinal (VIP) et le monoxyde d'azote(MO) inhibent la motilité digestive alors que l'acétylcholine (Ach) a un effet prokinétique. La dopamine (DA) est aussi un neurotransmetteur du SNE ; chez l'Homme, les neurones dopaminergiques sont répartis suivant un gradient aboro-oral, représentant 4 % de l'ensemble des neurones entériques dans le côlon et 20 % dans l'estomac. Leur rôle précis n'est pas établi

mais il semble qu'ils aient un rôle inhibiteur sur la motilité digestive. Bien que le SNE puisse fonctionner indépendamment, le SNC exerce une régulation importante sur le SNE par des afférences et efférences sympathiques (issues du ganglion sympathique prévertébral) et parasympathiques (issues du noyau dorsal moteur du vague et du noyau parasympathique sacré). Les efférences parasympathiques jouent un rôle dans la physiopathologie de la maladie en permettant la diffusion du processus pathologique du SNE au SNC [80].

Les neurones sont catégorisés en quatre types qui sont répartis sur les deux plexus : PM et PSM : neurones sensitifs, neurones effecteurs et interneurones.

- Les neurones sensitifs peuvent être mécanorécepteur, thermorécepteur, ou chémorécepteur.
- Les neurones effecteurs peuvent être de type moteur ou glandulaire.
- Les neurones moteurs sont à l'origine des cadences rythmiques qui constituent les mouvements réflexes et le péristaltisme et en réponse à une stimulation des neurones sensitifs.
- les neurones glandulaires contrôlent la sécrétion.

Le SNE comporte l'essentiel des neurotransmetteurs du SNC (sérotonine , acétylcholine , noradrénaline , GABA, etc) [81].

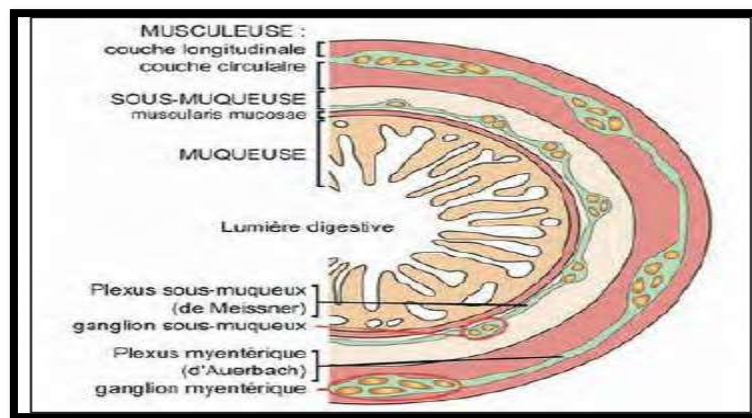


Figure 14 : Coupe transversal du tube digestif [13]

1.3.1.Neurones entériques :

Il s'agit d'un véritable centre nerveux, le SNE comprend des neurones afférents(NA), des interneurons, et des neurones efférents reliés aux effecteurs (cellules musculaires lisses et glandes intestinales). Ces neurones synthétisent plus d'une trentaine de neuromédiateurs qui peuvent être des petites molécules (comme l'Ach synthétisée par la Choline Acetyl Transferase (ChAT), des peptides (VIP ou des gaz). A noter que les neurones cholinergiques et nitrergiques constituent à eux seuls 90% de la population neuronale entérique [82].

1.3.2.Innervation extrinsèque :

1.3.2.1.Innervation extrinsèque afférente :

Les neurones sensitifs afférents extrinsèques détectent des stimuli physiques ou chimiques au niveau intestinal, et transmettent ces informations au SNC. Il y a des afférences vagues et spinales (elles-mêmes divisées en afférences pelvienne et splanchnique en fonction du nerf à travers lequel elles se projettent) (Figure 15). Les afférences vagues innervant l'intestin ont leurs corps cellulaires dans les ganglions jugulaires et noueux, alors que les afférences spinales ont leurs corps cellulaires dans de multiples ganglions rachidiens. Au niveau central, les afférences vagues se projettent dans le tronc cérébral alors que les spinales se projettent dans la moelle épinière. Au niveau intestinal, les terminaisons nerveuses de ces neurones extrinsèques afférents se situent à de nombreux endroits dans la paroi digestive, incluant les ganglions des PM et PSM, la muqueuse, la lamina propria, les fibres musculaires longitudinales et circulaires, et les vaisseaux sanguins de la sous-muqueuse. Ces terminaisons nerveuses vont être sensibles à différents stimuli, tels que des distorsions, des compressions, des distensions de la muqueuse, des changements de pH, des modifications de la pression osmotique, et divers signaux chimiques de la lumière intestinale. L'activation des afférences vagues est généralement associée à des événements physiologiques, comme la sensation de satiété, alors que les signalisations spinales sont plutôt associées à des sensations de douleurs, d'inconfort et de ballonnements.

Enfin, certains de ces neurones afférents extrinsèques sont également responsables d'effets efférents notamment lors de stimulations nociceptives, contribuant ainsi à la protection de l'organe lors de dommages tissulaires [14].

1.3.2.2. Innervation extrinsèque efférente

Comme la plupart des organes, l'intestin est innervé par le SNS et le SNP (Figure 15). Concernant le SNS, les corps cellulaires des neurones pré-ganglionnaires sympathiques impliqués dans les fonctions gastro-intestinales sont situés dans la moelle épinière thoracolumbaire. Ces neurones se prolongent dans le nerf splanchnique et se projettent jusqu'au ganglion prévertébral. A ce niveau, ils font synapse avec les neurones post-ganglionnaires sympathiques. Les fibres de ces neurones post-ganglionnaires vont suivre le trajet de celles des neurones sensitifs, le long des artères cœliaques et mésentériques innervant l'intestin. Ces fibres post-ganglionnaires sympathiques vont innerver les artéioles de la paroi intestinale contrôlant ainsi le débit sanguin local. Elles vont aussi innerver le SNE et la muqueuse afin de contrôler les fonctions motrices et sécrétrices intestinales.

Concernant l'innervation parasympathique, les corps cellulaires des neurones pré-ganglionnaires se trouvent d'une part, au niveau du bulbe rachidien dans les noyaux dorsaux et ambigus. Les axones se prolongent ensuite dans les NVs qui innervent principalement l'œsophage, l'estomac, et la partie proximale de l'intestin grêle.

D'autre part, il existe aussi des corps cellulaires dans la moelle épinière sacrée. Leurs axones se prolongent ensuite dans les nerfs splanchniques innervant le rectum et le sphincter anal. Ainsi, la partie centrale de l'intestin est peu innervée par le SNP. Les fibres pré-ganglionnaires parasympathiques innervent directement les neurones entériques (majoritairement au niveau du PM). Au niveau de ces neurones myentériques, la libération d'Ach par ces fibres sympathiques entraîne la modulation des circuits de réflexes internes de l'intestin [14].

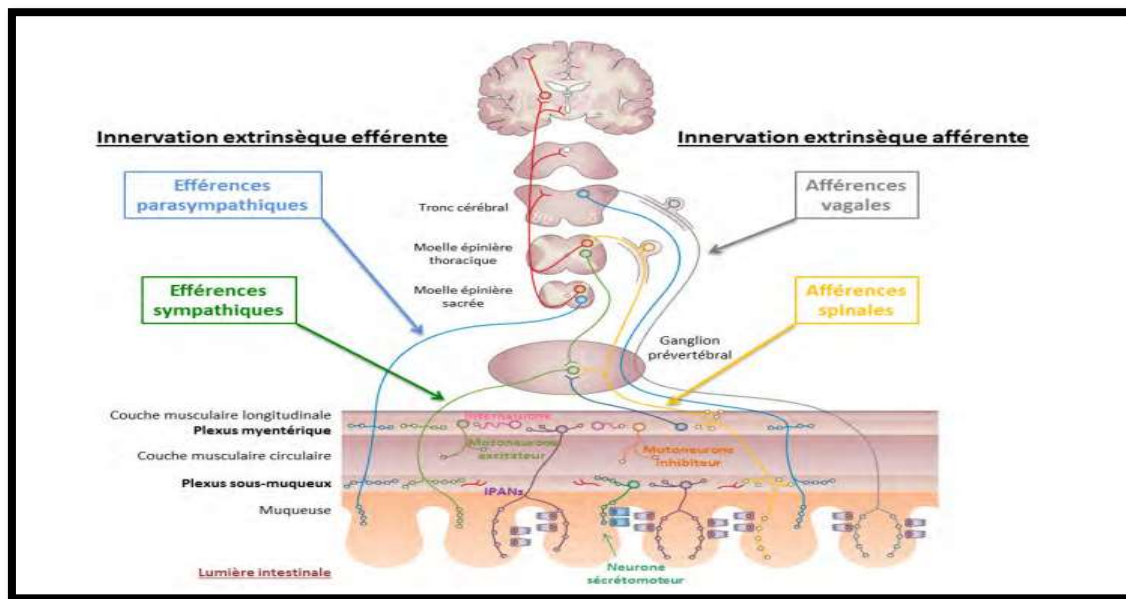


Figure 15 : Innervation entérique extrinsèque[14]

2.COMMUNICATION CERVEAU-INTESTIN

2.1.Axe intestin-cerveau :

Microbiote intestinal et l'axe intestin cerveau :

Le microbiote intestinal est composé d'une vaste pléthore d'espèces bactériennes résidant dans le tractus gastro-intestinal (GIT). L'importance du MI pour la santé a récemment été reconnue en raison de la connectivité bilatérale de la communauté bactérienne avec le reste du corps, et notamment le cerveau. Le GIT et le SNC sont étroitement connectés via un réseau des voies de signalisation appelées collectivement l'axe intestin-cerveau. L'axe intestin-cerveau est un système neuroendocrinien bidirectionnel dynamique composé de connexions neurologiques directes, de signaux endocriniens et de facteurs immunologiques. Lorsque les populations microbiennes relatives sont déséquilibrées (dysbiose), les messages envoyés au cerveau propagent des signaux malsains se manifestant par une inflammation de bas grade, une augmentation du stress oxydatif, une homéostasie énergétique déséquilibrée et une augmentation de la dégénérescence cellulaire. De nombreuses études récentes suggèrent que la dysbiose microbienne contribue à la pathologie de multiples maladies neurologiques, y compris

la dépression, l'anxiété, l'apprentissage, la mémoire, la sociabilité et la neuro-dégénérescence [83].

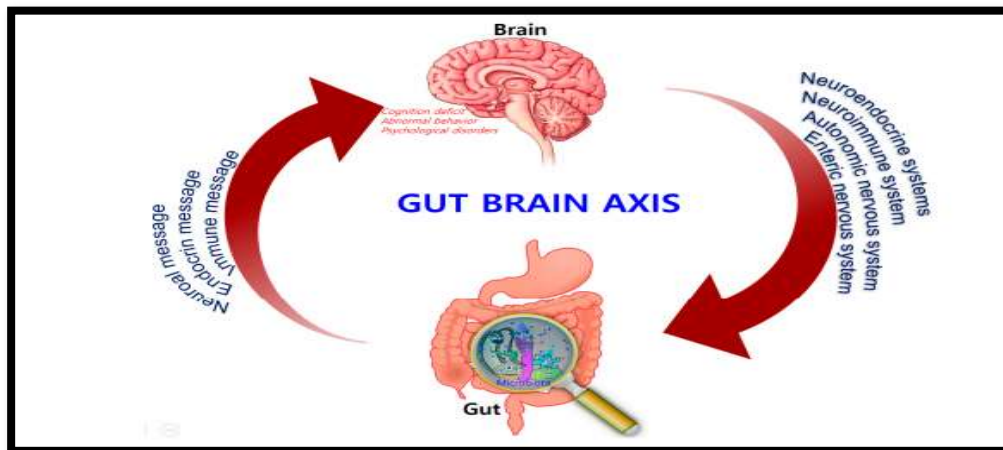


Figure 16 : Signalisation bidirectionnelle entre le GIT et le cerveau [16]

Il existe trois principaux modes de communication entre l'intestin et le cerveau, à savoir :

1. Les messages neuronaux véhiculés par les afférents vagues
2. Les messages endocriniens véhiculés par les hormones intestinales
3. Les messages immunitaires véhiculés par les cytokines [83] .

2.1.1. Voie de communication du microbiote avec SNC :

Communication bi-directionnelle

Le cerveau et l'intestin communiquent à travers le SNA et les organes circumventriculaires dans des conditions physiologiques et pathologiques. Le SNA représenté par le SNP et SNS, y compris le NV, les nerfs pelviens parasympathiques sacrés, et les nerfs splanchniques [84].

Le GIT est innervé par le NV à l'exception du colon distal et du rectum. Le NV est un effecteur neuronal prédominant du SNP à l'exception du colon distal et du rectum.

Le NV est une voie clé de la communication neuronale entre le SNC et le MI, et participe activement aux interactions bidirectionnelles entre le MI et le cerveau pour assurer l'homéostasie. Les perturbations du NV peuvent provoquer un dysfonctionnement du SNC, par exemple des troubles de l'humeur ou les maladies neurodégénératives, ou des pathologies gastro-intestinales [85]. Ces deux systèmes nerveux SNP et SNS sont antagonistes et

essentiellement mixtes comprenant 80 % de fibres afférentes et 20 % de fibres efférentes pour le NV et 50 % de fibres afférentes et efférentes pour le SNS, les fibres efférentes facilitant la neurotransmission entre l'intestin et le SNC. Le SNS afférent véhicule les voies de la douleur viscérale alors que le système nerveux vagal afférent véhicule les sensations digestives non douloureuses et aussi des informations au SNC concernant l'osmolarité luminale, taux de glucides, distorsion mécanique de la muqueuse, la présence de médicaments cytostatiques et de produits bactériens [17, 84].

Le premier neurone de la voie efférente sympathique à destinée digestive prend naissance au niveau du tractus intermédiolatéral de la moelle épinière et fait relais avec un neurone post-ganglionnaire noradrénergique situé, selon le niveau d'innervation digestive, dans les ganglions coeliaques, mésentériques supérieurs ou inférieurs, donc en dehors du TD, à la différence du deuxième neurone de la voie cholinergique. L'innervation sympathique et parasympathique sont calquées l'une sur l'autre et assurent l'innervation de tout le TD.

Les afférences vagales et sympathiques prennent naissance dans les différentes couches du TD et cheminent en sens inverse des fibres efférentes pour se terminer au niveau du noyau du tractus solitaire (NTS) [86], situé au niveau bulbaire, au-dessus du NDMV, pour les afférences vagales, et au niveau spinal pour les afférences sympathiques, dont le corps cellulaire est situé dans le ganglion rachidien postérieur.

Les voies afférentes vagales se terminent dans le NTS puis projettent également avec une viscérotopie sur le noyau parabrachial pontique, l'amygdale et le locus coeruleus. Le NTS, via des neurones noradrénergiques du groupe A2, relaye également l'information viscérale sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (NPVH) autour des neurones à corticotropin-releasing factor (CRF), principal neuromédiateur du stress, situés dans la zone parvocellulaire, pour activer l'axe hypothalamo (CRF)-hypophysaire (ACTH)-surrénalien (corticostéroïdes) ou axe corticotrope anti-inflammatoire. Ce système de boucles afférentes/efférentes participe, dans ce cas, à la conception d'un axe neuroendocrinien-immunitaire [17].

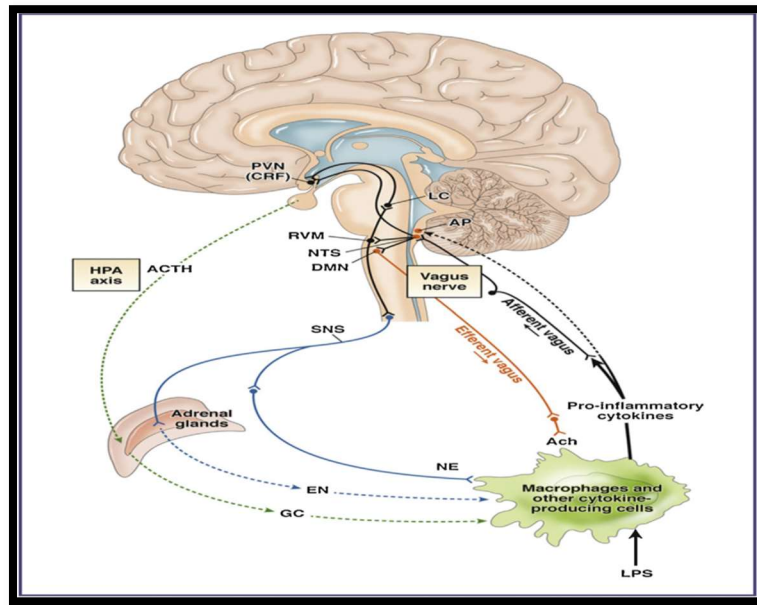


Figure 17 : Axe neuro-endocrinien-immunitaire et voie cholinergique anti-inflammatoire [17]

En outre, les organes circumventriculaires sont situés à l'extérieur de la BHE constituent la deuxième voie de communication entre le SNC et le TD ; sont sensibles au contenu vasculaire (les interleukines circulantes) [87]. Des neurones situés dans le SNC, à proximité de ces organes, vont être sensibles à ces informations circulantes, par le biais notamment de la libération de prostaglandines par des astrocytes situés au voisinage de ces organes. Ces neurones ainsi activés indirectement vont, par leur projection à l'intérieur du SNC, entraîner une intégration du message périphérique et une réaction adaptée pour assurer l'homéostasie. C'est surtout l'hypothalamus, et essentiellement le NPVH, qui va être le siège de ces projections et de l'intégration de cette information périphérique. L'information afférente périphérique parvient au SNC non pas via les afférences vagales mais via ces organes. C'est en partie par le biais de ces organes que les interleukines (IL-1b, IL-6, TNFa) libérées dans le TD, par exemple dans le cadre d'une inflammation, peuvent aller informer le cerveau de l'état inflammatoire périphérique digestif et, par stimulation de l'axe corticotrope, aboutir à la libération de corticoïdes endogènes dont le but va être d'aller atténuer la réaction inflammatoire périphérique [17].

Ils interviennent dans la régulation cardiovasculaire, la balance hydroélectrolytique, la fonction immune, la régulation de la température corporelle, l'alimentation, la balance métabolique et énergétique, la reproduction [87].

2.1.2. Neuromédiateurs du système nerveux entériques :

Les bactéries se sont révélées capables de produire une gamme de neurotransmetteurs majeurs [88].

Les bactéries intestinales peuvent synthétiser d'une part les neurotransmetteurs (Noradrénaline (NA), GABA, sérotonine (5-HT), dopamine (DA), acétylcholine (ACh)) et les AGCC. Les enzymes bactériennes peuvent également produire des produits neurotoxiques tels que l'acide D-lactique et l'ammoniac.

Par conséquent, beaucoup de neurotransmetteurs nécessaires dans le corps sont générés par le MI, exerçant une influence sur le corps humain, y compris le cerveau [89].

Les molécules qui ont évalué les propriétés neuroactives produites par les bactéries sont rapportées dans le tableau II. Cette liste inclura probablement de manière progressive un plus grand nombre de souches et de molécules [90].

Tableau II: Sécrétion des neurotransmetteurs par les bactéries [88]

Neurotransmetteurs sécrétés	Types de bactéries
Dopamine	<i>Bacillus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Escherichia coli (K-12)</i>
Noradrénaline	<i>Bacillus</i> <i>Escherichia coli (K-12)</i> <i>Proteus vulgaris</i>
Sérotonine	<i>Escherichia coli (K-12)</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>
GABA	<i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i>
Acétylcholine	<i>Lactobacillus</i>
Histamine	<i>Lactobacillus</i> <i>Lactococcus</i>

2.1.2.1. Acides gras à chaîne courte (AGCC)

La fermentation bactérienne des glucides non digestibles conduit à la production d'AGCC, qui sont des métabolites microbiens qui constituent les principaux anions du côlon et servent de source d'énergie aux colonocytes.

Le plus abondant des AGCC sont l'acétate, le propionate et le butyrate, qui sont présents dans le côlon dans un rapport molaire approximatif de 60:20:20, respectivement. La quantité et la proportion relative d'AGCC produits dans le côlon sont déterminées par la source du substrat, la composition du MI et le temps du transit gastro-intestinal [91] .

Le site principal de production et d'absorption d'AGCC est le gros intestin proximal, où la fermentation des aliments non digérés par les bactéries coliques se produit à des taux élevés. Les bactéries qui produisent AGCC sont incluses, mais ne sont pas limitées à *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia* et *Prevotella*.

Les AGCC ont une multiplicité d'effets sur l'organisme et affectent le transport et le métabolisme des cellules épithéliales, la croissance, la différenciation des cellules épithéliales et le contrôle hépatique des lipides et des glucides, tout en fournissant des sources d'énergie pour les muscles et les reins, ainsi que le cœur et le cerveau [92] .

L'AGCC affecte également les interactions immunitaires centrales et périphériques, les réponses endocriniennes gastro-intestinales et peuvent traverser la BHE, modulant ainsi potentiellement la communication intestin-cerveau [91].

Ils jouent également un rôle dans la signalisation cellulaire, la synthèse et la libération des neurotransmetteurs. En outre, il a été démontré que AGCC augmente la synthèse de la DA et de ses catécholamines apparentées par induction de la tyrosine hydroxylase, une enzyme clé dans la synthèse des catécholamines. Le propionate, en particulier, s'est révélé altérer les systèmes de DA, sérotonine et du glutamate d'une manière similaire à celle observée dans les troubles du spectre autistique (TSA) [93] . Certaines études cliniques ont également révélé qu'un sous-ensemble de patients atteints de TSA avait des niveaux élevés d'espèces de *Clostridium* et de *Bactériodètes* dans l'intestin, des espèces qui sont des producteurs efficaces de propionate. Bien que le propionate soit bénéfique à des niveaux appropriés, tels que

l'abaissement de la lipogenèse, le taux de cholestérol sérique et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, un excès de propionate peut avoir des effets négatifs sur la santé et le comportement. Fait intéressant, il a été démontré que le butyrate de sodium provoque un effet antidépresseur dans le cerveau murin lorsqu'il est injecté par voie systémique, le butyrate de sodium a induit une acétylation transitoire de courte durée des histones dans le cortex frontal et l'hippocampe, en conjonction avec des changements dynamiques dans l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), entraînant ainsi une réponse comportementale de type antidépresseur [92].

Ce qui concluent que les AGCC ont été associés à des troubles neuropsychiatriques tels que la maladie de Parkinson (MP), d'Alzheimer, TSA, dépression, trouble bipolaire, toxicomanie, ainsi que la régulation des fonctions psychobiologiques, y compris les réponses de récompense alimentaire, la fonction cognitive et l'activité cérébrale au repos [91].

2.1.2.2. Acetylcholine(Ach) :

L'acétylcholine est un neurotransmetteur bien connu dans le SNC et périphérique qui joue un rôle essentiel dans la fonction cognitive, en particulier dans la mémoire et l'apprentissage. Il est synthétisé par la choline acétyltransférase dans le SNC et la carnitine acétyltransférase dans le système périphérique. L'Ach a également été identifiée dans les tissus non neuronaux, y compris les cellules épithéliales gastro-intestinales, respiratoires et urogénitales.

De plus, l'Ach s'est avérée être un composant des bactéries et sa production a été découverte dans une souche de *Lactobacillus plantarum*. Des enzymes acellulaires participant à la synthèse de l'Ach ont également été trouvées chez *L. plantarum*.

Trois souches bactériennes différentes pour la synthèse de l'Ach : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis*. Parmi ceux-ci, une quantité importante d'Ach a été détectée chez *B. subtilis* (55,7 pmol / 1010 unités formant colonie), tandis que des quantités plus faibles ont été trouvées chez *E. coli* (2,22 pmol) et *S. aureus* (0,39 pmol).

2.1.2.3.Histamine

L'histamine agit comme un neurotransmetteur modulateur dans le cerveau des mammifères et joue un rôle important dans le maintien de l'éveil, tandis qu'un dysfonctionnement du système histaminergique est lié à la narcolepsie. De plus, les études comportementales suggèrent que le système histaminergique dans le cerveau joue un rôle important dans la fonction cognitive. Les

niveaux d'histamine sont diminués dans l'hippocampe, le cortex temporal et l'hypothalamus des patients atteints de la MA, ce qui suggère que les neurones histaminergiques subissent une dégénérescence et contribuent au déclin cognitif de ce trouble.

L'histamine est produite par l'histidine décarboxylase (HDC) de la L-histidine, un acide aminé essentiel (AAE) pour l'homme présent dans de nombreux aliments diététiques. Certaines bactéries fermentaires, notamment des souches de *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus* et *Enterococcus*, possède le gène HDC pour produire de l'histamine à différents niveaux. Néanmoins, la production d'histamine par la souche probiotique *Lactobacillus reuteri* a été récemment signalée, entraînant une suppression de la production du facteur de nécrose tumorale pro-inflammatoire (TNF). De plus, la supplémentation en histidine a augmenté l'expression des gènes HDC et la production d'histamine par *L. reuteri*. En plus du rôle de l'histamine dans la production luminale d'histamine par *L. reuteri* peut influencer la signalisation dans le SNE [92].

2.1.2.4. Catecholamines :

Les catécholamines telles que la DA et la norépinéphrine (également connues sous le nom de noradrénaline) sont les principaux neurotransmetteurs qui assurent la médiation d'une variété de fonctions du SNC, telles que le contrôle moteur, la cognition, le traitement de la mémoire, l'émotion et la régulation endocrinienne. Les dysfonctionnements dans la neurotransmission des catécholamines sont impliqués dans certains troubles neurologiques et neuropsychiatriques, notamment la MP, la MA et les troubles dépressifs majeurs (TDM)[92].

La DA est l'un des principaux neurotransmetteurs dans les comportements de récompense (motivation) et précurseur d'autres catécholamines, comme la norépinéphrine et l'épinéphrine (Adrénaline). La norépinéphrine est historiquement connu pour son rôle d'excitation et de vigilance à l'état de veille également, dans la détection des signaux sensoriels, mais des travaux plus récents ont trouvé qu'il est également impliqué dans le comportement et la cognition, comme la mémoire, l'apprentissage.

Il semble que les bactéries répondent et / ou produisent également ces catécholamines [88].

La norépinéphrine et la DA ont été identifiées dans des bactéries dans une étude menée par la DA, à des concentrations de 0,45 à 2,13 mmol / L. trouvé dans la biomasse de *Bacillus cereus*, *B. mycoides*, *B. subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *S. aureus* et *E. coli*, la

noradrénaline a été détectée (0,21–1,87 mmol / L) chez *B. mycoides*, *B. subtilis*, *P. vulgaris* et *S. marcescens*. De plus, il a été démontré que les bactéries, en particulier *B. subtilis*, peuvent libérer de la NA et de la DA hors de la cellule et peut-être de cette manière peuvent participer aux communications intercellulaires microbe – microbe et microbe – hôte à l'aide de la souche *E. coli K-12* pour étudier la production de catécholamines in vitro et a démontré que cette souche d'E. Coli peut produire de la DA et de la norépinéphrine ainsi que leur précurseur, la DOPA, en culture. Le liquide de culture d'*E. coli* contenait des concentrations micromolaires de DOPA, des concentrations nanomolaires de la DA et de la NA. La production de la DA par les bactéries lactiques LAB en culture, à savoir *Lactococcus.lactis subsp. Cremoris*, *L. lactis subsp. Lactis*, *L. plantarum* et *Streptococcus.thermophilus*. Les bactéries qui constituent le microbiome normal chez la souris sont capables de produire in vivo de grandes quantités de norépinéphrine [92].

La capacité générale du microbiote à influencer les systèmes de catécholamines peut être importante sur le plan fonctionnel, car il a été signalé chez la souris que l'épuisement du microbiote par des antibiotiques non absorbables augmentait la sensibilité aux effets comportementaux de la cocaïne, un effet qui est associé à une activité élevée du récepteur de dopamine D1 Drd1 et récepteur GluR2 AMPA Gria 2 dans le noyau accumbens.

La réponse comportementale à la cocaïne a été normalisée chez les animaux traités aux antibiotiques lors de la supplémentation avec des AGCC , sous-produits majeurs de la fermentation, suggérant une voie indirecte pour le microbiote influencer le comportement de récompense [88].

2.1.2.5.Sérotonine (5HT) :

La sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) est un métabolite de l'AAE le tryptophane et participe à la régulation de nombreux processus physiologiques, y compris la sécrétion gastro-intestinale, le péristaltisme, la respiration, la vasoconstriction, et la fonction neurologique. La sérotonine joue aussi un rôle important dans la régulation d'un certain nombre de fonctions corporelles, y compris l'humeur. Alors que la sérotonine est largement utilisée dans tout le corps, 90 à 95% de la sérotonine réside dans le GIT, principalement dans les cellules entérochromaffines épithéliales (CE) [88, 92].

Certaines études indiquent également que les bactéries peuvent synthétiser la sérotonine et / ou induire sa production par l'hôte ont utilisé une approche basée sur la métabolomique pour étudier les produits métaboliques du microbiome chez la souris qui peuvent avoir un impact sur la santé, et ont découvert de manière inattendue que les taux plasmatiques de sérotonine étaient presque trois fois plus élevés chez les souris conventionnelles que chez les souris GF, alors que les concentrations plasmatiques de tryptophane étaient de 40 % inférieure chez les animaux conventionnels que chez leurs homologues GF. Une hypothèse que l'augmentation des taux plasmatiques de sérotonine observée pourrait indirectement résulter d'une interaction microbe hôte.

En outre, une augmentation du renouvellement de la sérotonine et des niveaux modifiés de métabolites apparentés dans le striatum et l'hippocampe des souris GF ont été signalés. Les niveaux de sérotonine dans le cortex et l'hippocampe ont également été significativement réduits chez les souris GF, suggérant un rôle pour le microbiote dans le maintien des niveaux de sérotonine. L'altération des taux de sérotonine de l'hôte semble être médiée par la sécrétion de petites molécules (comme les AGCC ou acides biliaires secondaires) qui signalent aux CE de produire de la sérotonine via l'expression de tryptophane hydroxylase [88, 92].

Les rats qui ont reçu *Bifidobacterium infantis* pendant 14 jours avaient des concentrations accrues de tryptophane, un précurseur de la sérotonine, suggérant que les bactéries commensales ont la capacité d'influencer le métabolisme du tryptophane. Cet effet sur le métabolisme du tryptophane peut être médié par l'impact du microbiote sur l'expression de l'indoléamine-2,3-dioxygénase, une enzyme dans la voie physiologiquement dominante de la kynurénine de la dégradation du tryptophane. Il existe également des preuves que l'entrée du tryptophane intestinal dans la voie de la kynurénine d'origine immunologique peut jouer un rôle majeur dans la dérégulation de la sérotonine et aussi des conséquences physiologiques concomitantes [88, 92].

Les influences du LAB sur la formation d'amines biogéniques par des agents pathogènes d'origine alimentaire en utilisant des cultures simples et mixtes. Toutes les espèces LAB utilisées dans leur étude, y compris *L. lactis subsp. Cremoris*, *L. lactis subsp. Lactis*, *L. plantarum* et *S. thermophilus* a produit de la sérotonine dans une certaine mesure. La souche *E. Coli K-12* était capable de produire de la sérotonine à des concentrations nanomolaires en culture [92].

2.1.2.6.Acide gamma-aminobutyriques (GABA) :

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur majeur dans le cerveau qui régule de nombreux processus physiologiques et psychologiques. Les dysfonctionnements de la signalisation GABA ont été liés à l'anxiété et à la dépression, ainsi que dans la perturbation des fonctions du SNE, telles que la motilité intestinale, la vidange gastrique, la nociception et la sécrétion d'acide. Ils ont récemment démontré que des souches de *lactobacilles* et de *bifidobactéries* humaines issues de l'intestin produisent du GABA à partir de glutamate monosodique (MSG) en culture. Il a été suggéré que le GABA produit par voie microbienne pourrait avoir un effet sur l'axe intestin-cerveau.

La production de GABA par des bactéries commensales se produit via la même voie biosynthétique que dans le tissu neuronal impliquant la conversion du glutamate par l'action de l'enzyme glutamate décarboxylase (GAD) et du phosphate pyridoxal cofacteur de vitamine. On pense que la capacité de production de GABA détenue par certaines souches bactériennes protège l'organisme de l'environnement acide rencontré dans l'estomac, car sa synthèse implique l'échange de protons pour l'absorption du glutamate. De nombreuses études ont signalé la présence d'un gène GAD dans les bactéries lactiques, et compte tenu de l'intérêt accru pour les effets physiologiques associés au GABA, de nombreux produits alimentaires fermentés enrichis en GABA, utilisant des cultures. Les capacités de production de GABA ont été développées au cours des 10 dernières années. Les niveaux de GABA qui peuvent être atteints in vitro par des organismes probiotiques sont assez importants.

91 souches de lactobacilles et de bifidobactéries d'origine humaine ont été sélectionnées pour leur capacité à produire du GABA à partir de MSG, avec la *selection L. brevis* et *B. dentium* étant les producteurs de GABA les plus efficaces. *L. Brevis DPC6108* était la plus efficace des souches testées, et elle conservait la capacité de produire du GABA en présence d'autres bactéries dérivées de l'intestin (dans les fermentations fécales).

Au niveau d'expression des gènes, *Lactobacillus*, précisément *L.rhamnosus*, a modifié l'expression de l'ARNm des récepteurs GABA. Ces récepteurs sont impliqués dans l'anxiété et la dépression, et sont largement exprimés dans les régions cérébrales clés responsables du maintien d'une réponse neuronale normale.

Un certain nombre d'autres avantages potentiels du GABA pour la santé ont été décrits, notamment l'induction d'une hypotension, des effets diurétiques et des effets tranquillisants. En outre, le GABA a un rôle médié par les récepteurs dans un certain nombre de processus immunologiques (Régulation des cytokines libérées des cellules pro-inflammatoires) et neurophysiologiques intestinales (Sécrétion de neuropeptides par des fibres nerveuses extrinsèques intestinales [88, 92]).

2.1.3. Voies neuro-immunes pour la communication microbienne avec le SNC :

Des modifications de la composition des bactéries intestinales et des événements de signalisation dans l'intestin peuvent influencer la fonction cérébrale et le comportement à travers plusieurs mécanismes (Figure 18).

L'activation des réponses immunitaires innées après une exposition à des facteurs microbiens nécessite la reconnaissance des modèles moléculaires associés aux microbes (MAMP) via des récepteurs. La famille de récepteurs de reconnaissance de formes la plus bien caractérisée est celle des TLR, qui s'expriment non seulement sur les cellules immunitaires innées mais également sur les populations de cellules résidentes du SNC, y compris les neurones et les cellules gliales. Étant donné que des ligands TLR dérivés du MI peuvent être trouvés de manière systémique lors de troubles inflammatoires chroniques, ces produits peuvent être en mesure de déclencher directement des voies immunitaires innées affectant la fonction du SNC.

Bien que l'administration systémique de LPS entraîne une inflammation du SNC en activant l'expression de TLR4 des cellules résidentes du cerveau, le support expérimental des MAMP dérivés du microbiote qui déclenchent l'inflammation du SNC est limitée.

Cependant, une étude a démontré que les molécules sensibles au peptidoglycane (PGN) sont fortement exprimées dans le striatum en développement et ont une expression réduite dans le GF et les nouveau-nés traités aux antibiotiques. Les souris déficientes en protéine de reconnaissance de PGN 2 affichent une sociabilité accrue dans le test d'approche sociale à trois chambres, suggérant un rôle pour la reconnaissance de PGN dans le SNC dans le comportement social.

La colonisation bactérienne intestinale module le métabolome de l'hôte, qui influence la fonction du SNC. Les métabolites en circulation peuvent pénétrer dans le SNC et affecter directement la neuroactivité.

À l'inverse, des métabolites particuliers peuvent réguler la fonction des cellules immunitaires périphériques qui peuvent ensuite influencer la fonction cérébrale, potentiellement par le biais du réseau lymphatique cérébral récemment décrit [18].

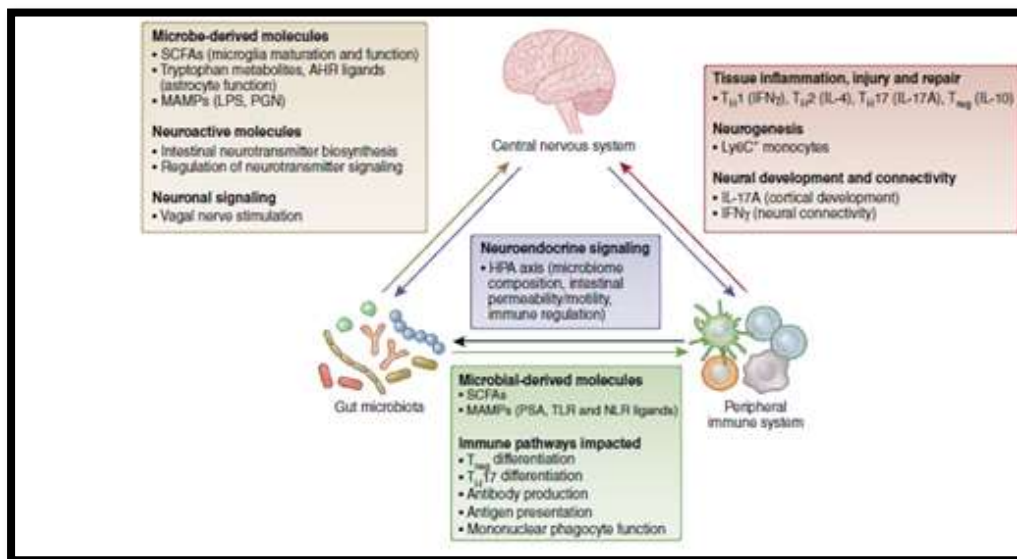


Figure 18 : Crosstalk entre le microbiote, le système immunitaire et le SNC [18]

Une voie par laquelle le MI peut affecter la fonction cérébrale consiste à moduler la biologie de l'immunité des cellules résidentes du cerveau, telles que la microglie et les astrocytes. L'absence de microbiote chez les souris sans germes ainsi que le traitement des souris colonisées conventionnellement avec des antibiotiques affectent profondément les proportions et la morphologie des cellules de la microglie dans diverses régions du cerveau.

Même lorsque les souris exemptes de germes sont colonisées avec un nombre limité d'espèces bactériennes, des anomalies liées à la microglie ont persisté, suggérant qu'un microbiote diversifié est nécessaire pour restaurer la réponse normale immunitaire innée du cerveau.

La supplémentation de souris sans germes en AGCC a entraîné une restauration de la morphologie de la microglie, de l'expression des gènes et de la fonction comparable à celle des souris colonisées conventionnellement, la présence d'AGCC produisant les bactéries et les

molécules fermentescibles peuvent faciliter la signalisation du microbiote-microglie. Les astrocytes, se sont les plus abondantes des cellules gliales du cerveau semblent également modulées par le microbiote. L'activation des récepteurs astrocytaires des hydrocarbures aryliques (AHR) est considérée comme un important mécanisme de médiation, avec des implications pour la neuroinflammation.

Les métabolites bactériens : Le tryptophane alimentaire tel que l'indole-3-aldéhyde et l'acide indole-3-propionique sont des ligands naturels des récepteurs AHR, et ont été trouvé pour réduire la neuroinflammation par la médiation d'IFN I dans les astrocytes dans un modèle animal d'inflammation cérébrale.

Les modifications de la composition du MI, y compris la présence et l'abondance d'espèces microbiennes spécifiques, entraînent l'activation des réponses des cellules pro et anti-inflammatoires, des cascades de signalisation des cellules T et des cellules B, contribuant ainsi à la libération de médiateurs inflammatoires qui déclenchent des changements dans l'inflammation du SNC ou induire des changements de comportement liés à des troubles neurodégénératifs, du développement et de l'humeur. Les effets du MI sur l'immunité périphérique et, par la suite, l'immunité centrale semblent être médiés par les produits bactériens ayant un impact sur les voies neuronales et neuroendocrines, tels que le NV et l'axe HPA [91].

2.1.4. Voie endocrinienne pour la communication microbienne avec le SNC :

Les cellules entéro-endocrines représentent moins de 1% des cellules épithéliales dans l'intestin; néanmoins, ils constituent le plus grand endocrinien organe du corps [90].

La production d'AGCC après fermentation d'hydrates de carbone non digestibles par le MI se traduit par l'activation des récepteurs couplés aux protéines G situés sur les cellules L entéroendocrines, qui, à leur tour, stimule la libération des peptides intestinaux GLP-1 et PYY. Ces hormones peuvent signaler au cerveau en entrant dans le sang, activer leurs récepteurs respectifs sur les afférences vagales ou traverser la BHE. GLP-1 et PYY ne sont pas seulement impliqués dans la sécrétion d'insuline mais ont été impliqués dans des effets d'ordre supérieur sur le cerveau. Par exemple, ces hormones sont impliquées dans la régulation de l'apprentissage,

de la mémoire et de la neuroplasticité hippocampique associée ainsi que les comportements dépressifs et anxiogènes [91] .

Les CEE contrôlent les fonctions digestives, en plus de ces voies de signalisation paracrine à afférences vagales et endocrines, les chercheurs ont récemment découvert un contact synaptique direct entre les CEE et les neurones intrinsèques et extrinsèques via des processus basaux (cytoplasmiques) de type axone.

Les CEE répondent à la présence et l'activité d'organismes microbiens intraluminaux par le biais de récepteurs de reconnaissance de formes (y compris les récepteurs de type TLR) [90].

Les changements biochimiques dans le cerveau peuvent également entraîner des changements dans la physiologie intestinale. L'une des principales voies par lesquelles cela se produit est l'axe HPA. Les hormones libérées par l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales influencent collectivement plusieurs systèmes d'organes pour permettre à l'hôte de s'adapter à l'environnement dans un état de stress physique ou psychologique [18].

Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien :

Les axes HPA et sympatho-surrénalien sont des systèmes primaires pour maintenir ou rétablir l'homéostasie lorsque l'organisme est confronté à divers facteurs de stress. Grâce à la libération de glucocorticoïdes du cortex surrénalien ont de profondes influences anti-inflammatoires sur les cellules immunitaires innées et adaptatives mais peuvent également stimuler les réponses pro-inflammatoires dans certaines conditions. Des anomalies comportementales induites par le stress peuvent survenir de manière dépendante du microbiote.

Les voies afférentes vagales se terminent dans le NTS puis projettent également avec une viscérotopie sur le noyau parabrachial pontique, l'amygdale et le locus coeruleus (principal noyau noradrénergique central impliqué dans le stress. Le NTS relaye également l'information viscérale via des neurones adrénergiques du groupe A2, sur le NPVH autour des neurones à corticotropin-releasing factor (CRF), principal neuromédiateur du stress pour activer finalement l'axe appelé pareillement axe corticotrope anti-inflammatoire. L'axe HPA fait partie du système limbique, un système complexe composé d'une interaction entre l'amygdale, l'hippocampe et l'hypothalamus, qui est activé par des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF) systémiques élevées, par la sécrétion du facteur de libération de la corticotropine (CRF). La sécrétion hypothalamique de CRF, à son tour, stimule la sécrétion de l'hormone

surrénocorticotrope (ACTH) de l'hypophyse qui, à son tour, conduit à la libération du cortisol des glandes surrénales. La libération de ce dernier influence en outre la production de cytokines à partir des cellules immunitaires [94]. De plus, l'hormone du stress, la corticostérone chez les rongeurs (cortisol chez l'homme) peut augmenter considérablement la perméabilité épithéliale intestinale et réduire la fonction de barrière, contribuant ainsi aux influences importantes sur la composition du MI [95].

Cet axe neuro-endocrinien-immunitaire a pour but d'assurer l'homéostasie de l'organisme et toute rupture de cet axe favorise une inflammation ou une infection [94].

L'axe HPA est soumis à une programmation par des événements de début de vie. Par exemple, à l'âge adulte, les nouveau-nés des animaux manipulés présentent des réponses HPA atténuées au stress par rapport aux animaux non manipulés. En revanche, les animaux adultes exposés à une privation maternelle répétée et prolongée en tant que nouveau-nés présentent une réponse HPA accrue au stress. Ces effets persistent à l'âge adulte, et l'hyperactivité des réponses HPA qui en résulte est associée à l'incidence de la neuropathologie liée à l'âge, comme les troubles de la mémoire [96].

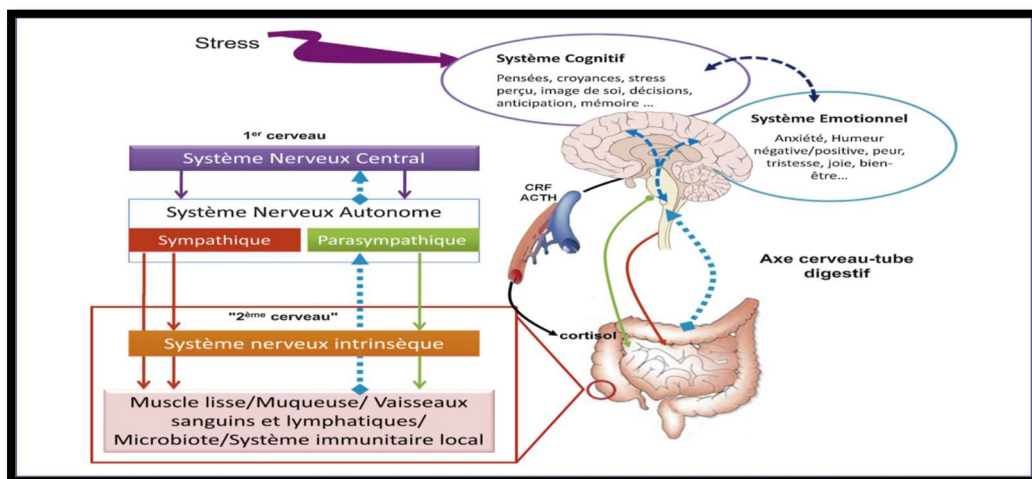


Figure 19 : Relations psycho-neuro-endocrines dans l'axe cerveau-tube digestif [17]

✚ Axe HPA et microbiote intestinal :

La plupart des recherches sur l'axe microbiote-intestin-cerveau ont ciblé l'influence de l'absence ou de la modulation du microbiote sur les réponses au stress, étant donné le rôle pivot de l'axe HPA dans une myriade de troubles neuropsychiatriques et gastro-intestinaux. Pour explorer

l'influence du MI sur la réponse au stress neuroendocrinien (l'activité et la réactivité de l'axe HPA), les chercheurs ont tenté de moduler la composition et la fonction du MI chez l'homme par les probiotiques ou prébiotiques. Des études probiotiques suggèrent que la consommation de *B. longum* a atténué le cortisol et les niveaux de stress, cependant, *L. rhamnosus JB1* n'a pas affecté les réponses au stress chez l'homme, même si il l'a fait chez les animaux. Dans une méta-analyse comprenant sept études, l'administration de probiotiques a considérablement amélioré les symptômes de dépression, d'anxiété et de stress perçu chez des participants en bonne santé [91].

**Chapitre III : Impact du
microbiote intestinal dans les
troubles du
neurodéveloppement, les
pathologies neurodégénératives
et les différentes perspectives.**

I- TROUBLES DU NEURODEVELOPPEMENT :

Les troubles neurodéveloppementaux constituent un groupe hétérogène de conditions caractérisées par des déficits développementaux du SNC qui se manifestent généralement de façon précoce. Le groupe de conditions neurodéveloppementales comprend des troubles très répandus tels que l'autisme, les troubles du spectre autistique(TSA), le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH) et la schizophrénie .Ces troubles, variant de phénotypes légers à sévères, entraînent des troubles de la vie personnelle, sociale, scolaire et / ou le fonctionnement professionnel.

La génétique ait été décrite comme jouant le rôle le plus important dans l'étiologie de la plupart des conditions neurodéveloppementales, les facteurs environnementaux sont également fortement soupçonnés de contribuer à leur développement [22] .

1. Trouble du spectre de l'autisme :

1.1. Généralités sur l'autisme :

1.1.1. Définition :

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble neurodéveloppemental impliquant des déficits de communication, de fonctionnement social et de comportement qui surviennent au cours de la petite enfance ou de la maternelle , ainsi que la présence d'intérêts restreints, de comportements stéréotypés et répétitifs [97, 98].

Les personnes atteintes de TSA peuvent également souffrir d'autres troubles psychiatriques et médicaux, notamment la déficience intellectuelle (DI), l'épilepsie, les difficultés de contrôle moteur, le TDAH, les tics, l'anxiété, les troubles du sommeil, la dépression ou les problèmes gastro-intestinaux.

Les causes de l'autisme restent largement inconnues, mais des études sur des jumeaux ont constamment montré une contribution génétique élevée aux TSA. Des études de génétique moléculaire ont identifié plus de 100 gènes à risque de TSA porteurs de mutations délétères rares et pénétrantes chez environ 10 à 25% des patients [98].

1.1.2. Signes et symptômes du trouble du spectre autistique

Selon le DSM-5 on note : Déficits persistants de communication sociale et d'interaction sociale dans de multiples contextes :

- Déficits de réciprocité socio-émotionnelle (par exemple, anomalie sociale approche et échec de la conversation normale ; ou partage réduit d'intérêts, d'émotions ou d'affection)
- Déficits dans les comportements de communication non verbaux (communication verbale et non verbale mal intégrée, anomalies du contact visuel et du langage corporel, ou déficits dans la compréhension et l'utilisation des gestes)
- Déficits dans le développement, le maintien et la compréhension des relations

Modèles de comportement, d'intérêts ou d'activités restreints et répétitifs :

- Mouvements moteurs répétitifs ou stéréotypés, l'utilisation d'objets, ou la parole.
- Insistance sur la similitude, le non-respect rigoureux des routines ou des schémas ritualisés de comportement verbal et non verbal (par exemple, détresse extrême à de petits changements, difficultés de transitions ou schémas de pensée rigides)
- Intérêts très restreints et fixes dont l'intensité ou la concentration sont anormales (Attachement fort ou préoccupation pour des objets inhabituels)
- Hyperréactivité ou hyporéactivité à l'entrée sensorielle, ou intérêts inhabituels dans les aspects sensoriels de l'environnement (indifférence apparente à la douleur ou à la température, ou réactions défavorables à des sons ou des textures spécifiques) [99].

1.1.3. Facteurs de risques environnementaux :

De nombreux facteurs de risque de TSA ont été suggérés. Un certain nombre de revues systématiques et de méta-analyses ont décrit les facteurs prénatals et périnatals, ainsi que facteurs diététiques et de style de vie maternels.

Les implications pratiques de la plupart des facteurs environnementaux pour les familles qui espèrent minimiser leur risque avec un enfant ultérieur (après avoir déjà eu un enfant avec TSA) se limitent jusqu'à présent à l'identification des anomalies génétiques probablement causales dans une minorité de cas.

L'âge avancé de la mère (≥ 40 ans) et l'âge du père (≥ 50 ans) ont été indépendamment associés au risque de TSA dans plusieurs études, tout comme les courts intervalles de grossesse (< 24 mois).

Des facteurs non spécifiques non optimaux pendant la grossesse, y compris les conditions métaboliques maternelles, la prise de poids et l'hypertension, ainsi que des facteurs plus spécifiques (tels que l'admission maternelle à l'hôpital en raison d'infections bactériennes ou virales ou des antécédents familiaux de maladies auto-immunes) ont également été associée à un risque légèrement accru de TSA et de retard de développement combinés. Plusieurs études ont examiné l'utilisation de médicaments maternels pendant la grossesse, l'exposition prénatale à l'acide valproïque a été associée à un risque accru de TSA.

La naissance prématurée (< 32 semaines), faible poids de naissance (< 1500 g), ont été indépendamment associé à un risque accru de TSA, même si ces facteurs sont causaux ou marqueurs de risque ne sont pas claires. Néanmoins, ces enfants devraient être surveillés pour le TSA au cours de l'enfance.

Les suppléments d'acide folique préconceptionnels ont été associés à une diminution du risque de TSA et de troubles généraux du développement, avec une interaction gène environnement significative [99].

1.1.4. Lien entre le microbiote intestinal et le trouble du spectre de l'autisme :

Comorbidités dans les troubles du spectre autistique :



Figure 20 : Pathologies concomitantes trouvées dans les troubles du spectre autistique [19]

(Le rouge montre les comorbidités liées à l'intestin trouvées dans le TSA, le violet montre les comorbidités liées au cerveau et l'orange les autres comorbidités)

1.1.4.1.Symptômes gastro-intestinaux :

Plusieurs comorbidités sont fréquemment signalées chez les enfants atteints de TSA. Les problèmes gastro-intestinaux sont souvent observés chez les personnes autistes.

Les enfants atteints de TSA ont été trouvés à environ six à huit fois plus susceptibles aux gaz fréquents / ballonnements, constipation et diarrhée par rapport aux enfants témoins. De plus, les symptômes gastro-intestinaux étaient également fortement corrélée à la gravité de l'autisme [19,100].

Les patients atteints de TSA avec des symptômes gastro-intestinaux se sont révélés avoir plus de problèmes d'anxiété et d'autres plaintes somatiques en plus d'une interaction sociale moindre par rapport aux patients TSA sans problèmes gastro-intestinaux. La constipation s'est avérée être le symptôme gastro-intestinal le plus courant observé chez les enfants autistes, il y a également un lien trouvé entre le comportement rigide-compulsif et la survenue de constipation. De plus, les problèmes gastro-intestinaux chez les enfants autistes ont provoqué des crises de colère, un comportement agressif et des troubles du sommeil, aggravant encore le comportement par rapport aux personnes autistes sans symptômes gastro-intestinaux ce qui pourraient être une expression d'inconfort abdominal.

Les enfants autistes montrent une altération du métabolisme et de l'absorption des disaccharides dans leur épithélium intestinal.

Les bactéries qui fermentent ces sucres de faible masse moléculaire profitent et concurrencent les bactéries dégradant les polysaccharides, entraînant une modification de la composition microbienne dans le tractus gastro-intestinal. Des quantités plus élevées de sucres dans le gros intestin pourrait conduire à une diarrhée osmotique ou ces sucres pourraient servir de substrats pour la production de gaz. La diarrhée et les ballonnements sont tous deux des symptômes gastro-intestinaux observés chez les patients atteints de TSA et sont connus pour être en corrélation avec la gravité du comportement autistique [19].

Certaines études ont démontré des expressions différentes des marqueurs de l'inflammation chez les enfants atteints de TSA, qui pointent à la corrélation entre l'inflammation et le

dysfonctionnement immunitaire chez les enfants TSA avec des comorbidités gastro-intestinales. En comparant les profils de transcriptome des biopsies intestinales de ces enfants atteints de TSA, de colite ulcéreuse (CU) et de maladie de Crohn (MC), un groupe de chercheurs a montré que le profil transcriptionnel des tissus iléaux et coliques chez les enfants atteints de TSA était similaire à celui des personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin ainsi une augmentation de la calprotectine fécale, de la lactoferrine, des IgA sécrétoires ou de l'élastase chez les patients atteints de TSA par rapport aux enfants typiques. Une étude récente a montré que les astrocytes dérivés des enfants atteints de TSA ont des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires que les neurones dérivés du contrôle, ce qui pourrait contribuer au développement altéré des neurones et des synapses chez les enfants atteints de TSA [101].

1.1.4.2. Augmentation de la perméabilité intestinale :

La perturbation de la barrière de l'épithélium intestinal, qui est physiologiquement impliquée dans le contrôle du transit des molécules du GIT par des jonctions serrées, peut entraîner une altération de la perméabilité intestinale. Le microbiote et ses métabolites sont cruciaux pour maintenir l'intégrité de la barrière épithéliale ; par conséquent, la dysbiose chez les patients atteints de TSA peut modifier la perméabilité intestinale. Cette condition, appelée «intestin qui fuit», peut permettre le passage de bactéries, des toxines telles que LPS et des métabolites qui activent la réponse immunitaire et induisent un état inflammatoire dans la circulation sanguine. Le système immunitaire activé libère des cytokines inflammatoires et les chimiokines, qui peuvent moduler le SNC et contribuer à la pathogenèse de l'autisme en influençant les premiers stades du développement du cerveau. L'augmentation des taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires : IL-1B, IL-6, IL-8, IL-12p40, TNF, et le TGFβ ainsi que les réponses immunitaires cellulaires hyperactives chez les enfants atteints de TSA ont été rapportés, et ces profils immunitaires inflammatoires peuvent être liés à la gravité des symptômes neurocomportementaux liés aux TSA. En outre, une augmentation de la perméabilité de l'intestin chez les enfants autistes a été démontrée par le test moyen lactulose / mannitol dans le sang après administration orale chez les patients et leurs proches au premier degré. Les enfants atteints de TSA ont également des taux plasmatiques plus élevés de la zonuline, une protéine modulant la perméabilité intestinale, et l'augmentation des niveaux de la zonuline semblent liés à la gravité des symptômes autistiques. En revanche, d'autres rapports

n'ont pas trouvé des différences de perméabilité intestinale chez les nourissons autistes, suggérant que la perturbation de la barrière intestinale peut ne pas être un marqueur de l'autisme dans tous les cas, mais seulement chez les enfants atteints de TSA et de problèmes gastro-intestinaux [101, 102].

1.1.4.3. Altérations dans le cerveau :

L'analyse du cerveau post mortem des patients autistes a révélé une altération de l'expression de certaines claudines (CLDN) dans la BHE du cortex et du cervelet. Des changements importants ont été observés dans l'expression des gènes de CLDN-5 et CLDN-12. Ces deux principaux constituants des jonctions serrées ont été surexprimés dans le cortex et le cervelet des enfants autistes par rapport aux témoins. CLDN-5 est une protéine importante dans les jonctions serrées pour l'adhésion cellulaire des cellules endothéliales dans le cerveau. Cependant, l'expression protéique de CLDN-12 était significativement réduite dans le cortex des enfants autistes même si le gène était surexprimé.

Une activation accrue des cellules microgliales et d'autres changements structuraux ont également été observés post-mortem dans le cerveau d'individus autistes.

Les microglies sont les cellules phagocytaires du SNC et jouent un rôle important non seulement dans la surveillance immunitaire du SNC, mais aussi dans la synaptogenèse et l'apoptose observées dans le développement normal du SNC. L'augmentation de l'activation des cellules microgliales suggère que le TSA est une pathologie causée ou au moins accompagnée d'une activation immunitaire dans le cerveau. L'inflammation dans le cerveau pourrait par la suite conduire à des synapses dysfonctionnelles.

Au cours de l'inflammation, le cerveau libère de l'arginine, vasopressine, un métabolite, qui est connu pour agir sur le comportement social et est un biomarqueur considéré pour les TSA. De plus, les cellules de Purkinje se trouvent en nombre réduit dans le cervelet des patients atteints de TSA. Les cellules de Purkinje produisent du GABA, ce qui les rend vulnérables à la neurotoxine tétanique produite par *Clostridia tetani*. Des quantités élevées de *Clostridia spp* sont signalées dans les TSA, expliquant la diminution des cellules de Purkinje dans le cervelet des personnes atteintes de TSA [19, 102].

1.1.4.4. Dysfonctionnement mitochondrial :

Un dysfonctionnement mitochondrial a été détecté chez dix enfants atteints de TSA comparant des échantillons de la muqueuse intestinale de rectum et de caecum à ceux de dix enfants atteints de la MC (représentant des enfants non autistes présentant des symptômes gastro-intestinaux) et dix enfants en bonne santé. Les enfants atteints de TSA ont montré une activité plus faible du complexe enzymatique de la chaîne de transport d'électrons IV et du citrate synthase dans des échantillons de muqueuses prélevés à la fois dans le rectum et le caecum. De plus, ils ont également montré des quantités plus élevées de complexe I dans la muqueuse du caecum. Les quantités de l'enzyme appartenant aux complexes III, IV et V n'ont augmenté que de manière significative dans le caecum. D'autant plus que le rectum agit comme un passage de transition, tandis que le caecum habite de nombreuses espèces de bactéries. L'expression altérée de ces enzymes, qui sont toutes impliquées dans la production d'énergie, conduit à un dysfonctionnement mitochondrial. Ce dernier perturbe le fonctionnement normal des entérocytes et provoque une dysmotilité intestinale et une sensibilité plus élevée au stress oxydatif. Le stress entraîne des protéines et des lipides endommagés dans la cellule et, par conséquent, une diminution de la fonction des entérocytes. Les métabolites bactériens peuvent affecter la fonction mitochondriale dans le caecum.

De plus, la dysmotilité intestinale causée par un dysfonctionnement mitochondrial expliquerait la constipation observée chez les personnes autistes. Fait intéressant, des problèmes gastro-intestinaux similaires à ceux des enfants autistes ont également été notés chez les enfants atteints de dysfonctionnement mitochondriale, suggérant à nouveau un lien entre la dysfonction mitochondriale, les problèmes gastro-intestinaux et le microbiote chez les personnes atteintes de TSA [19].

1.2. Dysbiose dans les troubles du spectre autistique :

Un régime maternel riche en graisses pendant la grossesse altère le microbiote chez les nouveau-nés et pourrait être associé à un TSA chez l'homme. L'allaitement est associé à un risque plus faible de TSA s'il se poursuit pendant 6 mois.

Une microflore accrue et une diversité microbienne réduite caractérisent le MI des TSA ; cette combinaison de facteurs peut conduire à la prolifération de bactéries nocives contribuant à la gravité des symptômes autistiques.

En pyroséquençant le microbiome intestinal à partir d'échantillons fécaux, des niveaux inférieurs de phylum *Firmicutes* avec une abondance relativement plus élevée de *Bacteroidetes* ont été rapportés. Les *bactéroïdes* produisent les AGCC, et leurs métabolites, en particulier l'acide propionique, peuvent influencer le SNC et le comportement autistique en modulant l'axe intestin-cerveau.

De Angelis et ses collègues ont démontré que l'abondance de *Firmicutes* est plus faible dans les échantillons fécaux d'enfants autistes que dans les échantillons fécaux d'enfants sains. Diminution des niveaux du genre *Bifidobacterium*, qui pourrait avoir un rôle protecteur dans l'autisme grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, ont également été signalés, ainsi que des niveaux réduits de *Prevotella*, *Coprococcus* et *Veillonellaceae*, responsables de la digestion et de la fermentation des glucides.

Les bactéries significativement élevées chez les enfants autistes étaient *Akkermansia muciniphila*, *Anaerofilum*, *Barnesiella intestinihominis*, *Clostridium spp*, *Dorea spp*, la famille *Enterobacteriaceae*, *Faecalibacterium spp* (en particulier *Faecalibacterium prausnitzii*), *Roseburia spp*, *Parasutteris Preppement*, *Parasutteris Preppement*, *E.coli* a été significativement diminuée chez les enfants autistes. Les autres espèces plus représentées étaient *Aeromonas*, *Odirobacter splanchnicus*, *Parabacteroides*, *Porphyromonas*, *Pseudomonas* et *Turicibacter sanguinis*.

Le *desulfovibrio*, un bacille anaérobie résistant aux antibiotiques courants tels que les céphalosporines, est plus fréquent chez les personnes atteintes de TSA.

Les enfants autistes avaient beaucoup plus d'infections d'oreille et ont reçu de plus grandes quantités d'antibiotiques que les enfants témoins, ce qui peut conduire à une prolifération d'espèces de *Desulfovibrio* qui produisent des facteurs virulents importants (LPS) impliqués dans la pathogenèse des comportements sociaux autistiques.

Des biopsies duodénales prélevées sur des patients atteints de TSA présentant des problèmes gastro-intestinaux ont révélé une augmentation du niveau du genre *Sutterella*, qui est associée au métabolisme muqueux. Une occurrence plus élevée de *Clostridium spp* dans l'intestin a été associée à la gravité de la maladie en utilisant le score d'évaluation de l'autisme chez l'enfant (score CAR).

Décompte significativement plus élevé de la bactérie *Clostridium perfringens* a été trouvé dans des échantillons fécaux de trente-trois enfants autistes par rapport à treize témoins. En particulier, le *spp Clostridium perfringens* produisant le gène de la toxine bêta 2 a été significativement élevé chez les enfants autistes.

Un examen a suggéré qu'une infection tétanique subaiguë par *Clostridium spp* pourrait être la cause de certains cas de TSA. L'infection par l'agent pathogène *Clostridium tetani* ne se produit que dans les voies digestives dysbiotiques, car il s'agit d'un agent pathogène opportuniste. Il peut rester inactif pendant plusieurs mois jusqu'à ce que des conditions favorables permettent sa croissance.

Clostridium tetani produit la neurotoxine tétanique, qui traverse la barrière intestinale. La neurotoxine tétanique est ensuite transportée via le NV vers le noyau solitaire et ensuite vers l'ensemble du SNC. Elle inhibe la libération de vésicules synaptiques contenant des neurotransmetteurs en clivant de manière irréversible la synaptobrevine, une protéine associée à la membrane, qui est importante pour la stabilité des vésicules.

Les synapses avec la synaptobrevine clivée dégénérée et l'activité synaptique inférieure sont en corrélation avec une diminution du comportement social trouvé dans le TSA. La neurotoxine tétanique cible les neurones inhibiteurs libérant du GABA ou de la glycine.

La levure *Candida* semble également jouer un rôle chez les enfants autistes. Strati et al. trouvé des quantités significativement élevées des genres bactériens *Collinsella*, *Corynebacterium*, *Dorea* et *Lactobacillus* dans les excréments de quarante enfants autistes par rapport aux enfants en bonne santé. Des niveaux réduits d'*Alistipes*, *Bilophila*, *Dialister*, *Parabacteroides* et *Veillonella* ont également été trouvés chez les enfants autistes. De plus, les auteurs ont constaté que la levure *Candida* était présente à des taux accrus chez les enfants autistes. La constipation pourrait être associée à des niveaux plus élevés d'*Escherichia*, *Shigella* et *Clostridium cluster XVIII* et à des niveaux inférieurs de *Gemmiger* et *Ruminococcus*. *Lactobacillus spp* stimule le système immunitaire à produire de l'IL-22. L'IL-17 et l'IL-22 ont inhibé la prolifération de *Candida spp*. Cependant, dans la population autistique, la diversité modifiée de la communauté microbienne a favorisé la croissance de *Candida spp*. Une fois établie dans l'intestin, a empêché la recolonisation des microbes commensaux. Plusieurs études ont trouvé une abondance

notablement plus élevée de *Candida* spp, en particulier de *Candida albicans* dans les échantillons fécaux d'enfants autistes par rapport à leurs homologues sains.

Cependant, dans un environnement dysbiotique comme fréquemment observé dans la population autiste, la levure prolifère et produit de l'ammoniac et des toxines, qui augmenteraient le comportement autistique.

Candida spp provoque également une malabsorption des minéraux et des glucides jouant potentiellement un rôle dans la physiopathologie des TSA.

Une autre étude simulée a analysé le microbiome codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme du glutamate et a constaté que ces enzymes étaient sous-représentées dans le microbiome autistique par rapport aux saines. Le glutamate est un constituant de l'important peptide glutathion, qui est un antioxydant et réduit donc le stress oxydatif.

Cetacide aminé est également un neurotransmetteur excitateur. Un déséquilibre dans le SNC entre l'excitation et l'inhibition a été postulé pour contribuer aux TSA.

La détection de la composition microbienne altérée est particulièrement importante pour comprendre comment les métabolites microbiens peuvent moduler les fonctions intestinales et neuronales. De futures études sont nécessaires pour établir une éventuelle causalité [19, 101].

1.3. Perturbations possibles du microbiote-intestin-cerveau contributeur aux TSA et métabolites bactériens :

Comme nous l'avons vu, il est connu que certaines bactéries sont capables de produire différents neurotransmetteurs et neuromodulateurs spécifiques. Les neurotransmetteurs sécrétés par les bactéries intestinales peuvent inciter les cellules à libérer des molécules qui peuvent moduler la signalisation neurale dans le SNE et contrôler ensuite la fonction du cerveau et le comportement, à travers l'axe microbiome-intestin-cerveau. Écarts importants dans les métabolites bactériens présents dans les fèces et l'urine des enfants atteints de TSA ont été observés. Deux voies possibles nous supposons qu'ils peuvent être principalement impliqués et sont examinés ci-dessous [100, 103].

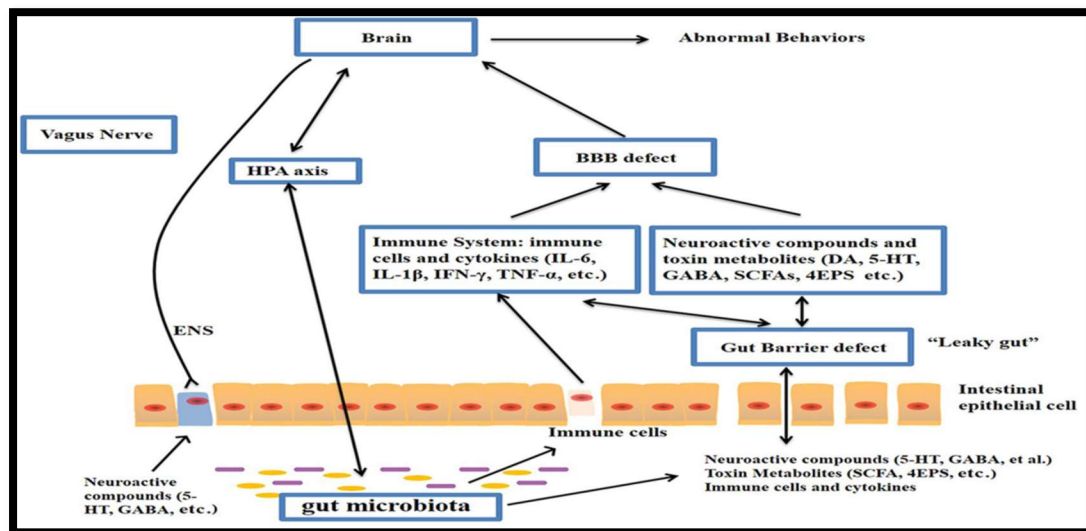


Figure 21 : Relation potentielle entre le microbiote intestinal et l'autisme [20]

1.3.1. Acides gras à chaîne courte (AGCC) :

Les bactéries intestinales produisent des toxines, des métabolites et des co-métabolites qui peuvent traverser l'intestin et les BHE, influençant ainsi le cerveau, le comportement et l'intestin. En raison de l'efficacité technique de mesure de la métabolomique, il a été possible d'identifier des altérations dans divers métabolites dans les TSA par l'analyse d'échantillons urinaires, sériques et fécaux. Les enfants atteints par TSA ont une teneur élevée en matières fécales et urinaires du taux de p-crésol et de son co-métabolite p-crésyl sulfate, qui sont des composés phénoliques produits par des bactéries telles que *C.difficile* et *Bifidobacterium*. Une exposition précoce au p-crésol peut contribuer à la gravité des symptômes comportementaux et des troubles cognitifs chez les enfants TSA, ainsi que des infections intestinales et des troubles gastro-intestinaux. Des taux élevés d'AGCC ont également été signalés dans les selles des enfants atteints de TSA. Selon De Angelis et ses collègues, les enfants atteints de TSA avaient des niveaux plus élevés d'acide propionique et l'acide acétique, mais des niveaux inférieurs d'acide butyrique [101].

Cependant, il a également été démontré que l'accumulation d'AGCC, et en particulier le propionate, a de vastes effets sur la physiologie du SN, et il serait impliqué dans la pathogenèse des TSA [20,103].

Une étude de Wang et al, ont détecté des concentrations plus élevées d'AGCC totaux et d'ammoniac dans les matières fécales des enfants atteints d'autisme par rapport aux témoins. L'acide propionique est principalement produit par *Clostridia*, *Bacteroidetes* et *Desulfovibrio*, peut traverser la BHE et induire des comportements de type TSA. Comme le montrent Thomas et al, l'administration intracérébroventriculaire de doses élevées d'acide propionique provoque certains comportements type TSA chez la souris, et l'administration intraventriculaire d'acide propionique à des rats entraîne une hyperactivité, des comportements répétitifs et des mouvements moteurs anormaux, similaires aux changements comportementaux et électrographiques détectés chez les humains atteints de TSA. L'acide propionique entraîne une altération du comportement social des rats, probablement en modifiant certains neurotransmetteurs, tels que la dopamine et la sérotonine.

Les AA libres dérivé de l'hydrolyse des protéines et des peptides, s'est également révélé associé à un TSA [20]. La glycine, sérine, thréonine, alanine, histidine et glutamyl ; ainsi que de faibles niveaux d'antioxydants, ont été observés chez les enfants atteints de TSA utilisant la métabolomique dans échantillons urinaires. [20, 101] .

Cela montre qu' il existe une influence bidirectionnelle entre le microbiote et l'alimentation, à travers la production de métabolites, qui peuvent être caractérisés par la métabolomique et peuvent aider à délimiter de nouvelles stratégies thérapeutiques chez les patients autiste [103].

1.3.2. Rôle émergent de la sérotonine dans l'axe des troubles du spectre autistique intestin-cerveau :

Dans les modèles des animaux, les souris sans germe présentent des niveaux plus élevés de monoamines (noradrénaline, dopamine, sérotonine) et des niveaux plus faibles de BDNF et de comportements anxieux que les souris conventionnelles. Une étude récente intéressante montre le rôle du neurotransmetteur sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) comme un lien pour l'axe intestin-cerveau dans les TSA. Des niveaux élevés de 5 HT peuvent être causés par une hypersécrétion gastro-intestinale de 5 HT, produite par les cellules entérochromaffines dans l'intestin .Cependant, une hyposérotonémie et une synthèse plus faible de 5HT dans le cerveau chez les enfants atteints de TSA ont été rapportées.

On a observé que certaines espèces bactériennes connues pour influencer le métabolisme de la 5-HT (*Clostridium spp*, *Lactobacillus spp*) augmentaient dans les échantillons de selles d'enfants TSA.

Chez les patients atteints de TSA, une altération de la fonction et du métabolisme des neurotransmetteurs, tels que la 5-HT et les catécholamines, et un dysfonctionnement du système sérotoninergique auraient contribué à la symptomatologie. Le 5-HT est élevé dans le sang total et les plaquettes chez environ 30% des enfants atteints de TSA, ce qui en fait un candidat potentiel comme biomarqueur pour le TSA .Fait intéressant, l'administration de *Bacteroides fragilis* a normalisé les taux plasmatiques de 5-HT dans un modèle animal de TSA.

Ces données indiquent que le MI pourrait être impliqué dans une production plus élevée de 5-HT, identifiant ainsi le 5-HT comme une voie potentielle par laquelle le MI et le cerveau communiquent dans le TSA. Dans le TSA, une perméabilité intestinale anormale pourrait permettre à la 5-HT de se déplacer dans la circulation systémique, conduisant à des niveaux élevés de 5-HT dans le sang. L'augmentation de la production de 5-HT de certaines espèces du MI dans les TSA pourraient épuiser la disponibilité périphérique en tryptophane. Cela correspond aux données montrant une diminution de la capacité de synthèse de 5-HT chez les enfants atteints de TSA ainsi qu'aux rapports montrant une aggravation des comportements répétitifs chez les personnes atteintes de TSA après épuisement en tryptophane.

Enfin, des niveaux plus élevés de 5-HT chez les enfants atteints de TSA peuvent être liés à l'inflammation intestinale et jouer un rôle important dans les réponses inflammatoires intestinales, il existe donc un lien entre la production de sérotonine entérique et la dysbiose.

Le tryptophane est un précurseur pour un certain nombre de métabolites, notamment la kynurénine et la sérotonine. Par conséquent, moins de tryptophane est disponible pour la synthèse de la sérotonine dans le cerveau, ce qui peut expliquer l'humeur et les troubles cognitifs associés aux TSA car une réduction du tryptophane dans l'alimentation semble aggraver le comportement autistique chez les adultes. La dysbiose peut affecter directement la disponibilité du tryptophane pour l'hôte en diminuant le nombre d'acides aminés absorbés par l'alimentation. Cependant, les preuves cliniques d'un lien entre l'hypersérotonémie et les comportements autistiques ne sont toujours pas cohérentes. Ni l'ajout de tryptophane dans l'alimentation ni les ISRS chez les enfants atteints de TSA se sont révélés être des traitements efficaces [101, 103].

2. Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH)

2.1. Définition :

Le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) est un trouble neuropsychiatrique du comportement neurocognitif fréquent qui touche 3 à 7% des enfants, persistant fréquemment à l'âge adulte. Actuellement, le TDAH a une prévalence de 8 à 12% dans le monde.

Les principaux symptômes du TDAH comprennent une incapacité persistante à maintenir l'attention, un déficit d'inhibition, un comportement hyperactif et impulsivité, associées à une altération de la transmission dopaminergique et noradrénergique.

Le TDAH est un problème majeur de santé publique car il affecte plusieurs aspects de la vie des sujets touchés, aussi bien dans l'enfance et l'âge adulte. De plus, le TDAH est fréquemment associé à d'autres troubles psychiatriques, tels que le trouble oppositionnel avec provocation, le trouble des conduites, la dépression et l'anxiété. Le TDAH peut également entraîner des réponses accrues à divers facteurs de stress mentaux et sociaux et un risque accru de stress chronique dans la vie quotidienne.

De plus, les sujets affectés sont plus à risque de toxicomanie et de comportement criminel. Par conséquent, ce trouble représente un lourd fardeau (financier) pour les patients, ainsi que pour leur famille et la société [104,105].

2.2. Etiologie du TDAH

2.2.1. Facteurs environnementaux et le risque de développer un TDAH :

Le TDAH est considéré comme un trouble hétérogène, complexe et multifactoriel, influencé par des facteurs génétiques et environnementaux. Cependant, la physiopathologie exacte de ce trouble reste incertaine. De plus, les facteurs impliqués dans la causalité du TDAH sont interchangeableables et aucun facteur individuel n'est ni nécessaire ni suffisant pour déclencher le TDAH.

Récemment, il a été suggéré que le risque de développer un TDAH soit associé à de nombreux facteurs de risque périnataux, notamment le mode d'accouchement, l'âge gestationnel, le type d'alimentation (allaitement et préparation), la santé maternelle et les facteurs de stress au début

de la vie soutenant l'idée que le TDAH est un trouble multifactoriel déclenché par certains facteurs environnementaux tels que le MI, entre autres chez les individus génétiquement sensibles. Ces facteurs environnementaux associés au risque de développer un TDAH sont également connus pour influencer la composition précoce du MI. La période périnatale est une période clé dans l'établissement du microbiote initial du nourrisson et il a été considéré comme une fenêtre d'opportunité pour influencer le développement du cerveau via la modulation du MI [22,104, 105].

2.2.2. Mode d'accouchement et l'âge gestationnel :

Le mode d'accouchement a une forte influence sur la mise en forme de la composition initiale du MI. La césarienne (CS) est en corrélation avec une diminution de la diversité du MI et des retards de colonisation des *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. L'accouchement par CS par rapport à l'accouchement par voie vaginale a été lié au risque de développer de nombreuses maladies, y compris des troubles neurodéveloppementaux, bien que des facteurs de confusion puissent jouer un rôle dans cette association.

Les nouveau-nés prématurés, qui ont été décrits comme présentant un risque plus élevé de développer un TDAH et présentant des symptômes de TDAH significativement plus sévères, ils semblent manquer de deux des principaux genres de bactériens présents chez les nourrissons nés en bonne santé, *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Une naissance prématurée augmente également le risque d'infection qui est associée à un risque accru de déficience neurodéveloppementale. De plus, l'utilisation d'antibiotiques favorise un microbiote moins diversifié [22].

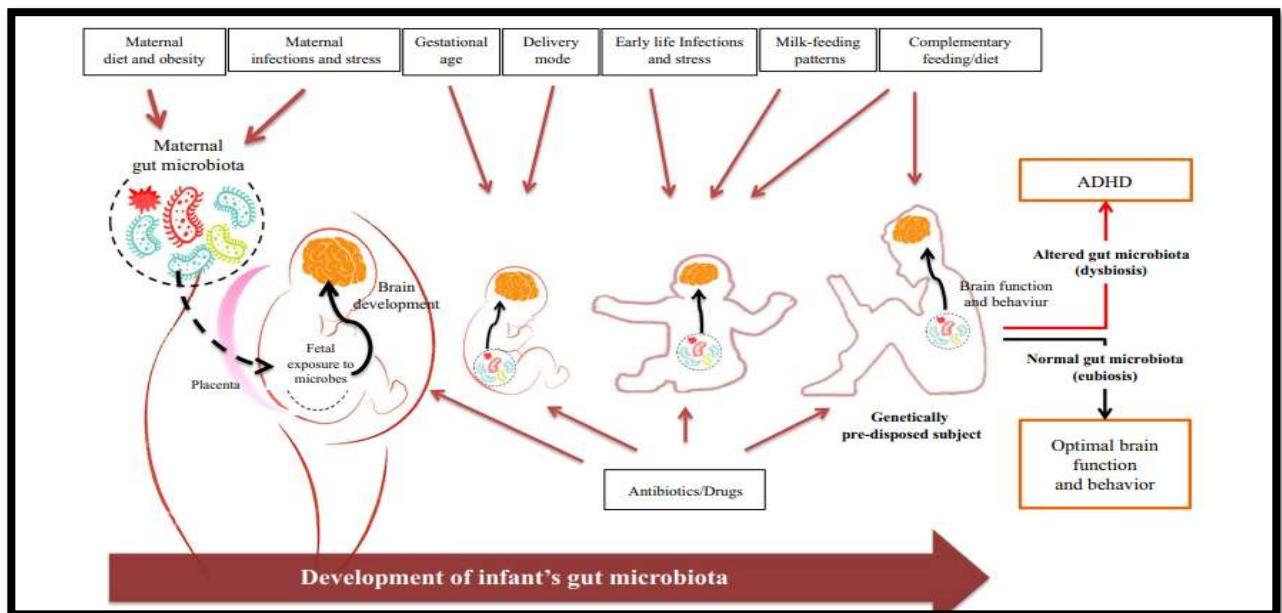


Figure 22 : Facteurs environnementaux influant le développement du microbiote intestinal pendant l'enfance [22]

2.2.3.Santé maternelle et les facteurs de stress au début de la vie :

Le stress périnatal peut provoquer des troubles du système endocrinien et du système immunitaire impliqué dans l'activité de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale, associée à la principale hormone de stress, le cortisol.

Le stress maternel pendant la grossesse est associé à une incidence accrue de troubles neurodéveloppementaux, y compris le TDAH.

De plus, les enfants atteints de TDAH dont les mères étaient exposées à un stress modéré et sévère pendant la grossesse développent des symptômes plus graves que les enfants atteints de TDAH dont les mères n'étaient pas exposées au stress prénatal.

Le stress chronique pendant la grossesse modifie l'immunité vaginale de l'hôte et la composition du microbiote résident, ce qui pourrait avoir un impact sur l'assemblage microbien de l'intestin néonatal, avec des conséquences importantes sur le développement de la progéniture et le risque de la maladie.

La séparation maternelle, un facteur de stress au début de la vie qui se traduit par des altérations hypothalamiques-hypophyse-surrénales à long terme, ont démontré avoir des effets à long

terme sur la composition et le comportement du microbiome dans des modèles animaux. Il a été émis l'hypothèse que des facteurs non génétiques, tels que les premières expériences de vie, peuvent interagir avec une prédisposition génétique, conduisant au développement du TDAH. Les glucocorticoïdes, le produit final de l'activation de l'axe HPA, sont nécessaires au développement normal du cerveau. Le développement approprié de l'axe HPA est essentiel au fonctionnement équilibré de l'axe intestin-cerveau. La dysrégulation HPA a été reconnue comme une caractéristique des troubles inflammatoires et psychiatriques. Une méta-analyse d'études cas-témoins a révélé des niveaux de cortisol significativement plus bas chez les enfants souffrant de TDAH indiquant une dérégulation de l'axe HPA dans le trouble. Chez le rat spontanément hypertendu, un modèle animal du TDAH, la séparation maternelle a induit une activation excessive de la réponse au stress médiée par l'HPA et affecte également la fonction du transporteur de dopamine et la libération de norépinéphrine dans l'hippocampe.

Une étude préclinique évaluant l'effet de l'infection maternelle sur la santé mentale de la progéniture a déterminé que l'activation immunitaire maternelle pouvait conduire à une perturbation du MI ainsi qu'à un dysfonctionnement de la barrière intestinale et à des altérations comportementales chez la progéniture. L'intégrité du système immunitaire adaptatif, et en particulier les réponses des lymphocytes T, s'est avérée cruciale pour l'apprentissage normal et la mémoire chez la souris.

Différentes études ont suggéré que l'indice de masse corporelle maternelle (IMC) et l'obésité avant et pendant la grossesse sont liés au risque de développer un TDAH. Ils ont trouvé une association significative entre l'obésité avant la grossesse et un score élevé de symptômes du TDAH et elle a un impact sur la programmation comportementale de la progéniture, ce qui entraîne des troubles du comportement social et de l'hyperactivité, une anxiété accrue, des comportements dépressifs et un développement cognitif réduit chez la progéniture alors que la prise de poids gestationnel n'était pas lié au TDAH [22, 104].

2.2.4. Facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques jouent un rôle dominant dans l'étiologie du TDAH, comme l'illustrent les études explorant la transmission familiale du TDAH, qui indiquent que l'héritabilité du TDAH est d'environ 75%.

L'architecture génétique du TDAH est complexe, avec plusieurs variantes génétiques différentes contribuant au trouble. Étant donné la nature multifactorielle et polygénique du TDAH, la recherche génétique s'est principalement concentrée sur les variantes communes par le biais d'études d'association de gènes candidats basées sur des hypothèses et d'études d'association à l'échelle du génome (GWAS). Les études de gènes candidats du TDAH se sont principalement concentrées sur les gènes liés aux systèmes de neurotransmission, tels que le transporteur de dopamine (DAT1), les récepteurs de dopamine (DRD4 et 5), le transporteur de sérotonine (5HTT) et le récepteur de sérotonine (5HT1B), et les gènes de développement neuronal tels que SNAP25. Cependant, en raison de la nature hétérogène du TDAH et des différences méthodologiques entre les études, les résultats ont souvent été peu concluants et difficiles à reproduire [21, 104].

2.3. Axe intestin cerveau et TDAH :

L'axe intestin-cerveau est une voie de communication bidirectionnelle bien connue entre l'intestin et le cerveau. L'un des principaux modificateurs de l'axe intestin-cerveau est le MI.

Pour le TDAH, plusieurs études ont identifié des différences dans la composition du microbiote entre individus atteints de TDAH et de témoins sains. Une augmentation du genre *Bifidobacterium* a été observée chez les personnes atteintes de TDAH, associée à un potentiel de biosynthèse prédit significativement accru du précurseur de la dopamine phénylalanine. De plus, les interventions diététiques dans le TDAH peuvent être bénéfiques dans des sous-groupes d'enfants atteints de TDAH.

Dans la présente étude, nous avons cherché à étudier l'impact du microbiote humain d'individus atteints de TDAH sur la fonction cérébrale, la structure et le comportement chez la souris.

Nous avons émis l'hypothèse que le MI des personnes atteintes de TDAH, lorsqu'il serait transplanté chez la souris, modifierait la structure et / ou la fonction cérébrale et influencerait le comportement.

Nous montrons ainsi que la souris TDAH avait une intégrité structurelle altérée des deux : la matière blanche et grise, et une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le cortex visuel droit et le cortex moteur droit.

Pour tester cette hypothèse, nous avons colonisé de jeunes souris sans germes avec un microbiote prélevé sur des individus mâles atteints de TDAH (désormais appelé «souris TDHA») et du microbiote provenant de témoins sains en fonction de l'âge («souris control»). Nous avons ensuite effectué une imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) structurelle à l'état de repos et analysé différents aspects du comportement chez les souris colonisées par le microbiote.

Dans la présente étude, nous avons examiné s'il y avait des différences structurelles cérébrales chez les souris TDAH par rapport aux souris contrôles en utilisant l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI). L'une des régions cérébrales sélectionnées était l'hippocampe. L'hippocampe est très sensible au vieillissement, aux expériences de vie telles que le stress et aux facteurs environnementaux comme la malnutrition et la composition microbienne altérée. L'hippocampe est important pour l'apprentissage et la mémoire, la régulation de l'humeur et la plasticité neuronale. Il n'est donc pas surprenant que la fonction hippocampique altérée a été impliquée dans de nombreux troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques, y compris les TSA, le TDAH et le TDM.

Nous avons utilisé divers tests comportementaux pour étudier divers aspects du comportement de la souris susceptibles d'être influencés par le microbiote d'individus atteints de TDAH. L'OFT (Test en plein champ) a été l'un des tests effectués par les souris. Dans ce test, nous avons observé que la souris TDAH montrait plus d'anxiété que la souris control, en mesurant le temps passé dans les coins du champ. Bien que ce comportement ne soit pas spécifique au TDAH, de nombreux troubles psychiatriques, dont le TDAH, le TDM et le TSA, sont très comorbides et anxieux.

Un comportement altéré lié à l'anxiété est souvent constaté après des manipulations du microbiote, et ce comportement peut également être causé par une transplantation fécale. Cela suggère que les composants du MI sont capables de réguler l'anxiété. Nous n'avons trouvé aucune différence dans l'activité motrice entre les groupes dans l'OFT ou dans l'activité de la cage à domicile pendant la phase active et inactive des souris. De plus, aucun effet apparent n'a été observé dans le test de l'enfouissement du marbre MBT évaluant la compulsivité / impulsivité ni dans la mémoire évaluant la tâche reconnaissance de nouveaux objets NOR.

Des études antérieures ont examiné et découvert certaines différences dans la composition du microbiote entre les individus atteints de TDAH et les témoins, bien que la transplantation du microbiote des individus atteints de TDAH chez la souris soit nouvelle. La composition microbienne globale, après transplantation, a révélé une nette séparation (diversité bêta) entre le microbiote des souris contrôle et des souris TDAH. Nous n'avons cependant observé aucune différence significative dans les indices de diversité alpha.

En outre, dans la composition microbienne mondiale, nous avons trouvé une différence dans la composition de la communauté microbienne, avec 31 genres montrant une abondance relative différente entre les groupes d'animaux.

L'un des genres que nous avons trouvés différer entre nos groupes était *Lachnoclostridium*. L'abondance relative de *Lachnoclostridium* a également été trouvée diminuée chez les enfants atteints de TSA et chez les patients atteints de TDAH par rapport aux témoins. En remontant au niveau du phylum, les genres différentiellement abondants dans notre étude appartenaient principalement (24 sur 31) aux phylums *Firmicutes* et aux familles *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae*, qui ont été associées au stress et au comportement d'évitement social. Les dix genres de la famille des *Lachnospiraceae* étaient plus abondants chez les souris TDAH que chez les souris témoins. Des genres de la famille des *Lachnospiraceae* ont été associés à des réponses immunitaires et sont capables de contrôler les lymphocytes T régulateurs.

Des changements dans l'abondance relative de la famille des *Ruminococcaceae* ont été observés dans plusieurs maladies psychiatriques et neurodéveloppementales dont le TDAH. Ces résultats montrent que trois genres, *Anaerostipes*, *Roseburia* (tous deux de la famille des *Lachnospiraceae*) et *Ruminococcaceae* UGC-004 (famille des *Ruminococcaceae*), étaient positivement corrélés avec les niveaux d'anxiété, tandis que *Eubacterium* semble être négativement corrélé à la sévérité de l'anxiété et positivement avec la réduction de l'anxiété. Il est important de noter que ces genres se sont également avérés abondants chez les personnes atteintes de TDAH, par rapport aux témoins [106].

2.4. Mécanismes et voies de communication axe-intestin-cerveau dans le TDAH :

Les voies intestin-cerveau impliquées dans le TDAH. Il représente 3 voies et les principaux mécanismes par lesquels le MI peut influencer le cerveau et le comportement. La communication via le nerf vague, la voie (neuro) métabolique et la voie immunitaire. Chacune de ces routes est discutée plus en détail par la suite.

2.4.1. Rôle du nerf vague dans les troubles du déficit d'attention /hyperactivité (TDAH) :

Il n'est pas encore clair si la dérégulation du NV est directement impliquée dans la physiopathologie du TDAH. Cependant, plusieurs déficits observés dans le TDAH peuvent être modulés par le NV. Premièrement, il a été démontré qu'un circuit neuronal intestin-cerveau établit les neurones vagues comme une composante essentielle de la voie neuronale de récompense, qui utilise la signalisation de la dopamine et qui est altérée chez les patients atteints de TDAH.

Koenig et ses collègues ont fourni des preuves d'altérations de l'activité vagale à long terme et nocturne chez les enfants avec TDAH, qui pourrait résulter de troubles du sommeil au rythme circadien. Plus récemment, Sandgren et Bummer, ont rapporté que l'activité du NV est élevée chez les patients atteints de TDAH. Ils fournissent des preuves cliniques indiquant que l'excitation périphérique et l'amplification des informations sensorielles entrantes affectent l'attention et la distractibilité chez les patients atteints de TDAH à un niveau de traitement inférieur (c.-à-d. Au locus coeruleus). Le mode tonus locus coeruleus facilite les interactions avec de nombreux stimuli plutôt que de se concentrer uniquement sur un sous-ensemble, cela pourrait produire une incapacité à concentrer l'attention. Enfin, des travaux antérieurs ont montré un rôle du NV dans l'apprentissage et le fonctionnement de la mémoire dans lequel un rôle physiologique pour la signalisation sensorielle vagale de l'intestin a été établi. Cependant, le rôle du NV sur l'apprentissage et la mémoire n'est pas concluant et il semble qu'il dépend des conditions de la tâche, ce qui indique que la contribution relative de la signalisation afférente vagale est plus évidente dans les conditions qui nécessitent que les sujets adaptent leurs stratégies cognitives pour faire face à des changements nouveaux et inattendus dans

l'environnement, quelque chose qui semble également affecté chez les patients atteints de TDAH [21].

2.4.2. Rôle des (neuro) métabolites dans l'axe intestin-cerveau et le TDAH :

Les neurotransmetteurs ciblés par les médicaments pour le TDAH (dopamine, sérotonine, noradrénaline et GABA), leurs précurseurs et d'autres métabolites sont comme des facteurs impliqués dans la pathogenèse du TDAH et sont liés à l'axe-intestin-cerveau par le biais le MI.

2.4.2.1. Dopamine et noradrénaline :

La dopamine et la noradrénaline sont impliquées dans la physiopathologie du TDAH et jouent des rôles essentiels dans les fonctions comportementales, cognitives et affectives.

Les niveaux de dopamine et de noradrénaline étaient considérablement réduits chez les souris GF [107], cela pourrait être inversé (augmentation significative des niveaux dans l'intestin) avec une greffe fécale chez ces souris. De plus, le MI semble être impliqué dans l'expression de l'ARNm du récepteur de la dopamine D1, qui était significativement plus élevé dans l'hippocampe chez les souris GF et présentait un taux de renouvellement plus élevé dans le striatum. Cela montre que la dopamine et la noradrénaline produites par le microbiote peut avoir des effets au niveau du cerveau. Dans une étude utilisant des patients atteints de TDAH, Aarts et ses collègues ont constaté que le *La bifidobactérie* a augmenté chez les personnes atteintes de TDAH par rapport aux témoins et elle était liée à une enzyme impliquée dans la synthèse de la phénylalanine, un précurseur de la dopamine.

2.4.2.2. Sérotonine :

La sérotonine s'est avérée dans de nombreuses études (pré) cliniques jouer un rôle important dans la pathogenèse du TDAH. Des preuves considérables indiquent que la sérotonine libérée par les cellules entérochromaffines peut envoyer des signaux au SNC. Cependant, la sérotonine intestinale n'a pas encore été liée directement à la fonction cérébrale dans le TDAH. Mécaniquement, le MI peut changer la disponibilité périphérique du tryptophane. Le tryptophane peut par la suite traverser la BHE affectant la synthèse de la sérotonine dans le SNC. Une étude clinique a montré que le TDAH avait une concentration de sérotonine circulante plus faible, ce qui a également été observé chez les souris GF et cette administration de tryptophane atténue les symptômes du TDAH.

2.4.2.3. GABA :

Des études (pré) cliniques ont montré que le GABA est un autre facteur clé important qui peut contribuer à la pathologie du TDAH. Le MI influence la disponibilité du GABA dans le SNC par la sécrétion et l'absorption de ce neurotransmetteur. Plus précisément, plusieurs organismes commensaux auraient produit du GABA, notamment des membres de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *E. coli*.

Parmi ceux connus, *Lactobacillus rhamnosus JB-1* est le plus souvent cité, car il a été constaté que son introduction chez la souris réduisait le comportement dépressif et anxiogène d'une manière dépendante du vague, avec des changements d'accompagnement dans l'activité GABA ergique cérébrale.

Récemment, il a été démontré que *Bacteroides spp.* produisent de grandes quantités de GABA et l'abondance relative de certaines espèces appartenant à ce genre a augmenté dans le TDAH. *Parabacteroides* et *Prevotella* semblent être des bactéries productrices de GABA et se sont avérées diminuer dans le TDAH. Cela montre la pertinence d'étudier le microbiome intestinal en relation avec l'implication du GABA dans la pathogenèse du TDAH [21].

2.4.2.4. Autres facteurs métaboliques bactériens pertinents pour le TDAH :

Acide gras à chaîne courte (AGCC) :

Les AGCC augmentent les enzymes limitant la vitesse dans la synthèse de la dopamine et de la noradrénaline (via l'expression de la tyrosine hydroxylase) et la synthèse de la sérotonine (via l'expression du tryptophane hydroxylase) et des niveaux de GABA inférieurs.

Cela suggère que les AGCC sont impliqués dans la modulation de la neurotransmission et, sont associés à des déficits de cognition et de sociabilité. Les AGCC sont également capables d'influencer la perméabilité de la BHE, bien que le mécanisme soit encore inconnu.

La BHE est une interface semi-perméable hautement sélective qui sépare l'intérieur du cerveau du sang périphérique et contrôle le transport des molécules dans et hors du cerveau.

La perturbation de cette BHE a été suggérée comme un mécanisme sous-jacent dans les troubles psychiatriques, y compris le TDAH [21].

2.4.3. Rôle du système immunitaire dans l'axe intestin-cerveau et le TDAH :

Microbiote intestinal, stress oxydatif et déséquilibre immunitaire dans le TDAH

L'inflammation systémique ainsi que d'autres facteurs peuvent contribuer à la rupture de la BHE et, par conséquent, à la neuroinflammation associée à différents problèmes de santé mentale tels que le TDAH. Jusqu'à présent, plusieurs études ont rapporté l'augmentation des taux sériques de cytokines pro-inflammatoires tels que l'IFN- γ et l'IL-16 chez les patients atteints de TDAH. En outre, il est actuellement bien connu que le système immunitaire humain et le MI interagissent de telle manière que le microbiote module fortement le système immunitaire et vice versa. Par conséquent, il est tentant de supposer que l'équilibre immunitaire compromis lié au TDAH pourrait être déclenché par des altérations de la composition du MI et également que le profil immunitaire dérégulé, à son tour, peut conduire à un équilibre du MI plus compromis. La composition du MI module également le stress oxydatif, qui aurait également augmenté de manière significative chez les patients atteints de TDAH. Le stress oxydatif, connu sous le nom de déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène et leur élimination par des mécanismes de protection tels que les antioxydants, peut contribuer aux dommages neuronaux et à la neurotransmission anormale liée au TDAH. Par conséquent, il pourrait émettre l'hypothèse que les deux caractéristiques, l'inflammation et le stress oxydatif, déclenchées en partie par l'altération de la composition du microbiote intestinal et associée au TDAH peut jouer un rôle important dans l'étiopathogénèse du trouble contribuant au développement des symptômes du TDAH en induisant une neuroinflammation [22].

II-PATHOLOGIES NEURODEGENERATIVES :

La dysbiose intestinale est liée à la maladie, le MI en particulier en état de dysbiose, peut influencer la progression de la maladie neurologique et même déclencher l'apparition de la maladie. La diversité réduite du MI vieillissant peut être un facteur majeur dans le développement de la neurodégénérescence. L'un des principaux mécanismes liant le microbiote aux maladies liées à l'âge est la neuroinflammation.

La maladie d'Alzheimer (MA) , la maladie de Parkinson (MP) , la sclérose en plaques (SEP) sont classées comme maladies neurodégénératives [109].

Les maladies neurodégénératives ont généralement une pathologie sporadique, ce qui signifie que la maladie est déclenchée par une accumulation d'interactions nocives et aléatoires avec l'environnement. De plus, un bon nombre des premiers symptômes de la maladie neurodégénérative résident dans le GIT, ce qui suggère que la dysbiose microbienne, la constipation, la diarrhée, les carences en vitamines, l'obésité et le diabète peut même déclencher une maladie neurodégénérative [83].

Une grande variété de ces maladies cérébrales dont la MP et la MA, se caractérisent par une perte neuronale progressive, un déclin cognitif ou une altération de la fonction motrice, des changements de comportement et une démence. Actuellement, près de 47 millions de personnes souffrent de démence dans le monde.

Voies communes en neurodégénérescence :

Les dommages oxydatifs et l'inflammation sont deux conditions systémiques majeures qui aggravent la neurodégénérescence et les deux états sont alimentés par le déclin physiologique normal cela se produit avec l'âge. Génération d'oxydant réactif (ROS) se rencontre principalement dans les mitochondries où 0,4 à 4% des électrons voyageant à travers le transport d'électrons chaîne s'échappe et réagit avec l'oxygène pour créer un radical superoxyde. Ces radicaux échappés sont convertis en espèces inoffensives par les systèmes de défense anti-oxydants des cellules ; cependant, avec l'âge, la perte progressive des défenses cellulaires conduit à une accumulation des dommages cellulaires, génétiques et membranaires et éventuellement à la mort cellulaire. Le cerveau est particulièrement sensible aux dommages oxydatifs car les neurones ont une énergie élevée exige et sont presque exclusivement des cellules post-mitotiques rendant leurs membranes riches en AG polyinsaturés plus sensible aux dommages peroxydants induits par les ROS. En effet, les dommages oxydatifs dans la MP et MA sont un facteur majeur dans leur progression, d'autant plus que les zones affectés par la dégénérescence sont sélectivement sensibles au stress oxydatif, en particulier dans la MA. L'accumulation lente des ROS dans les neurones stimule la libération de cytokines et par conséquent l'activation microgliale et la neuroinflammation. La pathologie des dommages oxydatifs et l'inflammation crée un cercle vicieux connu cumulativement comme «vieillissement inflammatoire», qui est défini comme un état pro-inflammatoire systémique caractérisé par des cytokines élevées et des médiateurs inflammatoires sans cause précipitée.

Le vieillissement inflammatoire décrit une base d'un large éventail de pathologies liées à l'âge, dont la neurodégénérescence.

Récemment, le métabolisme énergétique perturbé, comme celui présente dans le diabète et l'obésité, a été liée au développement et au pronostic des maladies neurodégénératives [83].

1.Maladie d'Alzheimer (MA) :

1.1.Généralités sur la MA :

1.1.1.Définition :

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neurodégénératif caractérisé par une perte progressive de la mémoire, du langage et des capacités cognitives.

La MA est caractérisée par le dépôt extracellulaire de peptides amyloïdes bêta ($A\beta$) dans les plaques séniles suite à la perturbation des mécanismes homéostatiques qui régulent le clivage protéolytique de la protéine précurseur amyloïde (APP) et l'accumulation intracellulaire de tau hyperphosphorylé qui forme des enchevêtrements neurofibrillaires. Concernant le tau, il s'agit d'une protéine très soluble modulant la stabilité des microtubules axonaux[23].

En particulier, les altérations du MI peuvent activer les cytokines pro-inflammatoires et augmenter la perméabilité intestinale, entraînant le développement d'une résistance à l'insuline, également associée à la MA. De plus, les bactéries qui peuplent le microbiome intestinal est connu pour excréter des mélanges immunogènes d'amyloïdes, le LPS et d'autres exsudats microbiens dans leur environnement. Les amyloïdes bactériens pourraient activer des voies de signalisation connues pour jouer un rôle dans la neurodégénérescence et la pathogenèse de la MA tandis que le microbiome intestinal pourrait améliorer les réponses inflammatoires à l'accumulation cérébrale d' $A\beta$ [110].

Les amyloïdes associés à la MA sont en grande partie des amyloïdes périvasculaires enrichis en 42 acides aminés $A\beta_{42}$ peptide. On pense que l' $A\beta_{42}$ est à l'origine du processus neuroinflammatoire caractéristique de la pathologie de la MA.

De plus, la neuroinflammation est considérée comme un facteur impliqué dans la pathogenèse de la MA. Bien que l'étiologie de la MA reste insaisissable, elle est reconnue comme une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux.

La formation de plaques est également une réponse naturelle à l'infection en piégeant les micro-organismes envahisseurs, contribuant en outre aux dommages collatéraux des tissus sains résultant de la neuroinflammation.

Bien que le principal facteur de risque de MA soit l'âge avancé, il existe d'autres facteurs conventionnellement reconnus qui jouent un rôle, notamment les antécédents familiaux, les gènes de susceptibilité et les facteurs vasculaires à risque cardiovasculaire.

Sur la base des études actuelles suivantes, nous avons des raisons de supposer que le MI joue un rôle potentiel dans les mécanismes liés à la MA [16, 111].

1.2. Formation des plaques amyloïdes :

1.2.1. Système nerveux central :

Les plaques amyloïdes sont composées principalement d'A β qui est un produit de clivage de l'APP. L'APP est une protéine transmembranaire qui subit un clivage par voie amyloïdogénique impliquant 2 enzymes : la β -sécrétase et la γ -sécrétase.

Cette protéine transmembranaire est impliquée dans divers processus biologiques tels que le développement neuronal, la signalisation ou le transport intracellulaire.

La voie amyloïdogène crée des peptides A β de différentes longueurs, parmi lesquels les plus fréquents sont A β 40, et des peptides A β 42 moins abondants mais plus neurotoxiques. L'A β 42 qui forme le noyau de la plaque. Ces peptides peuvent s'agréger pour former des oligomères, des protofibrilles et des fibrilles qui se déposent dans les plaques séniles, les formes intermédiaires étant les plus neurotoxiques (Fig 23).

Il est intéressant de noter que l'A β a récemment été reconnu comme peptide antimicrobien (AMP), une partie du système immunitaire inné [23].

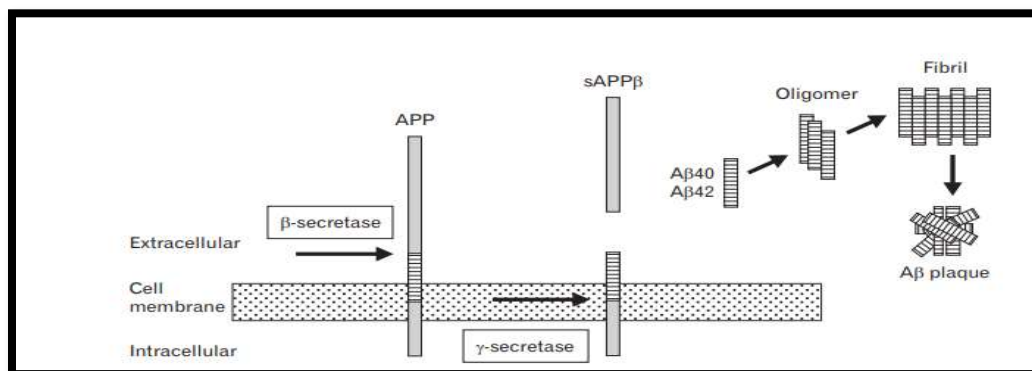


Figure 23 : Formation de plaque amyloïde bêta (A β)[23]

1.2.2.Système nerveux entérique :

Le SNE est le système nerveux intrinsèque du GIT. Ses neurones sont organisés en microcircuits permettant la modulation de la fonction gastro-intestinale indépendamment du SNC, bien que les systèmes soient interconnectés et s'influencent mutuellement. Cette connexion permet également la propagation de la maladie.

L'expression régulière de l'APP dans le SNE soutient la théorie de l'implication du SNE également dans la MA. Les souris transgéniques APP développent une accumulation d'A β dans les neurones entériques entraînant une diminution de l'abondance des neurones entériques, une dysmotilité et une vulnérabilité accrue à l'inflammation. Les données préliminaires confirment que les changements du SNE dans l'APP surexprimant les souris transgéniques sont en corrélation avec l'expression de la maladie [23].

1.3.Infection microbienne et MA :

De plus en plus d'études commencent à accorder une grande attention au rôle de l'infection microbienne dans le vieillissement et la MA. La majorité des changements pathologiques chez les patients atteints de MA, notamment l'inflammation, l'atrophie cérébrale, les anomalies immunitaires, la formation d'amyloïdes, les changements d'expression des gènes et les troubles cognitifs, sont tous considérés comme associés à des infections.

Le SNC humain est menacé à tout moment par un grand nombre de micro-organismes et des pathogènes exogènes et endogènes, notamment des bactéries, des champignons, des virus, des parasites, etc. On pense que presque tous les types de microbes sont associés à la MA, en particulier au cours du vieillissement. Parce que la fonction de la barrière immunitaire et physiologique innée nuit au vieillissement et que les microbes et certaines substances neurotoxiques pénètrent plus facilement dans le SNC, entraînant une inflammation et des blessures. Les infections à *Chlamydophila pneumoniae*, HP [112], *Toxoplasma gondii*, le virus de l'herpès simplex (HSV), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le cytomégalovirus humain (HCMV) et d'autres agents pathogènes courants sont tous considérés comme étant associés à la pathogenèse de la MA. Dans une cohorte prospective d'individus en bonne santé,

ont trouvé une corrélation entre la charge infectieuse et les troubles cognitifs évalués à l'aide du mini-examen de l'état mental (MMSE). Ils ont constaté que les personnes séropositives pour certains virus courants présentaient des troubles cognitifs chez les personnes âgées vivant à domicile. *C. pneumoniae* est une bactérie gram négative qui peut provoquer une pneumonie. Les scientifiques ont détecté une infection à *C. pneumoniae* dans le cerveau post mortem de patients atteints de la MA. Une analyse immunohistochimique a montré l'infection à *C. pneumoniae* dans les astrocytes, les microglies et les neurones du cerveau MA.

L'infection à *C. pneumoniae* peut stimuler la réponse pro-inflammatoire et favoriser la production d'une série de cytokines et de chimiokines en activant la microglie et les astrocytes, puis conduire à la neurodégénérescence et jouer un rôle important dans la neuroinflammation et même la pathologie de la MA.

HP est une bactérie gram négative attachée aux cellules épithéliales gastriques, et est considérée comme la principale cause de gastrite chronique et d'ulcère gastrique et même de cancer gastrique. De récentes études cas-témoins ont montré la corrélation entre l'infection à HP et la MA. Les patients atteints de la MA infectés par HP affichent des scores plus faibles au MMSE et des troubles cognitifs plus graves. L'éradication de HP des patients atteints de MA peut prolonger la survie de la MA, ce qui suggère également que l'infection à HP peut participer au processus pathogène de la MA. L'infection à HP peut influencer la physiopathologie de la MA en libérant des cytokines pro-inflammatoires et en induisant un stress oxydatif.

T. gondii est un parasite intracellulaire, qui peut provoquer une encéphalite et un dysfonctionnement du SN en favorisant l'inflammation chronique dans le cerveau et le SNC. Des études ont révélé que les taux d'anticorps Ig G ont augmenté de manière significative chez les patients atteints de MA, suggérant un lien entre la MA et l'infection à *T. gondii*.

Le HSV-1 est un virus neurotrope avec des taux d'infection élevés dans les populations. Une fois infecté, le HSV-1 établira une latence à vie dans les ganglions trijumeaux du SNP. Le virus sera activé dans des conditions de stress. La fonction immunitaire s'affaiblit avec le vieillissement chez les personnes âgées, et le HSV-1 peut facilement pénétrer dans le SNC pour provoquer des maladies neurologiques. Cela indique que l'infection à HSV-1 peut participer à la progression de la MA. De nombreuses preuves montrent que le HSV-1 peut être un facteur de risque de la MA.

Le VIH est un lentivirus appartenant à la famille des Retroviridae qui infecte le système immunitaire humain, provoquant le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Une étude histopathologique a révélé que le cerveau infecté par le VIH présentait une atrophie cérébrale et une perte neuronale similaires à celles des patients atteints de MA. Tous ces éléments montrent que l'infection par le VIH peut favoriser la pathogenèse de la MA.

De plus, certaines infections parodontopathiques au spirochète et au virus de l'hépatite C (VHC) sont également associées à l'apparition de la MA, augmentant considérablement le risque de la MA. Une infection fongique chronique peut également augmenter le risque de la MA. Des recherches récentes ont trouvé des levures et des protéines fongiques dans le sang périphérique des patients atteints de MA, y compris du 1,3- β -glucane et des polysaccharides fongiques. Les tissus cérébraux post mortem de 11 patients atteints de la MA et de 10 individus témoins à l'aide d'anticorps spécifiques dirigés contre plusieurs champignons, ont trouvé des cellules fongiques et des hyphes dans le SNC des patients atteints de MA, mais pas chez des individus témoins. Le MI joue un rôle important dans la défense de l'hôte, peut efficacement protéger contre l'infection par des agents pathogènes exogènes et les animaux GF sont plus vulnérables à l'infection. Ainsi, un MI perturbé peut augmenter les risques d'infections de l'hôte par des agents pathogènes et favoriser l'apparition de la MA, tandis qu'un microbiote intestinal sain peut prévenir les infections et réduire le risque de MA [113].

1.4.Lien entre le microbiote intestinal et la maladie d'Alzheimer :

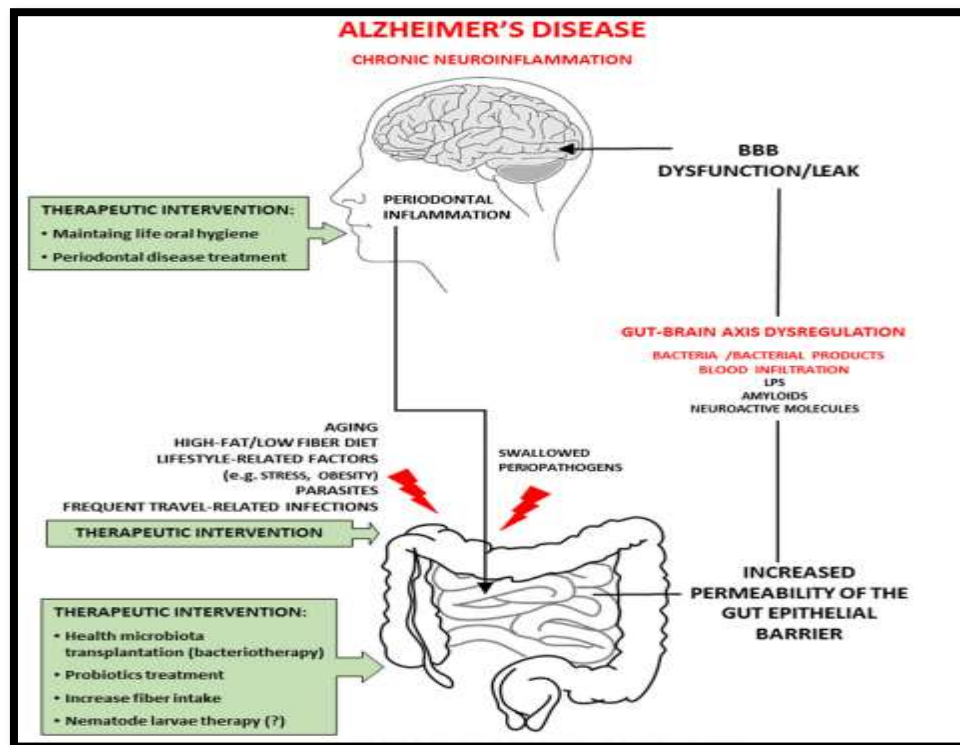


Figure 24 : Dysbiose du microbiote intestinal et maladie d'Alzheimer [24]

1.4.1. Rôle du microbiote intestinal dans le développement de la maladie d'Alzheimer :

✚ Le rôle potentiel des lipopolysaccharides et les amyloïdes dérivés des bactéries dans la pathogenèse de la MA :

Les bactéries qui peuplent le microbiome intestinal sont capables d'excréter d'énormes quantités de LPS et d'amyloïdes, qui peuvent contribuer à la pathogenèse de la MA, en particulier pendant le vieillissement lorsque les deux voies digestives l'épithélium et la BHE deviennent plus perméables. Le LPS et les amyloïdes puissent passer directement à travers le GIT ou la BHE compromis et / ou traverser indirectement ces barrières physiologiques protectrices via des cytokines déclenchées par le LPS, les amyloïdes ou d'autres petites molécules pro-inflammatoires qui sont normalement transitées.

1.4.1.1. Amyloïdes bactériens :

Le MI est une source d'une quantité importante d'amyloïdes. L'amyloïde bactérienne la mieux étudiée est le curli produit par *E.coli*. Une quantité importante d'amyloïde fonctionnelle peut être générée par de nombreuses souches bactériennes, notamment *E.coli*, *B.subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enterica*, *Mycobacterium tuberculosis* et *S. aureus*, peut contribuer à la pathologie de la MA par l'accumulation d'oligomères et de fibrilles protéiques mal repliés A β .

Un certain nombre d'études récentes suggèrent que l'agglutination des protéines ayant un comportement de type prion pourrait être un phénomène commun à plusieurs maladies neurodégénératives courantes, notamment la MP et la MA. Selon cette hypothèse, la MA devrait être considérée comme une maladie de type prion. Lorsque les prions s'accumulent et dépassent un certain seuil, ils peuvent induire un processus d'auto-propagation, conduisant à un dysfonctionnement du SNC. Il a été rapporté qu'après administration orale, les prions peuvent résister au processus de digestion et être incorporés par des cellules microfold ou des cellules épithéliales cylindriques villeuses dans l'intestin. Les prions peuvent s'accumuler dans les cellules dendritiques folliculaires des plaques de Peyer et d'autres follicules lymphoïdes via une interaction avec les cellules dendritiques ou les macrophages. Ensuite, les protéines de type prion pourraient se déplacer vers le SNE en interagissant avec les cellules dendritiques folliculaires, pour finalement se propager au SNC.

Par conséquent, on suppose que le GIT pourrait également jouer un rôle dans la formation et la propagation de l'A β , contribuant éventuellement à l'initiation de la MA. Il a été démontré que les amyloïdes bactériens extracellulaires connus sous le nom de «fibres de curli», produites par *E.coli K12*, facilitent le développement du biofilm, l'adhésion et la protection contre les défenses de l'hôte. De plus, ils ont émis l'hypothèse que des amyloïdes bactériens pourraient fuir du GIT, ce qui pourrait contribuer à la charge systémique et amyloïde du SNC [23, 111].

1.4.1.2. Lipopolysaccharides (LPS) :

Le lipopolysaccharide (LPS) est une combinaison de lipides et de sucre, c'est un composant majeur de la paroi cellulaire des bactéries à gram négatif. Il existe environ 50% à 70% de bactéries à gram négatif dans le MI normal.

Le LPS, également appelé endotoxine, induira une grave réaction inflammatoire corporelle s'il pénètre dans la circulation sanguine. Dans un état sain, le LPS est bloqué de la circulation sanguine par les jonctions serrées qui existent entre les cellules épithéliales intestinales. Lorsque les jonctions serrées sont compromises et deviennent une perméabilité accrue, le LPS se retrouve dans la circulation sanguine et provoque une inflammation. Ainsi, les niveaux de LPS dans le sang représentent non seulement une inflammation mais aussi un intestin qui fuit. Des études ont révélé que les taux plasmatiques de LPS chez les patients atteints de la MA étaient trois fois plus élevés que chez les témoins sains. Le LPS peut jouer un rôle dans l'accumulation d' A β et la progression de la MA [113].

Le LPS est souvent utilisé pour induire une inflammation chez les animaux de laboratoire. Il a été observé que la perfusion chronique de LPS dans le quatrième ventricule du rat peut reproduire de nombreuses caractéristiques inflammatoires et pathologiques observées dans la MA. De plus, une récente étude in vitro suggère que le LPS bactérien potentialise la fibrillogénèse des peptides A β . Les souris traitées par de multiples injections intrapéritonéales de LPS présentaient des niveaux significativement plus élevés d'A β 42 dans l'hippocampe en plus des déficits cognitifs. L'hippocampe est le centre de mémoire du cerveau et A β est une protéine clé de la MA [113].

Une étude récente a rapporté que l'exposition de *Bacteroides fragilis* LPS aux cellules cérébrales primaires humaines est un inducteur extrêmement puissant du complexe du facteur de transcription pro-inflammatoire NF κ B (p50 / p65), un déclencheur connu impliqué dans la neurodégénérescence inflammatoire dans le cerveau de MA. Le récepteur de type péage (TLR4) exprimé sur la microglie est capable de reconnaître le LPS, et ses fonctions dépendent du co-récepteur CD14. Le CD14 joue un rôle important dans la phagocytose de A β 42. De plus, une immunoréactivité CD14 proéminente liée spatialement aux sites caractéristiques des lésions de la MA a été trouvée dans la microglie dans les sections cérébrales des patients atteints de MA, mais pas dans celles des sujets témoins.

Par conséquent, le récepteur LPS TLR4 / CD14 peut jouer un rôle dans la physiopathologie de la MA [111].

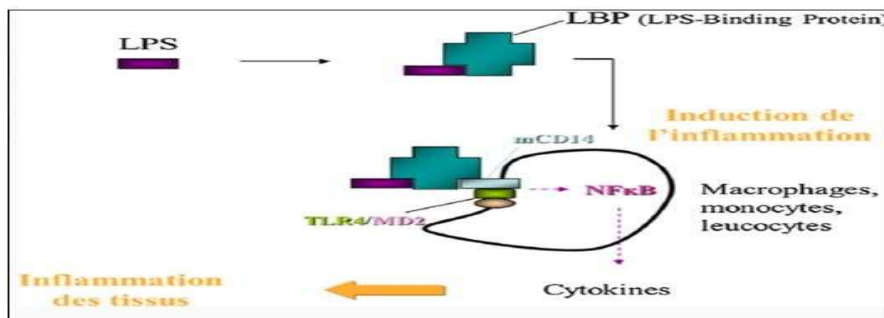


Figure 25 : Réaction inflammatoire induite par les LPS [2]

1.4.1.3. Inflammation intestinale et dysfonctionnement de la barrière intestinale :

La perturbation des fonctions de barrière intestinale entraînera une fuite intestinale accompagnée d'une augmentation des niveaux inflammatoires, et entraînera ensuite la survenue de maladies. L'intégrité de la BHE est vitale pour le développement et le fonctionnement du cerveau.

Les changements de l'environnement intestinal peuvent progressivement détruire la capacité du cerveau à le protéger des substances toxiques. Une inflammation induite par un intestin qui fuit conduira éventuellement à une fuite du cerveau, qui est la perméabilité accrue de la BHE.

Le processus inflammatoire intestinal provoque la migration des cellules polymorphonucléaires de la circulation vers la muqueuse intestinale ou même plus loin vers la lumière intestinale, en cas de perturbation de l'architecture de la muqueuse.

La calprotectine est une sorte de protéine libérée par les neutrophiles et les monocytes, une calprotectine fécale élevée peut servir de marqueur de l'inflammation intestinale. Il y avait une corrélation très significative entre la perméabilité intestinale et la concentration de calprotectine dans le liquide de lavage intestinal. La concentration de calprotectine fécale de 22 patients atteints de la MA et ont constaté que les patients présentaient des concentrations de calprotectine hors de la normale. Des concentrations accrues de LPS plasmatique et de

calprotectine fécale indiquent une fonction de barrière intestinale perturbée, une inflammation et une perméabilité intestinale accrue chez les patients atteints de la MA.

L'inflammation et la dysbiose intestinale sont directement associées à un dysfonctionnement de la barrière intestinale et une augmentation de la perméabilité intestinale peut contribuer au processus de neurodégénérescence. L'augmentation de la quantité de bactéries dans l'intestin grêle influe également sur la perméabilité, comme en témoigne une petite prolifération bactérienne intestinale (SIBO). Il existe des résultats préliminaires montrant l'augmentation de la prévalence de SIBO chez les patients atteints de la MA [113,23].

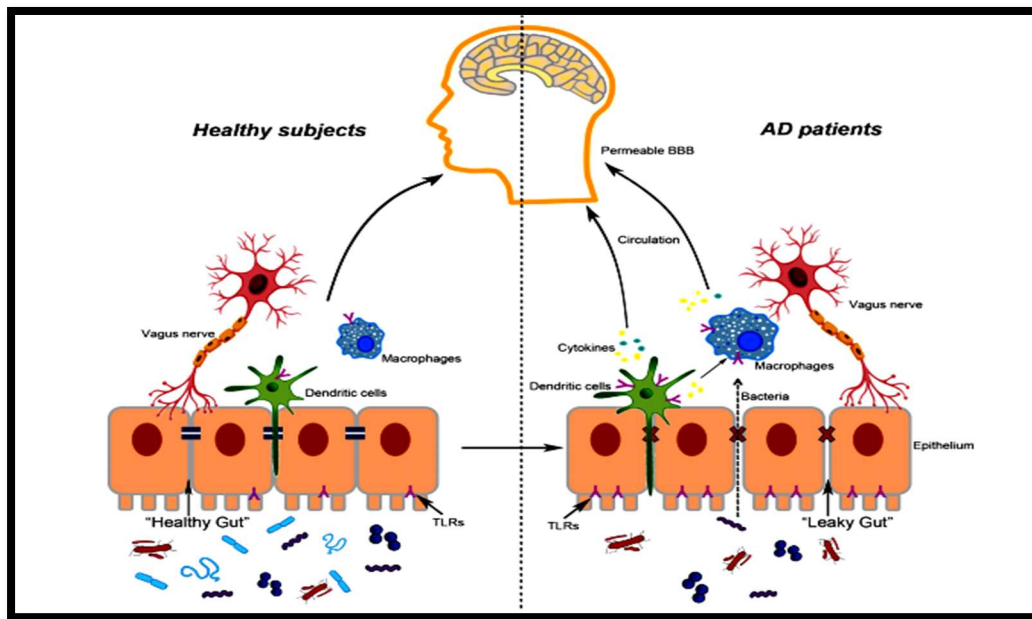


Figure 26 : Dysfonctionnement de la barrière intestinale [25]

1.5. Dysbiose intestinale dans la maladie d'Alzheimer :

Le MI peut influencer la MA de diverses manières. Plus particulièrement, la rareté des bactéries intestinales peut contribuer au développement de cette maladie.

La dysbiose intestinale qui a été associée à une augmentation de la perméabilité intestinale et de l'inflammation peut également entraîner une augmentation des niveaux de microbes circulants comme le *spirochaète*, le virus HSV-1, *Chlamydia pneumoniae* et également des

produits dérivés du MI comme le β -N- méthylamino-L-alanine (BMAA), LPS et les amyloïdes microbiens.

L'abondance relative des *protéobactéries* et la diminution des bactéries productrices de butyrate peuvent entraîner un niveau élevé de cytokines pro-inflammatoires plasmatiques comme l'IL-6 et l'IL-8. Une étude a montré une augmentation de la concentration d'*Escherischia/shigella spp.* qui sont caractérisés comme pro-inflammatoires et une diminution de la concentration d'*Eubacterium rectale spp.*, caractérisés comme anti-inflammatoires dans le microbiome fécal des patients atteints de la MA. Cette dysbiose peut également augmenter les dépôts amyloïdes cérébraux ainsi que l'inflammation périphérique.

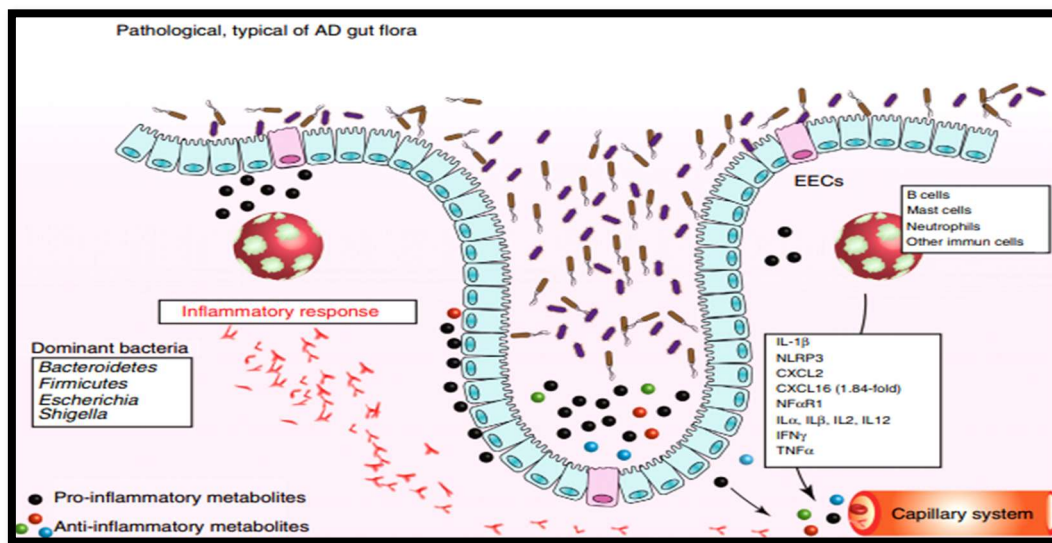


Figure 27 : Dysbiose intestinale dans la MA[26]

La composition du MI des patients atteints de la MA en utilisant le séquençage du gène de l'ARNr 16S ; une flore bactérienne intestinale altérée a été observée, dont les phylums les plus dominants étaient *Firmicutes* (78%) et *Bacteroidetes* (15%), et les familles les plus dominantes étaient les *Lachnospiraceae* (39 -1%), les *Ruminococcaceae* (29 -6%) et les *Bacteroidaceae* (9-8%). Par la suite, après avoir évalué les diversités alpha et bêta chez les patients, les diversités alpha (la richesse et l'abondance des OTU au sein de chaque participant) et bêta étaient considérablement réduites chez les patients atteints de MA par rapport au groupe témoin, qui est en bon accord avec de nombreuses études animales. Dans une autre étude humaine, Cattaneo et al. ont indiqué que le nombre d'organismes *Eubacterium rectale* et *Bacteroides fragilis* chez

les patients atteints d'amylose (Amy+) était significativement réduit par rapport au groupe témoin, tandis que le nombre d'organismes *Escherichia* / *Shigella* augmentait considérablement, ce qui soutient la notion selon laquelle la MA affecte la flore bactérienne intestinale. En résumé, les altérations les plus distinctives de la flore du microbiome intestinal observées dans la MA sont la diminution de l'abondance des espèces bactériennes anti-inflammatoires telles que la souche A1 de *Bifidobacterium breve* et l'augmentation de l'abondance des espèces bactériennes pro-inflammatoires telles que *Firmicutes* et *Bacteroidetes*, ce qui peut augmenter le niveau d'inflammation dans le plasma et par la suite dans le SNC. Ces données présentent une hypothèse selon laquelle les microbiomes intestinaux ont des liens étroits avec la pathogenèse de la MA et la diversité du microbiote diminuée peut déclencher plusieurs pathologies dans le cerveau telles que l'inflammation, la dégénérescence cérébrovasculaire, l'agrégation A β et la pathologie tau [26, 28].

1.6. Axe-intestin-cerveau dans la pathologie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence liée à l'âge la plus courante dans le monde. Il est peut-être surprenant que de nouvelles preuves suggèrent que l'axe microbiote-intestin-cerveau pourrait avoir un rôle à jouer dans cette condition.

Les données précliniques ont fourni un meilleur aperçu du rôle que le microbiote axe-intestin-cerveau peut jouer dans la MA. Dans une étude récente, les deux jeunes et de vieilles souris exemptes de germes surexprimant la protéine précurseur amyloïde et la préséniline 1 (APP / PS1) présentaient des niveaux réduits d'A β 42 par rapport aux souris APP / PS1 conventionnelles, avec une réduction de l'activation microgliale. En outre, ces souris APP / PS1 sans germes ont affiché des niveaux accrus d'enzymes dégradant l'A β , d'enzyme de dégradation de l'insuline et d'enzyme dégradant la neprilysine, suggérant qu'en l'absence de microbiote, le cerveau murin est mieux équipé pour cibler la pathologie amyloïde. De plus, dans une étude distincte, le traitement chronique des souris transgéniques APP / PS1 avec un cocktail d'antibiotiques a réduit l'accumulation des microglies et d'astrocytes entourant les plaques amyloïdes dans l'hippocampe. Le microbiote peut influencer l'activation des cellules gliales et la neuroinflammation dans le cerveau. Le traitement antibiotique diminue les plaques A β

insolubles tout en entraînant une augmentation correspondante de la concentration des niveaux A β solubles ce qui suggère que le MI a une incidence sur la charge amyloïde dans le cerveau. Dans le modèle transgénique 5xFAD de la MA (qui développe rapidement des plaques amyloïdes), les niveaux de protéine précurseur A β humaine sont élevés non seulement dans le cerveau de ces souris par rapport au type sauvage mais également dans le système gastro-intestinal. De plus, ces souris 5xFAD présentaient un microbiote altéré par rapport aux témoins de type sauvage ; avec une augmentation observée du rapport *Firmicutes* / *Bacteroidetes*. Dans le phylum des *Firmicutes*, les niveaux des espèces de *Clostridium leptum*, qui sont associés à l'inflammation, se sont révélés augmenter de manière transitoire chez les souris 5xFAD. Bien que ces études précliniques suggèrent que l'axe microbiote-intestin-cerveau pourrait être impliqué dans la MA [114].

1.6.1. Neuroinflammation et la maladie d'Alzheimer :

La neuroinflammation exprimée par l'activation de la microglie, des astrocytes réactifs et du complément au voisinage des plaques amyloïdes est une caractéristique bien connue de la MA. L'augmentation de la réponse inflammatoire est également détectée dans le sang et le LCR des patients atteints de la MA.

De nombreuses preuves se sont accumulées ces dernières années sur le rôle vital de la neuroinflammation dans le processus pathogénétique de la MA. Dans les conditions physiologiques, les cellules gliales sont des déterminants de la régulation du développement cérébral, de l'activité neuronale et de la survie. La microglie patrouille le microenvironnement du cerveau en garantissant sa défense contre les agents pathogènes exogènes ou les dangers endogènes. En réponse à des infections bactériennes et virales ou à des lésions cérébrales, les microglies sont rapidement activées et phagocytent les agents pathogènes, y compris A β , et les neurones endommagés. Avec l'élimination des stimuli nocifs, la neuroinflammation est résolue et la microglie revient au repos. Dans la MA, la neuroinflammation est chronique et la résolution n'est pas atteinte. Cela implique que la microglie libère constamment des cytokines pro-inflammatoires, favorisant la mort des cellules neuronales. En effet, de nombreux médiateurs inflammatoires, tels que les cytokines pro-inflammatoires, les chimiokines ainsi que les facteurs du système du complément sont produits localement et élevés dans le cerveau des patients atteints de MA. Les cytokines les plus représentatives de la MA sont l'IL1 β , le TNF α

et l'IL6, toutes régulées à la hausse dans les tissus de la MA et associées de manière proéminente aux lésions de la MA. Il a été récemment démontré que la neurodégénérescence implique très probablement des astrocytes qui, en prenant un phénotype pro-inflammatoire A1 induit par la microglie, favoriseraient la mort des cellules neuronales, avec le TNF α comme médiateur le plus important. De plus, la microglie activée perd ses propriétés phagocytaires, réduisant ainsi le degré de phagocytose A β et favorisant par conséquent son accumulation. Ces résultats sont appuyés par la découverte d'une relation entre une augmentation du risque de MA et des mutations dans des gènes codant pour des récepteurs immunitaires tels que TREM2, l'antigène de surface des cellules myéloïdes CD33 et CR1. Cela était convaincant car ils sont tous exprimés sur les cellules myéloïdes, démontrant ainsi que les altérations de la biologie microgliale sont liées à la pathogenèse de la MA et à un risque accru de son développement. Il convient de noter qu'une série d'analyses transcriptomiques et protéomiques des cellules inflammatoires pourrait fournir des biomarqueurs pour la détection préclinique ainsi que des informations sur la progression de la maladie chronique intestinale à la MA. De nouvelles preuves jettent désormais la lumière sur un dialogue dangereux entre les cellules immunitaires centrales et l'intestin, pouvant conduire à la MA [23, 115].

1.6.2.Neuromédiateurs, la vitamine B12 et la maladie d'Alzheimer :

GABA :

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC humain. Les concentrations de GABA dans le SNC sont corrélées avec ses concentrations dans le GIT. Des quantités réduites de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* entériques diminuent les niveaux de GABA dans l'intestin, puis diminuent les niveaux de GABA dans le SNC.

Lactobacillus spp. et *Bifidobacterium spp.* peuvent produire du GABA et peut améliorer le fonctionnement cognitif des patients atteints de la MA lorsqu'ils sont utilisés comme probiotiques. Des études post mortem de cerveaux de MA ont montré des concentrations réduites de GABA dans de nombreuses régions corticales et limbiques (cingulaire, amygdale et thalamus). Le déclin cognitif est la caractéristique clé de la MA et il a été constaté qu'il altère la qualité de vie beaucoup plus que d'autres symptômes comportementaux ou même

psychotiques. Les troubles cognitifs peuvent être associés à une altération de l'activité de divers facteurs de croissance, y compris des neurotrophines telles que le BDNF.

Le BDNF est impliqué dans des processus tels que le développement neuronal et la différenciation, ainsi que la plasticité synaptique et son expression peut être modulée par le MI : il a été signalé que des souris exemptes de pathogènes spécifiques ont des niveaux d'ARNm et de BDNF plus élevés dans l'hippocampe et l'amygdale par rapport aux animaux exemptes de germes. Des études post mortem sur des cerveaux atteints de la MA ont montré une diminution de 30% de la quantité de proBDNF par rapport aux témoins et cette diminution était aussi élevée que 40% chez les patients en phase terminale. Les taux sériques de BDNF chez les patients atteints de MA sont inférieurs à ceux des sujets atteints d'autres types de démence ou de témoins sains. Cependant, bien que les taux sériques de BDNF soient faciles à mesurer, ils ne prédisent pas le développement de la MA ni ne sont en corrélation avec le stade d'évaluation fonctionnelle. Il existe des preuves que les bactéries et les endotoxines bactériennes peuvent être directement impliquées dans la pathogenèse de la MA [108, 116].

Sérotonine :

La sérotonine joue un rôle crucial dans la régulation de la fonction cognitive. Le MI joue un rôle important dans la synthèse de la sérotonine. Des études sur des animaux exemptes de germes ont montré que dans le sang d'une souris GF, la teneur en 5-HT était d'environ 60% inférieure à celle d'une souris exempte d'agents pathogènes spécifiques avec un MI normal. Après la reconstruction du MI chez les souris GF, la concentration de 5-HT a été augmentée. Les ISRS réduisent la synthèse de la protéine A β dans le cerveau.

Par conséquent, une augmentation des niveaux extracellulaires de 5-HT peut réduire la formation de plaque A β et, de cette manière, réduire le risque de MA. Ces résultats ont été obtenus dans des études animales et humaines. Les changements dans la biosynthèse du 5-HT dus à des perturbations du MI influencent le développement de la MA[116].

Glutamate :

Le glutamate, le neurotransmetteur exciteur du SNC humain, et le récepteur du glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA) jouent un rôle dans la physiologie du cerveau humain. Le récepteur au glutamate NMDA joue un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire. La relation entre l'expression du récepteur du glutamate NMDA et le MI a été démontrée. Chez les

souris GF et après l'administration d'antibiotiques, l'expression de l'ARNm de NMDA dans l'hippocampe et le niveau de récepteur NMDA sont considérablement réduits. Dans le cerveau des patients atteints de la MA, un niveau élevé d'acide aminé neurotoxique BMAA a été trouvé. Cette neurotoxine, influencée par la NMDA, est générée par les cyanobactéries de l'intestin humain. Le BMAA peut contribuer au dysfonctionnement neurologique, comme la neurodégénérescence inflammatoire observée dans la MA. Le BMAA n'intègre normalement jamais dans les protéines cérébrales mais il peut être incorrectement incorporé dans les chaînes polypeptidiques du cerveau, ce qui peut entraîner un mauvais repliement des protéines. Cette pathologie de la plaque A β est caractéristique de la MA. L'exposition chronique au BMAA déclenche des enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires et les dépôts A β augmentent le risque de MA. Les cyanobactéries produisent également d'autres neurotoxines telles que la saxitoxine et l'anatoxine. Ces toxines peuvent encore contribuer aux maladies neurologiques, au cours du vieillissement. Par conséquent, le risque de MA peut dépendre du nombre de *cyanobactéries* dans l'intestin humain [116].

AGCC :

Les bactéries intestinales peuvent affecter les fonctions nerveuses périphériques par la production de métabolites neuromodulateurs tels que les AGCC.

Les AGCC peuvent stimuler le SNS pour libérer la sérotonine, influençant finalement les processus cognitifs du SNC tels que l'apprentissage et la mémoire. Le catabolisme des AGCC en corps cétoniques peut également fournir une source alternative d'ATP au cerveau, ce qui pourrait être bénéfique étant donné qu'un dysmétabolisme progressif du glucose a été signalé chez des patients atteints de la MA. Il a également été démontré que des niveaux plus faibles d'AGCC affectent négativement les réponses immunitaires ; la croissance des cellules épithéliales, et peut-être affecter la fonction du SNC et périphérique [117].

Vitamine B12 :

Le MI peut également produire toutes sortes de vitamines nécessaires à la santé du cerveau, y compris la vitamine B12. Des études confirment qu'un manque de vitamine B12 est un facteur de risque important de démence. De faibles niveaux de la vitamine B12 dans le sérum sont associés à un risque accru de la MA. Dans la population âgée en bonne santé, les niveaux de la vitamine B12 dans le sérum est positivement liée à la capacité cognitive. Bien que nous

puissions obtenir de la vitamine B12 par l'alimentation, il existe encore une grande quantité de vitamine B12 synthétisée par le MI pour répondre à nos besoins quotidiens. Une enquête américaine montre que la carence en vitamine B12 affecte 10% à 15% des personnes de plus de 60 ans, et cela peut être dû à la mauvaise alimentation et à l'utilisation de médicaments qui influencent la composition du MI et entraînent par la suite une synthèse plus faible de la vitamine B12 [113].

2. Maladie de Parkinson (MP) :

2.1. Généralités sur la MP

2.1.1. Définition :

La maladie de Parkinson (MP) est le deuxième trouble neurodégénératif multifocal le plus courant, touchant 1 à 2% des personnes de plus de 65 ans. La maladie est associée à une accumulation de corps de Lewy, qui sont des dépôts éosinophiles intra-cytoplasmiques composés d'une protéine mal repliée, l' α -synucléine, dans les neurones des noyaux gris centraux, en particulier dans le noyau caudé et le putamen. La substantia nigra dans le mésencéphale entraîne un défaut dans la signalisation thalamique vers le cortex cérébral. Cela entraîne vraisemblablement les signes et les symptômes caractéristiques de la MP [118].

Ces corps de Lewy sont responsables de la neurodégénérescence et de la mort neuronale.

Le cerveau n'est pas le seul organe à porter le fardeau de la pathologie de la MP et il existe également une perspective neurologique supplémentaire. Les patients atteints de MP présentent souvent un dysfonctionnement gastro-intestinal comorbide, avec environ 80% des patients atteints de la MP souffrant de constipation. Dans la MP, la constipation est associée à une accumulation de synucléine et à une neurodégénérescence dans le SNE, avec une augmentation de l'inflammation locale, du stress oxydatif et de la perméabilité intestinale [119].

La MP est définie cliniquement comme un trouble du mouvement caractérisé par des symptômes moteurs liés à la dégénérescence dopaminergique de la substantia nigra [120] : une akinésie, une rigidité musculaire, des tremblements, une lenteur des mouvements, des difficultés à marcher et une démarche [119].

Les symptômes non moteurs (SNM) précèdent les symptômes moteurs dans la majorité des cas. Les différents SNM [120] affectent la qualité de vie des patients atteints de la MP plus négativement que les symptômes moteurs .

Ces SNM comprennent les troubles neuropsychiatriques (dépression, anxiété, apathie, psychose et démence), les problèmes résultant d'un dysfonctionnement du SNA et du SNE (la constipation, l'hypotension orthostatique, les changements urinaires, la thermorégulation), les troubles du sommeil et les altérations sensorielles (la douleur, le dysfonctionnement olfactif) [121].

Une inflammation de bas grade et un dysfonctionnement de la barrière intestinale ont été rapportés dans la MP. Des études post-mortem ont également détecté des corps de Lewy dans le SNE des cas de la MP établis et prodromiques.

L'intestin pourrait être un organe source d'initiation de la MP. Des changements dans la composition du MI ont été décrits dans divers troubles neurodégénératifs, dont la MP a été étudiée le plus en profondeur.

Le MI régule la synucléinopathie, la neuroinflammation et les troubles moteurs dans un modèle de MP des rongeurs. Malgré l'important impact sociétal de la MP, la cause de la MP reste insaisissable et seuls les traitements symptomatiques existent.

Pour élucider davantage la signification physiopathologique des modifications de la composition du microbiome intestinal dans la MP et pour évaluer leur potentiel en tant que marqueur du risque, du diagnostic, de la stratification et du pronostic de la MP, il est essentiel d'évaluer si les changements de composition du microbiome spécifiques à la MP peuvent être discernés [120].

2.2. Cause :

2.2.1. Accumulation d'alpha-synucléine dans le SNE et sa propagation vers le cerveau :

L'alpha-synucléine est une protéine abondamment exprimée dans le SNC, principalement dans les terminaux présynaptiques. Il serait impliqué dans la régulation de la neurotransmission et de l'homéostasie synaptique. Une caractéristique pathologique de la MP est la présence

d'inclusions d'alpha-synucléine cytoplasmiques éosinophiles sous forme de corps de Lewy dans les somates cellulaires et de neurites de Lewy dans les axones et les dendrites .

Plusieurs études cliniques ont révélé que les patients atteints de la MP exprimaient une accumulation d'alpha-synucléine dans le SNE. Les accumulations d'alpha-synucléine sont associées à des dommages dans les neurones entériques et peuvent être à l'origine d'un dysfonctionnement gastro-intestinal. Ils affectent à la fois les plexus myentériques et sous-muqueux de l'intestin chez les patients atteints de la MP et sont répartis dans le GIT.

La pathologie de l'alpha-synucléine pourrait commencer soit dans les bulbes olfactifs (OB) et/ou dans le SNE, puis progresser vers le SN et d'autres zones du SNC. Le NV pourrait fournir un chemin pour la propagation de la pathologie alpha-synucléine du SNE au cerveau à travers le tronc cérébral, le mésencéphale, le cerveau antérieur basal et enfin les zones corticales, tandis que l'initiation du processus pathologique dans l'OB peut affecter plus directement le cerveau via le tractus olfactif. Nos études récentes suggèrent que les processus pathologiques initiés par l'intestin dans la MP ne nécessitent pas nécessairement un agent pathogène et / ou une toxine environnementale car ils peuvent être déclenchés par le MI [27].

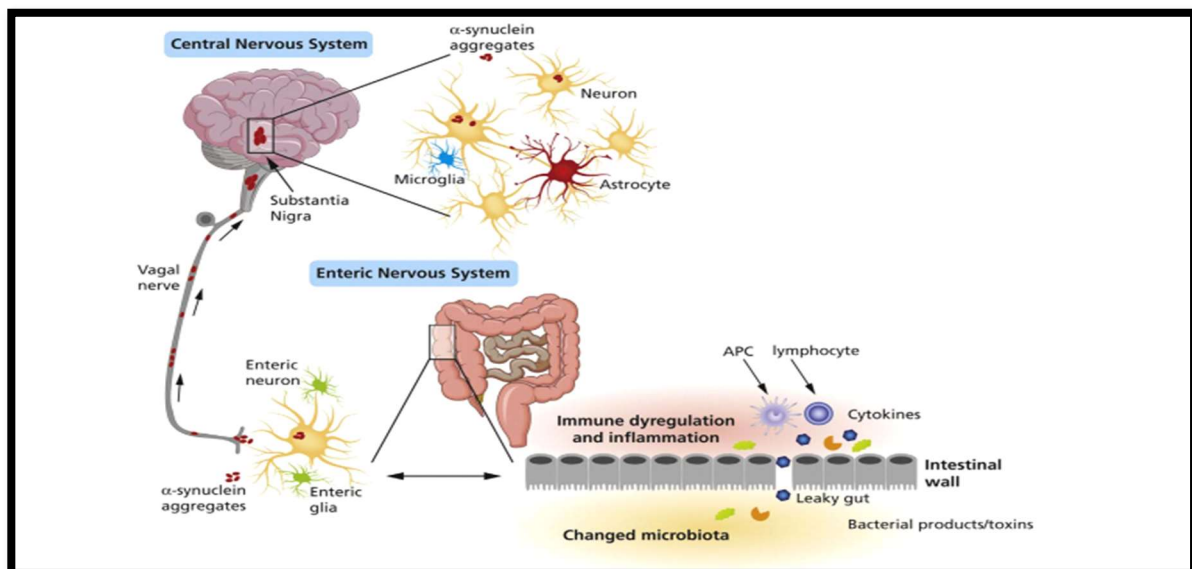


Figure 28 :Accumulation d'alpha-synucléine et sa propagation du SNE vers le cerveau [27].

2.3. Système gastro-intestinal dans la maladie de Parkinson :

La plupart des patients atteints de MP souffrent généralement de dysfonctionnements gastro-intestinaux et comprennent généralement une hypersalivation, une dysphagie, un vidange gastrique retardée, des nausées, de la constipation et une altération des habitudes intestinales.

Une prévalence plus élevée d'ulcère gastroduodéal et d'infection à HP [112] a été révélée chez les patients atteints de la MP.

La constipation est un dysfonctionnement entérique majeur de la MP et est antérieure aux symptômes moteurs des années avant la manifestation de la maladie, ce qui en fait l'un des premiers biomarqueurs du processus pathologique qui émergera finalement dans la MP

De même, SIBO, un trouble caractérisé par une croissance bactérienne excessive dans l'intestin grêle, a également été associée à la MP. Près d'un quart des patients atteints de MP souffrent de SIBO, un taux considérablement supérieur à celui observé chez les témoins sains. Le SIBO est lié à des déficiences motrices, et son éradication conduit à une amélioration des symptômes moteurs [122].

D'autres changements dans le GIT pourraient également être pertinents. Tout d'abord, une augmentation de la perméabilité intestinale ainsi que des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires coliques et une dérégulation gliale au sein du SNE des patients atteints de MP ont été décrits et peuvent expliquer, en partie, ces symptômes. De plus, il a été récemment démontré que la composition du MI est significativement différente chez les patients atteints de MP par rapport aux sujets sains et est liée au phénotype clinique.

La combinaison d'un microbiome modifié et d'une perméabilité intestinale accrue augmente la possibilité que la translocation de bactéries ou de composants / produits bactériens soit pertinente pour la pathogenèse de la MP [121, 123].

2.4. Infection microbienne dans la maladie de Parkinson :

L'exposition aux infections, aux toxines et aux lésions cérébrales aux premiers stades de la vie pourrait déclencher la MP en déclenchant un processus inflammatoire cyclique (dommages oxydatifs, excitotoxicité, dysfonctionnement mitochondriale et protéolyse) conduisant finalement à la mort neuronale. L'un des meilleurs exemples d'infection chronique dans la MP est celui de HP dans le GIT où il réduit l'absorption de la L-dopa un médicament principal

pour le traitement de la MP chez les patients atteints de troubles moteurs et aggrave ainsi les symptômes cliniques [122]. Le traitement antimicrobien pour HP pourrait améliorer les symptômes moteurs de la MP et les complications de la réponse motrice, ainsi que l'absorption et la biodisponibilité de la lévodopa. Il a également été démontré que HP réduit les niveaux de dopamine dans les zones du cerveau contrôlant la locomotion. Il est possible que HP n'ait pas une implication directe dans la pathogenèse de la MP, mais sa présence dans le GIT et la circulation systémique pourrait affecter l'avancement et les stratégies de traitement de la MP, probablement en déclenchant une inflammation et des réponses auto-immunes. D'autres agents infectieux comme un virus (encéphalite, SIDA, coronavirus) et des bactéries, ont été trouvés chez des patients atteints de MP et pourraient avoir un lien de causalité. Le rôle possible de l'invasion virale (par exemple, Herpès simplex (HSV)) a été suggéré. Comme cela a été démontré dans un modèle murin, le virus de la grippe H5N1 peut se déplacer de la périphérie vers le SNC et induire une neuroinflammation, une accumulation de l'alpha-synucléine phosphorylée et une perte de cellules dopaminergiques. Il a également été démontré que le VHC envahit le SNC et libère les cytokines inflammatoires, qui peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse de la MP [124].

Une autre étude a montré que les bactéries du sol courantes comme *Streptomyces venezuelae* pouvaient également agir comme source de toxicité et contribuer à la neurodégénérescence dopaminergique. Une étude a analysé les titres d'anticorps contre certains pathogènes infectieux courants dans le sérum des patients atteints de la MP et des témoins normaux. Ils ont découvert que la charge infectieuse du cytomégalo virus, du virus d'Epstein-Barr (EBV), HSV1, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* et de HP était associée à la MP. La charge bactérienne et la charge virale ont été indépendamment associées à la MP [29, 119].

2.5.Lien entre le microbiote intestinal et la maladie de Parkinson :

2.5.1.Dysbiose intestinale dans la maladie de Parkinson :

Le MI altéré dans la MP, 13 études ont comparé la différence de la composition du MI entre les patients atteints de la MP et les témoins [125].

Les anomalies du MI sont courantes chez les patients atteints de la MP et leur relation avec le dysfonctionnement cérébral fait l'objet d'études approfondies. Dans trois études différentes de la composition du microbiote fécal, il y a eu une diminution de la représentation des bactéries *Prevotellaceae*, *Coprococcus*, *Firmicutes*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium leptum*, *B. fragilis* et une représentation accrue des *Lactobacillaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Ruminococcaceae*, *Lactobacillus*, *Akkermansia*.

L'augmentation de l'abondance de *Lactobacillaceae* pourrait affecter le SNE car ces bactéries se sont avérées augmenter l'excitabilité des neurones coliques après hyperpolarisation en inhibant l'ouverture des canaux potassiques dépendant du calcium.

La diminution de l'abondance des *Prevotellaceae* et l'augmentation de l'abondance des *Lactobacillaceae* ont été corrélées avec une diminution des niveaux de ghréline intestinale. Cette dernière hormone peut réguler la fonction dopaminergique nigrostriatale et restreindre la neurodégénérescence de la MP et sa sécrétion est diminuée chez les patients atteints de la MP. Bien que la diminution des niveaux de *Prevotellaceae* ne soit pas spécifique à la MP et ait été signalée dans d'autres maladies telles que le TSA ou le diabète de type 1 l'augmentation des niveaux de *Prevotellaceae* fécales a été proposée comme exclusion biomarqueur de la MP.

Des études initiales utilisant l'administration per os d'eau hydrogène chez des rats et des souris ont démontré son rôle protecteur dans des modèles animaux de la MP et une étude contrôlée randomisée en double aveugle chez l'homme a montré que 1000 ml d'eau d'hydrogène par jour ont amélioré les scores totaux de l'échelle d'évaluation de la MP.

Par conséquent, les bactéries productrices d'hydrogène ont été analysées chez des patients atteints de la MP. Il y a eu une diminution de six groupes bactériens produisant de l'hydrogène : *B.fragilis*, *C.perfringens*, *Pseudomonas spp.* La plupart des souches de la famille des *Enterobacteriaceae*, 12 espèces dont *Clostridium*, le groupe *C.coccoides* et le sous-groupe *C.leptum*. Les patients atteints du syndrome du côlon irritable ont une augmentation du risque de développer une MP. Il a été proposé que le MI chez les patients atteints de MP soit déplacé vers un état pro-inflammatoire, car certains gènes liés à la production de LPS et de taxes bactériennes «pro-inflammatoires» comme *Akkermansia* et *Ralstonia* se sont avérés augmentés chez les patients atteints de la MP [108].

Après une étude plus approfondie, ils ont constaté que l'abondance relative des *entérobactéries* était positivement corrélée avec la gravité de l'instabilité posturale et la difficulté de marche chez les patients atteints de la MP.

D'autres découvertes soutenant la dysbiose intestinale dans la pathogenèse de la MP comprennent l'observation que les patients atteints de MP présentent des niveaux inférieurs de *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* et *Butyricicoccus spp.* et des niveaux accrus de *Proteus* et *Enterobacter spp.* par rapport à des témoins sains. Les patients atteints de la MP à différents stades de la maladie semblent présenter différentes altérations du MI.

Des niveaux élevés de *Clostridium coccoides* et de *Lactobacillus gasseri* ont été associés à la MP précoce et à la MP avancée, respectivement. Une étude récente basée sur 197 cas de la MP avec 130 témoins sains a révélé que les abondances relatives de *Bifidobacteriaceae*, *Christensenellaceae*, *Tissierellaceae*, *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Pasteurellaceae* et *Verrucomicrobiaceae* étaient significativement altérées dans la MP [122] .

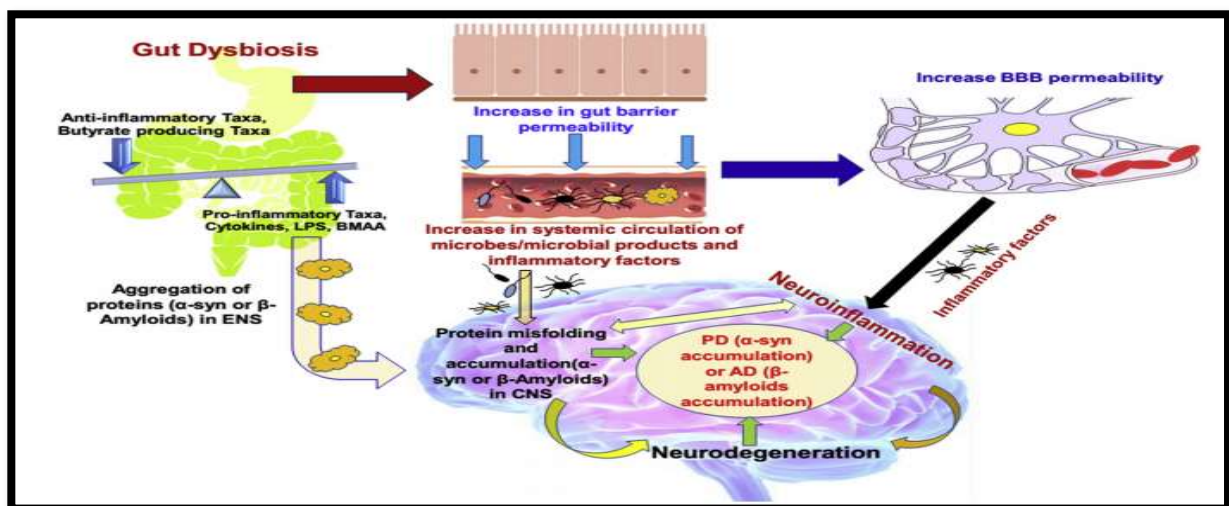


Figure 29 : Dysbiose intestinale conduisant à la pathogenèse de la MP [28]

3.Sclérose en plaques (SEP) :

3.1.Définition

Environ 2,5 millions de personnes dans le monde sont touchées par la sclérose en plaques, une maladie neurologique auto-immune démyélinisante affectant diverses parties du SNC. La SEP affecte généralement à l'âge de 20 à 40 ans, avec une prédominance chez les femmes[31, 127]. Les symptômes fréquemment observés sont la fatigue, l'engourdissement, la perte de coordination, la perte de vision, les étourdissements, la douleur, les troubles cognitifs, la dépression et les dysfonctionnements de la vessie et des intestins. La SEP peut entraîner une grave incapacité motrice, car environ 50% des patients nécessitent l'utilisation permanente d'un fauteuil roulant 25 ans après le diagnostic [31].

Bien que la cause de la SEP ne soit pas connue, plusieurs éléments de preuve indiquent un rôle pathogène crucial du système immunitaire. Des études d'association à l'échelle du génome, des analyses neuropathologiques et des essais thérapeutiques réussis soutiennent le concept selon lequel les interactions périphériques des facteurs de risque environnementaux avec les facteurs génétiques prédisposant à la SEP provoquent une attaque auto-immune du SNC provoquant la formation de lésions. Classiquement, les lésions sont définies comme des zones démyélinisées généralement à arêtes vives dans la substance blanche avec un degré variable d'inflammation, de lésions axonales et de gliose.

La présence de cellules immunitaires (cellules T et B, macrophages) et de molécules immunitaires (anticorps, complément) soutient la caractérisation de la SEP en tant que maladie inflammatoire auto-immune [31].

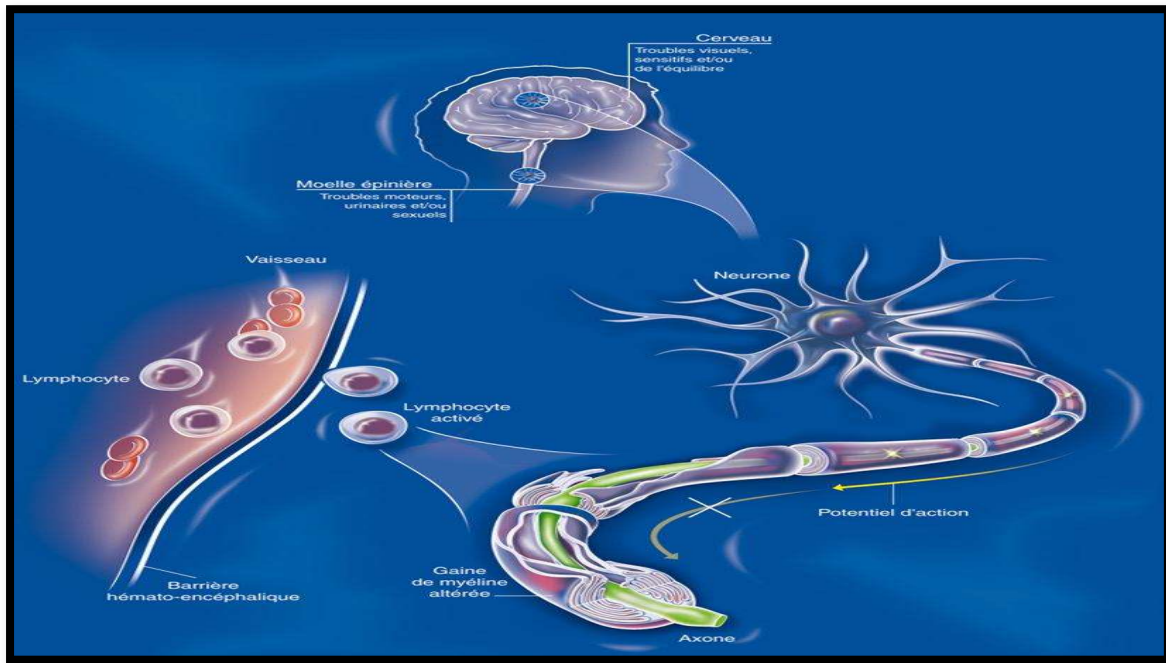


Figure 30 : Processus de démyélinisation dans la SEP [30]

3.2.Sclérose en plaques et auto-immunité :

La SEP une maladie auto-immune cliniquement courante, pour ces personnes la qualité de vie diminue lentement à mesure que la maladie progresse ; le système immunitaire de l'hôte attaque la structure isolante connue sous le nom de gaine de myéline qui entoure la tige axonale des neurones de la moelle épinière. Lorsque la gaine est dégradée, la capacité des signaux électriques à passer par l'axone est réduite, entraînant ainsi une paralysie et d'autres symptômes. La raison précise pour laquelle les cellules immunitaires détruisent la myéline reste incertaine. Dans la SEP, la gaine de myéline qui entoure les axones des cellules neuronales est dégradée par les populations de cellules immunitaires de l'hôte.

La variation génétique est attribuée à environ un tiers du risque de maladie. Les conditions environnementales ainsi que les choix de vie jouent un rôle supplémentaire dans le risque de maladie. En l'absence d'un facteur de risque exogène prédominant, il existe une ambiguïté quant à savoir si la SEP commence à la périphérie ou dans le SNC.

Dans les modèles périphériques de la SEP, les cellules T pathogènes sont activées puis libérées dans les ganglions lymphatiques drainants. À partir des ganglions lymphatiques drainants, ces

lymphocytes T pathogènes peuvent pénétrer dans la circulation et accéder au SNC en faisant le trafic de cellules B activées et de monocytes. Les modèles intrinsèques proposent que l'augmentation des lymphocytes autoréactifs soit secondaire aux lésions intrinsèques du SNC. De plus, des cellules B autoréactives se trouvent dans les méninges, le parenchyme et le LCR. Ces cellules B autoréactives peuvent sécréter des anticorps qui ont tendance à augmenter avec l'âge chez les patients atteints de SEP. Il pourrait y avoir des autoantigènes inconnus, rendant spéculatifs les mécanismes de la pathologie des cellules B autoréactifs ; cependant, le séquençage de nouvelle génération a fourni des preuves que les cellules B expérimentées par un antigène passent potentiellement par la maturation avant d'entrer dans le SNC. L'inflammation est le résultat principal des lymphocytes autoréactifs. Ces réponses provoquent des dommages axonaux et pourraient potentiellement déclencher un processus neurodégénératif chronique auto-entretenu. En conséquence, les cellules du SNC résidentes telles que la microglie et les astrocytes sécrètent en outre des molécules inflammatoires, exacerbant davantage la neurodégénérescence.

Nylander et Hafler ont démontré que le facteur inflammatoire de la SEP contient des cellules T CD4 et CD8, des cellules B et des monocytes activés qui entraînent la dégradation de la gaine de myéline entourant les nerfs.

La démyélinisation inflammatoire a été considérée comme la principale forme de pathogenèse dans la SEP. Dans les lésions de la SEP, les astrocytes jouent un rôle paradoxal lors du développement de la maladie. Les données expérimentales montrent que les astrocytes non seulement médient l'inflammation mais diminuent également les effets néfastes des facteurs pro-inflammatoires. Les astrocytes activés sécrètent des composés comprenant des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, qui ont des effets toxiques sur les neurones. Le stress oxydatif est un facteur clé dans la pathogenèse de la SEP. Les macrophages activés et la microglie dans le SNC produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des espèces réactives de l'azote et sécrètent des cytokines TNF, IL-1, IL-6 et les chimiokines (protéine inflammatoire des macrophages (MIP-1), protéine chimiotactique des monocytes (MCP-1) et protéine induite par IFN- γ (IP-10)). La mesure dans laquelle toutes ces populations cellulaires agissent en tandem pour provoquer des maladies met en évidence la nécessité de prévenir l'apparition initiale de l'inflammation et de la neurodégénérescence. En aggravant l'ampleur des

populations de cellules immunitaires autoréactives, des cellules Treg défectueuses ont également été notées dans la SEP. Les Treg défectueux pourraient contribuer à la production de lymphocytes autoréactifs et exacerber en outre les effets des lymphocytes autoréactifs préexistants. Des études montrent que les Treg sont moins nombreux et ont une fonctionnalité réduite chez les patients atteints de la SEP. La présence de cellules Treg défectueuses qui peut aider à expliquer pourquoi les cellules immunitaires autoréactives apparaissent. La dégradation de la gaine de myéline par les cellules immunitaires de l'hôte peut être médiée par les cellules Th17. Le déséquilibre entre les cellules T effectrices et les Treg conduit aux états pro-inflammatoires qui caractérisent la SEP. Les niveaux accrus de cellules Th17 sécrètent des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires qui recrutent des cellules immunitaires pour les événements de dégradation. Des Tregs réduits et dysfonctionnels ne parviendront pas à contrôler le Th17 exacerbé, ce qui entraînera une dégradation de la myéline.

La neurodégénérescence pendant la SEP peut résulter d'un stress oxydatif chronique et d'une excitotoxicité. Des études cliniques et expérimentales récentes indiquent que la SEP résulte d'une interaction négative entre la génétique et les facteurs environnementaux [128, 129].

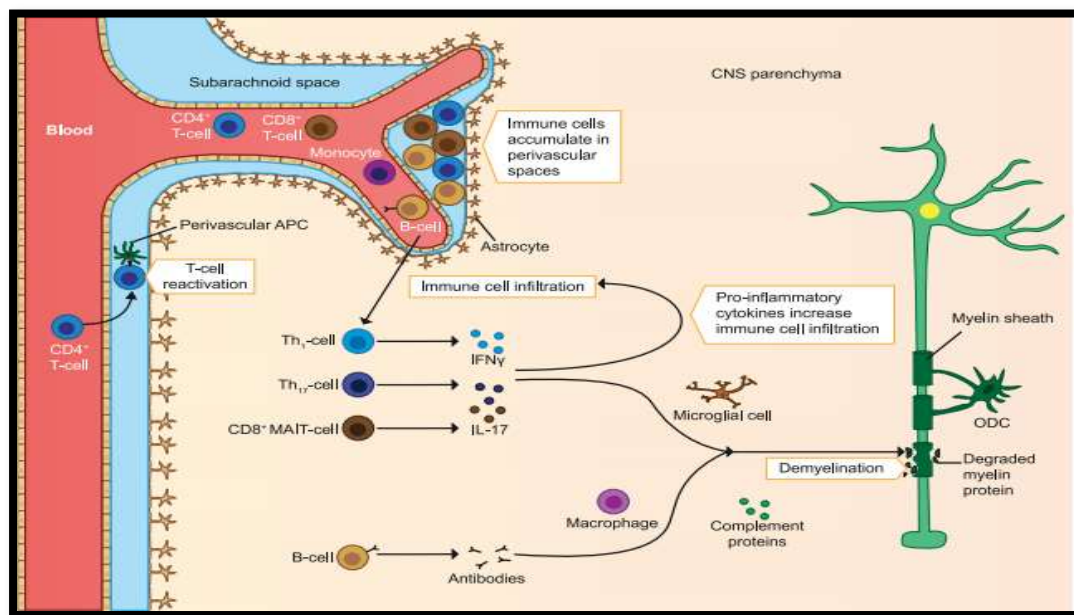


Figure 31 : Cellules immunitaires impliquées dans la pathologie de la SEP[31]

3.3.Facteurs de risque de la sclérose en plaque :

3.3.1.Facteurs de risque génétique :

Les contributions génétiques au risque de SEP existaient depuis des décennies. Le regroupement familial de la maladie, avec un risque accru dépendant du degré de similitude génétique avec le proband, et une prévalence plus élevée de la SEP dans certains groupes raciaux sont des preuves solides d'une base génétique de la maladie. Les données sur la famille et la population suggèrent que de multiples variantes d'ADN qui sont relativement fréquentes dans la population sont à la base de l'hérédité de la SEP. La SEP n'est pas entièrement génétique, car les jumeaux monozygotes ne présentent un risque de SEP de 25 à 30% à vie que lorsque l'autre jumeau a été diagnostiqué.

Des études génétiques ont révélé seules plusieurs variantes de l'antigène HLA étaient connues pour affecter le risque de SEP. Les gènes du locus de l'antigène HLA ont le plus fort effet sur le risque de SEP. Le port de HLA-DRB1 * 1501 et DQ6 est associé à environ trois fois plus de chances de développer la SEP, tandis que le port de HLA-A * 02 est associé à des chances significativement réduites de développer la SEP. Ces gènes du CMH de classe II sont impliqués dans la présentation de l'antigène aux cellules T CD4 +, et ces allèles particuliers peuvent être plus efficaces pour présenter l'auto-antigène dans un contexte qui conduit à l'auto-immunité. Plus récemment, des études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont démontré le rôle de plusieurs autres gènes impliqués dans la réponse immunitaire, y compris le CMH de classe I, soutenant la notion qu'une grande partie de la pathologie de la SEP est à médiation immunitaire [130, 131].

3.3.2.Les facteurs de risque environnementaux :

Des dizaines de facteurs environnementaux et d'expositions auraient été associés au risque de développer la SEP. Cependant, seuls quelques-uns ont été étudiés

Tableau III : Facteurs de risque environnementaux pour la sclérose en plaques[131]

Risk Factor	Odds Ratio (Approximate)	Interaction With HLA Antigen Gene	Strength of Evidence
Epstein-Barr virus seropositivity	3.6	Yes	+++
Adolescent obesity	2	Yes	+++
Smoking	1.6	Yes	+++
Vitamin D deficiency	1.4	Probably	+++
Low sunlight exposure	2	Probably	++
Shift work	1.7	No	++
Infectious mononucleosis	2	Yes	++
Passive smoking	1.3	Unknown	+
Oral tobacco	0.5	Unknown	+
Coffee	0.7	Unknown	+
Alcohol	0.6	Unknown	+

3.3.3.Infection Epstein-Bar (EBV) :

Les agents infectieux, en particulier les virus, sont souvent blâmés pour leur rôle dans le développement de la SEP. Les virus de la rougeole, de la rubéole, des oreillons et de la varicelle sont des infections courantes de l'enfance et ont donc été largement étudiés. Pourtant, malgré des résultats controversés, aucune étude n'a réellement démontré l'implication possible de ces différents virus dans la maladie de la SEP, et l'EBV reste d'un intérêt particulier. Une infection latente prolongée avec ce virus implique des lymphocytes B et affecte 90% de la population adulte. L'infection est souvent bénigne chez l'enfant, mais les symptômes peuvent être plus graves en cas d'infection primaire chez l'adulte avec développement d'une mononucléose infectieuse. De plus, les personnes avec des titres élevés d'anticorps anti-EBV ont un risque plus élevé de développer une SEP que celles avec de faibles titres, tandis que l'augmentation de ces niveaux d'anticorps précède le développement de la maladie de plusieurs années. En revanche, le risque de la SEP chez les personnes négatives à l'EBV (EBV–) est extrêmement faible par rapport aux personnes positives pour l'EBV (EBV +).

Ainsi, l'infection par l'EBV semble être une condition préalable au développement de la SEP. Dans les cas pédiatriques de SEP, une association entre le développement de la maladie et l'infection à EBV est également trouvée, mais moins fréquemment que chez les adultes.

Plus récemment, des lymphocytes B infectés par l'EBV ont été trouvés dans le cerveau des patients atteints de la SEP présentant des signes de réactivation virale au sein de lésions aiguës. Il convient également de noter que ces résultats ont été remis en question, mais ont ensuite été retrouvés dans une autre étude. Tout comme les cellules T qui reconnaissent les antigènes EBV

réagissent aux antigènes du SNC, 3 à 4% des cellules T CD4 + de l'antigène nucléaire codé EBV1 (EBNA1) chez les patients et les témoins sont capables de reconnaître les peptides de la myéline. Il est cependant probable que ce mécanisme joue un rôle mineur dans la physiopathologie de la SEP.

Enfin, une hypothèse concernant le développement des maladies auto-immunes en général propose que, suite à une diminution de la réponse CD8 +, l'EBV infecte les cellules B autoréactives en périphérie. Ces cellules B prolifèrent et migrent ensuite au sein de leurs organes cibles, où elles produisent des auto-anticorps et présentent des antigènes aux cellules T autoréactives. Cette hypothèse a été renforcée par la description récente (mais controversée) des lymphocytes B infectés par l'EBV dans le SNC des patients atteints de la SEP, ainsi que par la description dans deux études de la dérégulation de la réponse CD8 + contre les peptides EBV. Comme l'infection à EBV semble être relativement omniprésente chez les patients atteints de SEP, la prévention de son développement peut être une option réalisable pour prévenir la maladie. Cependant, les implications d'une stratégie de vaccination préventive à l'échelle de la population sont encore inconnues et doivent être explorées en premier [132].

3.3.4.Obésité :

Au cours des 30 dernières années, la prévalence de l'obésité pédiatrique a triplé et il est désormais bien connu que l'obésité est associée à un état inflammatoire global.

Plusieurs équipes ont démontré que l'obésité dans l'enfance et l'adolescence est associée à un risque accru de développer la SEP. Il existe également une corrélation entre IMC et le risque relatif de développer une SEP (mais uniquement chez les filles). Chez l'adulte, la relation entre l'obésité et le risque de SEP est moins évidente. Deux études ont suggéré que l'obésité modérée à l'âge de 20 ans double le risque de développer la SEP. Cependant, ces résultats doivent encore être confirmés en raison des limites de ces études (entre autres, IMC rétrospectif, inclusion de patients moins obèses et biais de sélection). De plus, des études récentes ont démontré des interactions entre certains gènes du CMH et l'IMC. Ainsi, l'association de l'obésité avec HLA-DRB1 * 15: 01 multiplie par huit le risque de SEP.

Une interaction entre l'infection à EBV et l'obésité peut également exister. Dans une cohorte, alors que l'obésité et l'infection par l'EBV étaient chacune associées à une probabilité environ deux fois plus élevée de la SEP, la cooccurrence des deux facteurs de risque chez la même

personne a multiplié la probabilité par 14. Ces interactions sont interprétées comme fournissant des preuves plus solides de la causalité de ces facteurs de risque environnementaux [131, 132].

3.3.5. Le tabagisme :

Le tabagisme augmente le risque de la SEP quel que soit l'âge d'exposition, la durée et l'intensité du tabagisme contribuant indépendamment à l'augmentation du risque de SEP. De plus, l'effet du tabagisme sur le risque de SEP persiste jusqu'à 5 ans après l'arrêt du tabac, mais s'inverse une décennie après l'arrêt du tabagisme, contrairement à d'autres facteurs de risque de SEP. Même le tabagisme passif a été incriminé comme facteur de risque, y compris dans la SEP d'origine pédiatrique. En plus du tabagisme autodéclaré, des niveaux élevés de cotinine sérique dans des échantillons obtenus avant de développer la SEP se sont révélés être associés à un risque accru de SEP. L'irritation pulmonaire due à l'inhalation de fumée de cigarette est le médiateur de l'association entre le tabagisme et le risque de la SEP. Ceci est similaire à plusieurs autres maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'irritation pulmonaire peut déclencher des réponses inflammatoires et une auto-immunité. Dans le modèle murin de la SEP : Encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), les lymphocytes qui attaquent le SNC acquièrent leurs capacités migratoires dans les poumons, leur permettant ainsi d'entrer dans le SNC.

Semblable à l'infection à EBV et à l'obésité, une étude non répétée a révélé qu'il existe une interaction génétique-environnementale importante entre le tabagisme et les allèles d'antigène leucocytaire humain établis pour la SEP: portant l'allèle à risque majeur HLA-DRB1*15:01 sans savoir que la variante protectrice HLA-A2 confère un OU de 5 alors que, chez les fumeurs, ce OU passe à 14 (Aucune explication physiopathologique n'a encore été découverte à ce jour) [131, 132].

3.3.6. Microbiote intestinal :

L'observation que les souris exemptes de germes sont résistantes au développement de la neuroinflammation a suscité un intérêt pour l'étude de l'association entre le microbiote humain et la SEP.

Des études préliminaires dans des populations adultes et pédiatriques ont signalé des différences dans la composition du MI entre les patients atteints de SEP et les témoins sains provoquant des changements dans le MI.

Une étude a transplanté le microbiote dérivé d'un jumeau atteint de SEP à un modèle de souris transgénique d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Le microbiote dérivé du jumeau SEP induit une incidence significativement plus élevée d'auto-immunité que le microbiote dérivé du jumeau non SEP. Ces résultats peuvent s'expliquer par la composition différente des microbiomes des patients atteints de la SEP. En effet, des taxons bactériens spécifiques sont significativement associés aux patients atteints de SEP et induisent une réponse pro-inflammatoire in vitro.

Plusieurs études en cours sur le microbiote humain, y compris le microbiote respiratoire et d'autres sites spécifiques, devraient mettre en lumière le rôle de ces micro-organismes dans la pathogenèse de la SEP [131, 132].

3.4. Lien entre le microbiote intestinal et la sclérose en plaque :

3.4.1. Barrière intestinale dans la sclérose en plaques : conséquences d'un intestin qui fuit

Une attention récente dans la connexion cerveau-intestin dans la recherche sur la SEP a porté sur le rôle du MI commensal tout en ignorant largement la barrière intestinale. Par conséquent, les preuves réelles d'une altération de la barrière intestinale dans la SEP sont limitées. Dans une étude de 12 biopsies jéjunales de patients atteints de sclérose en plaques, ont trouvé des changements histologiques subtils, tels que deux cas d'atrophie villositaire, ainsi que certains cas d'infiltration de cellules inflammatoires intestinales. Les patients atteints de SEP ont également une barrière intestinale altérée.

Il y a près de 20 ans, les enquêteurs ont constaté que les patients atteints de SEP avaient une perméabilité intestinale accrue par rapport aux témoins, en utilisant un test de rapport in vivo mannitol / lactulose. Jusqu'à 70% des patients atteints de SEP avaient une perméabilité intestinale accrue. Il a été émis l'hypothèse qu'une altération de la barrière intestinale pourrait entraîner une translocation bactérienne permettant ainsi le passage de molécules nocives telles que les modèles moléculaires associés aux microbes. Cela pourrait alors modifier les réponses immunitaires périphériques ou permettre à ces molécules d'entrer dans le SNC et altérer la neuro-immunité [32, 133].

Enfin, les altérations de la perméabilité intestinale peuvent moduler ou perpétuer la dérégulation neuro-immune en augmentant le passage transmuqueux d'antigènes nuisibles ou immunogènes. Le rôle essentiel du microbiome commensal dans la régulation de l'immunité intestinale commence à être reconnu. Les bactéries commensales sont capables de renforcer la barrière intestinale et de réguler la perméabilité intestinale.

Des altérations des mécanismes homéostatiques intestinaux dans la SEP pourraient avoir comme l'une de ses conséquences une translocation bactérienne accrue à travers une barrière intestinale altérée. Une étude récente a révélé des niveaux élevés d'endotoxine LPS dans le plasma de patients atteints de la SEP, et les concentrations d'endotoxines étaient liées à la production in vivo d'IL-6 et augmentaient les réponses in vitro de type Th17.

Enfin, l'utilisation de thérapies orales modifiant la maladie et / ou de médicaments symptomatiques dans la SEP constitue également une préoccupation, car la barrière intestinale est essentielle à l'absorption des médicaments. D'un autre côté, il n'existe actuellement aucune thérapie commercialisée pour améliorer la fonction de barrière intestinale; des agents nutritionnels, microbiens et probiotiques sont à l'étude[32, 133].

3.5. Dysbiose intestinale dans la sclérose en plaque :

Au cours des dernières années, plusieurs études ont démontré que les patients atteints de la SEP présentent une dysbiose intestinale microbienne avec à la fois un enrichissement et une déplétion de certaines populations bactériennes [33].

Il semble que les changements du MI puissent provoquer un état pro-inflammatoire entraînant des dommages au SNC, dont le point culminant est le développement de la SEP.

Les espèces de bactéries susceptibles d'être impliquées sont *Helicobacter*, *Clostridium* et *Enterococcus*. Il a également été démontré que les SFB peuvent activer les cellules Th17 intestinales, qui favorisent l'auto-immunité systémique et participent à la réponse immunitaire contre les agents pathogènes intestinaux [108].

Jangi et al. a montré des augmentations de *Methanobrevibacter* (phylum *Euryarchaeota*) et d'*Akkermansia* (phylum *verrucomicrobia*) et une diminution de *Butyricimonas* dans la SEP, ce qui est en corrélation avec l'expression génique de la signalisation de l'interféron, la maturation

des cellules dendritiques et les voies de signalisation NF- κ B dans les monocytes et les lymphocytes T [33] .

Une plus grande abondance d'espèces de protéobactéries comme *Mycoplasma*, *Pseudomonas*, *Bilophila*, *Acinetobacter calcoaceticus* et une plus faible abondance de *Sutterella* (*Proteobacteria*) ont également été observées chez patients atteints de la SEP. *Acinetobacter calcoaceticus* peut stimuler les cytokines Th1 pro-inflammatoires et abaisser les lymphocytes T CD4 régulateurs, aggravant ainsi la SEP [28].

Chez les patients traités par SEP avec IFN- β et acétate de glatiramère (GA), il y a eu une augmentation du nombre de *Sutterella* et *Prevotella* et une diminution du nombre de *Sarcina* par rapport à celles des patients non traités. L'*akkermansie* a des effets immunorégulateurs sur la transformation de la mucine en AGCC, et pourrait également jouer un rôle inverse dans la dégradation de la couche de mucus dans la fonction pro-inflammatoire. Les niveaux de Firmicutes ont été réduits chez les patients atteints de la SEP, ainsi qu'une réduction chez d'autres producteurs de butyrate, *Butyricimonas*. Le butyrate peut avoir des propriétés anti-inflammatoires, en induisant des cellules Treg dans l'intestin, et une diminution de *Butyricimonas* diminuera la production d'AGCC ce qui indique que la réduction de ces espèces chez les patients atteints de SEP peut contribuer à la maladie [33, 130].

Plusieurs auteurs ont signalé une diminution de ces *Bacteroides spp.* comme *Bacteroides stercoris* et *Bacteroides coprocola* dans le MI des patients atteints de la SEP et une corrélation négative entre le nombre de *Prevotella copri* et le risque de développement de la SEP [108].

Le MI de 20 patients pédiatriques atteints de la SEP a été examiné dans une étude de Tremlett et al. Les résultats préliminaires de l'étude montrent une augmentation de *Shigella*, *Escherichia* et *Clostridium*, toutes les espèces associées à l'infection et à l'inflammation, tandis que *Lachnospira* (Lachnospiraceae), *Verrucomicrobi* (*Ruminococcaceae*), *Fusobacteria*, *Eubacterium rectale* et *Corynebacterium* diminuent.

Ces études observationnelles ont été quelque peu limitées en nombre de patients. Tremlett n'a trouvé aucune différence dans les marqueurs immunitaires entre la SEP et les témoins; cependant, les *bacteroidetes* n'étaient inversement associés à Th17 que dans la SEP et que les *Fusobacteria* n'étaient corrélées avec les Tregs que chez les témoins [33, 130] .

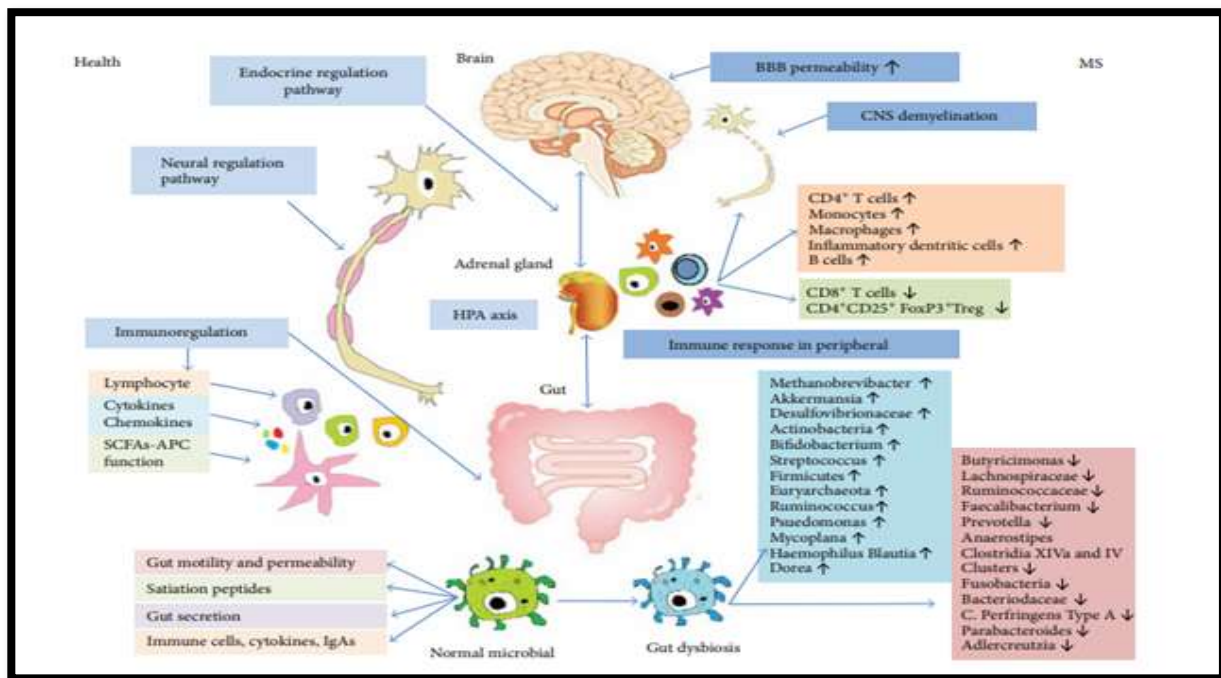


Figure 32: Rôle du microbiote intestinal dans la santé et la SEP [33]

Un autre exemple est *Clostridium perfringens* toxines B et D, qui sont capables d'induire des symptômes tels que le manque de coordination des mouvements ou une vision trouble, qui sont similaires à la SEP. Chez les patients atteints de SEP, ces toxines peuvent provoquer une inflammation de la rétine en infectant les veines barrières ou en se liant aux récepteurs du système vasculaire. Les toxines de *C. perfringens* ne sont pas détectables chez les sujets sains. Des études sur le rôle du MI dans l'EAE, qui est le modèle animal le plus largement utilisé de la SEP, ont montré qu'un traitement oral avec de l'ampicilline, de la vancomycine, de la néomycine, du sulfate et du métronidazole peut retarder l'apparition et réduire la gravité de la maladie, diminuer les niveaux de cytokines pro-inflammatoires et augmenter les niveaux d'IL-10 et IL-13 [108].

Ces travaux récents soutiennent clairement le concept proposé selon lequel, bien que les interactions puissent être bidirectionnelles, la composition du MI affecte la progression de la démyélinisation inflammatoire du SNC. Par conséquent, il est clair que le ciblage du microbiome intestinal pourrait avoir des impacts profonds sur la pathologie de la SEP [129].

3.6. Système sérotoninergique et les autres neurotransmetteurs de l'axe-intestin-cerveau dans la sclérose en plaques :

Malgré les preuves du rôle de l'axe-intestin-cerveau dans la SEP, le mécanisme sous-jacent reste inconnu. Pour répondre à cette question, nous utilisons la sérotonine comme un lien entre les neurotransmetteurs à régulation microbienne et la pathogenèse de la SEP. Des preuves circonstanciées sont fournies sur le rôle important des altérations de la 5-HT induites par le microbiote dans la pathologie de la SEP. Bien que nous nous concentrons sur la 5-HT, le rôle d'autres neurotransmetteurs à régulation microbienne tels que le GABA et la dopamine est également discuté pour mettre en évidence un nouveau domaine de recherche future.

3.6.1. Système sérotoninergique altérée dans la SEP :

Les preuves d'un système sérotoninergique modifiée dans la SEP proviennent d'études de tomographie par émission de positrons sur une cohorte de 23 patients atteints de SEP et de 22 témoins sains, 15 qui ont révélé une expression plus faible des transporteurs de 5-HT (transporteur de sérotonine (SERT)) dans les régions limbiques et paralimbiques chez les patients. On suppose qu'une expression altérée du SERT pourrait refléter la fonction homéostatique du SNC en réponse à une disponibilité modifiée de la 5-HT, bien que les mécanismes sous-jacents restent inconnus. Fait intéressant, le traitement des souris avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) [135], qui augmentent la disponibilité de 5-HT dans le SNC, l'amélioration de l'innervation 5-HT de la moelle épinière et la réduction de la sévérité de l'EAE. Les IMAO affectent également les taux de GABA et de noradrénaline dans le SNC.

Par conséquent, on peut supposer que les effets observés sont le résultat de la modulation combinée des trois neurotransmetteurs et ne dépendent pas uniquement du 5-HT.

De même, le traitement avec des ligands arylpipérazine, qui se lient au 5-HT_{1A} et au récepteur 2 de la DA, démontre que la stimulation sérotoninergique et dopaminergique combinée a un effet neuroprotecteur et réduit l'infiltration immunitaire du SNC chez les souris EAE. Les investigations cliniques ont également exploré les effets de la fluoxétine un ISRS, qui augmente la concentration de 5-HT dans le SNC des patients atteints de SEP. Ces études cliniques sont la prochaine étape dans la vérification du rôle du 5-HT dans la SEP, et la confirmation de cette hypothèse serait un point de départ pour de futures recherches visant à élucider les effets de la

signalisation sérotoninergique sur la pathogenèse de la maladie. De plus, les preuves du SSaltéré dans la SEP proviennent d'études sur la dépression. La dépression, généralement reconnue comme étant causée par de faibles niveaux de 5-HT, est une comorbidité fréquente de la SEP. La prévalence de la dépression est plus élevée chez les personnes souffrant de la maladie démyélinisante que chez les personnes en bonne santé. Ces études démontrent le rôle d'une diminution de la fonctionnalité SS dans la SEP, qui peut être due à une altération de l'immunité cellulaire [34].

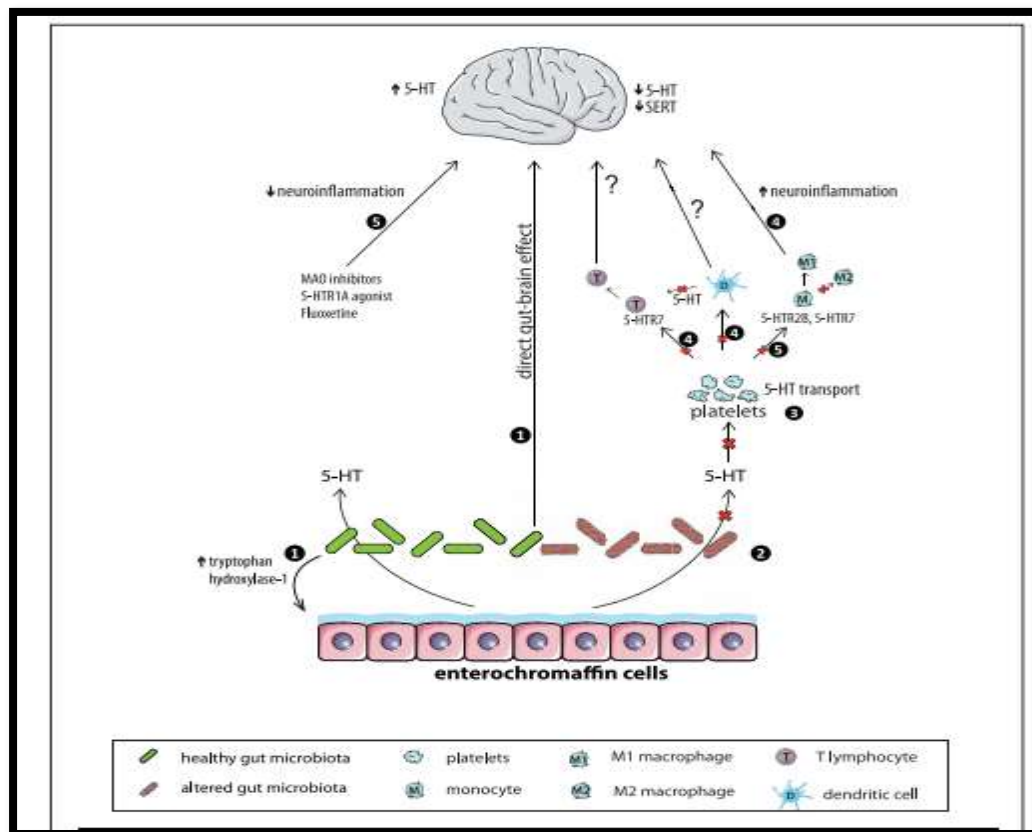


Figure 33 : Production de 5-HT et la neuroinflammation dans le SNC[34]

3.6.2. Autres médiateurs potentiels de l'axe-intestin-cerveau :

Outre la 5-HT, d'autres neurotransmetteurs sont également régulés par le MI et ont des niveaux modifiés chez les patients atteints de SEP.

GABA :

Le principal médiateur inhibiteur du SNC régule à la baisse les médiateurs pro-inflammatoires qui ciblent l'amortissement des lymphocytes T et donc l'immunité à médiation par les lymphocytes T. De plus, la production de GABA est réglementée par le MI, *Lactobacillus brevis* étant le producteur de GABA le plus efficace de la flore entérale. Le traitement des souris avec *Lactobacillus rhamnosus* montre une altération de l'expression des récepteurs GABA dans le SNC accompagnée de changements associés dans le comportement des souris indiquant que les bactéries régulent la signalisation GABA à la fois dans le SNC et à la périphérie. Enfin, les voies GABAergiques modifiées sont liées à la SEP. Les régulateurs essentiels de la signalisation GABA dans le cerveau sont les transporteurs GABA (GAT).

Les GAT sont exprimés sur les macrophages et les lymphocytes et sont régulés à la hausse pendant l'activation immunitaire pour épuiser le GABA extracellulaire. Une diminution de l'expression du GAT est détectée dans la matière cérébrale blanche et les macrophages cérébraux des patients atteints de SEP. Le traitement avec la ganaxolone (un modulateur allostérique positif du récepteur GABA) supprime la GAT dans les macrophages et atténue la neuroinflammation, soulignant le rôle des altérations GABAergiques dans la SEP.

Dopamine :

La dopamine contrôle la locomotion, la cognition, la régulation endocrinienne et a été associée à des maladies neurodégénératives. In vitro, les bactéries intestinales humaines produisent de la dopamine à des concentrations très élevées par rapport à ses niveaux physiologiques. De plus, des expériences avec des rats GF démontrent un taux de renouvellement dopaminergique plus faible dans le SNC accompagnée d'un comportement anxieux et d'une réponse neuroendocrine améliorés, mettant en évidence le rôle du microbiote dans la régulation du système dopaminergique.

Enfin, la dopamine joue également un rôle dans la modulation immunitaire et ses niveaux diminués sont liés à la rechute de la SEP.

Les neurotransmetteurs discutés n'épuisent pas l'arsenal de composés modulés par le microbiote ayant des effets sur la neuroinflammation mais indiquent une nouvelle direction

d'investigations futures pour relier d'autres neurotransmetteurs réglementés par le microbiote à des troubles démyélinisants [34].

III-ACTUALITES DE STRATEGIES THERAPEUTIQUES MODULANTES LE MICROBIOTE INTESTINAL :

1.Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques et psychobiotiques :

1.1.Definitions :

1.1.1.Probiotiques :

Les probiotiques sont les micro-organismes vivants (le plus souvent des bactéries, mais il peut s'agir aussi de levures) dont la consommation a un effet bénéfique sur notre santé. La définition précise des probiotiques établit par l'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture / Organisation mondiale de la santé (FAO/OMS) en 2001 est : « Micro-organismes vivants qui, une fois ingérés en quantité adéquate, confèrent une bénéfice de santé à l'hôte. »

En 2013, un groupe d'experts a permis d'établir de grandes lignes directrices sur les probiotiques à partir des publications et a confirmé la définition établie initialement.

La transcription du terme scientifique probiotique dans un cadre réglementaire européen se fait par l'obtention d'allégations santé qui établissent une relation de cause à effet entre la consommation d'un produit et l'effet allégué. Ainsi, ne peut être défini comme probiotique qu'un micro-organisme spécifique dont le bénéfice sur la santé a été prouvé par des études contrôlées. Ceci explique que les micro-organismes vivants des aliments qui en contiennent naturellement (exemple des aliments fermentés) ne peuvent être considérés comme des probiotiques s'ils n'ont pas fait la preuve de leurs bénéfices sur la santé par la réalisation d'études spécifiques. Aussi dans le domaine alimentaire, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) n'a pas encore autorisé d'allégations santé pour les probiotiques, sauf pour le yaourt. Les micro-organismes (*Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*) utilisés pour la fabrication du yaourt sont, pour le moment, les seuls qui ont reçu une allégation santé. Il a été reconnu que les ferments du yaourt permettent une meilleure digestion du lactose contenu dans cet aliment pour les individus digérant mal le lactose. Il est

interdit d'utiliser le mot « probiotique » à des fins commerciales car il induit implicitement un bénéfice santé. Ce terme est donc davantage utilisé par la communauté scientifique. Même si l'EFSA ne reconnaît pas aujourd'hui que les bénéfices santé des bactéries du yaourt favorisant la digestion du lactose, il existe de bons niveaux d'évidence concernant les effets d'autres micro-organismes sur la santé. Légalement, les probiotiques ne sont pas considérés comme un médicament, aussi cette définition ne permet pas d'emblée de les destiner à des personnes malades. Il y'a un décalage entre le fait que le terme « probiotique » soit souvent utilisé par les scientifiques ou les acteurs de santé et son absence de reconnaissance réglementaire qui limite sa connaissance par le grand public [136].

1.1.2. Prébiotiques :

Le concept prébiotique a été introduit pour la première fois en 1995 par Glenn Gibson et Marcel Roberfroid.

Le prébiotique a été décrit comme «un ingrédient alimentaire non digestible qui affecte avantageusement l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et / ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries dans le côlon, et améliore ainsi la santé de l'hôte».

En 2008, la 6^{ème} réunion de l'Association scientifique internationale des probiotiques et prébiotiques (ISAPP) a défini les «prébiotiques alimentaires» comme «un ingrédient fermenté sélectivement qui entraîne des changements spécifiques dans la composition et / ou l'activité du microbiote gastro-intestinal, conférant ainsi des avantages sur la santé de l'hôte ».

Les prébiotiques doivent remplir les critères suivants :

- 1 : Etre résistant au pH acide de l'estomac, ne peut pas être hydrolysé par les enzymes mammifères et ne doit pas non plus être absorbé dans le tractus gastro-intestinal.
- 2 : Etre fermentescible par le MI
- 3 : Stimuler spécifiquement la croissance et / ou l'activité des bactéries intestinales bénéfiques pour notre santé de l'hôte

Cependant, les bénéfices des prébiotiques ne sont pas réduits exclusivement à l'intestin, ils peuvent également agir de manière systémique dans certains traitements thérapeutiques.

Les prébiotiques sont des substrats alimentaires non viables contrairement aux probiotiques. Ils sont généralement composés de sucres liés comme les oligosaccharides et les

polysaccharides à chaînes courtes. Ces molécules ont pour caractéristique chimique d'être indigestibles par les enzymes présentes dans le tractus intestinal. Elles vont donc pouvoir servir de substrats nutritionnels aux micro-organismes considérés « bénéfiques » comme *Bifidobacterium* et *Bacteroides* ou entrer en contact directement avec les cellules environnantes.

Les fructanes tels que les fructo-oligosaccharides [137] et l'inuline, ainsi que les galactanes comme les galactooligosaccharides (GOS) ont été les prébiotiques les plus étudiés pour leurs effets modulateurs sur le microbiote. Aujourd'hui de nouveaux composés sont considérés comme des prébiotiques : les oligosaccharides présents dans le lait humain (human milk oligosaccharides : HMO), de nouveaux oligosaccharides comme les AG polyinsaturés ou encore les acides linoléiques conjugués. Les prébiotiques les plus présents dans nos aliments sont les FOS et l'inuline, retrouvés dans certains légumes comme le poireau, l'oignon, l'ail, l'artichaut, la chicorée ou l'asperge, et dans certains fruits comme la banane et dans des céréales.

Les FOS, GOS et l'inuline sont présents dans certaines préparations pour nourrissons.

Les effets des prébiotiques sont souvent confondus avec les effets d'une consommation de fibres. Ceci est dû à une confusion quant à leurs définitions. En effet, la plupart des fibres alimentaires sont faiblement digestibles et influencent de manière globale l'ensemble du microbiote de l'intestin, contrairement aux prébiotiques qui eux ont un effet s'appliquant exclusivement à certaines espèces, qu'on appelle bifidogènes.

Enfin, les prébiotiques vont avoir un effet sur le fonctionnement de différents systèmes comme le microbiote, les muqueuses et le système immunitaire par différents mécanismes [138, 139].

1.1.3.Symbiotiques :

Des formules contenant à la fois des probiotiques et des prébiotiques sont également utilisées en nutrition animale. En 1995, Gibson et Roberfroid ont introduit le terme de «synbiotique» en spécifiant de cette manière «un mélange de probiotiques et de prébiotiques qui a un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant la survie et l'implantation de compléments alimentaires microbiens vivants dans le GIT, en stimulant sélectivement la la croissance et / ou l'activation du métabolisme d'une ou d'un nombre limité de bactéries bénéfiques pour la santé, améliorant ainsi le bien-être de l'hôte ».

Le mot «symbiotique» impliquant une synergie, le terme devrait être réservé aux produits dans lesquels un composant prébiotique favorise sélectivement un micro-organisme probiotique.

Au sens strict, un produit contenant de l'oligofructose et des *bifidobactéries* probiotiques répondrait à la définition, contrairement à un produit contenant de l'oligofructose et une souche probiotique de *Lactobacillus casei*.

Une combinaison de bactéries du genre *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus* avec FOS dans les produits symbiotiques semble être la plus populaire.

Le principal objectif de ce type de combinaison est l'amélioration de la survie des micro-organismes probiotiques dans le GIT. Les symbiotiques ont des propriétés probiotiques et prébiotiques et ont été créés afin de surmonter certaines difficultés possibles dans la survie des probiotiques dans le GIT.

Les probiotiques influencent avantageusement l'équilibre intestinal et constituent une barrière protectrice pour le TD. Les prébiotiques, d'autre part, fournissent de l'énergie et des nutriments aux bactéries probiotiques.

Par conséquent, une combinaison appropriée des deux composants dans un seul produit devrait garantir un effet supérieur, par rapport à l'activité du probiotique ou du prébiotique seul.

L'effet sur la santé des symbiotiques est probablement associé à la combinaison individuelle d'un probiotique et d'un prébiotique. Compte tenu d'un grand nombre de combinaisons possibles, l'application de symbiotiques pour la modulation du LI chez les animaux semble prometteuse [140, 141].

Les symbiotiques ont été développés pour surmonter d'éventuelles difficultés de survie des probiotiques. Il semble que la justification de l'utilisation des symbiotiques soit basée sur des observations montrant l'amélioration de la survie des bactéries probiotiques lors du passage dans le tractus intestinal supérieur. Une implantation plus efficace dans le côlon ainsi qu'un effet stimulant de la croissance des probiotiques et des bactéries omniprésentes contribuent à maintenir l'homéostasie intestinale et un corps sain.

Plusieurs facteurs comme le pH, H₂O₂, les acides organiques, l'oxygène, le stress hydrique, etc. ont été jugées comme affectant la viabilité des probiotiques, en particulier dans les produits laitiers comme les yaourts. Les souches probiotiques utilisées dans les formulations symbiotiques comprennent *Lactobacilli*, *Bifidobacteria spp*, *S. boulardii*, *B. coagulans* etc.,

tandis que les principaux prébiotiques utilisés comprennent des oligosaccharides comme le fructooligosaccharide [137], le GOS et le xyloseoligosaccharide (XOS), l'inuline, les prébiotiques d'origine naturelle comme les racines de chicorée et de yacon, etc.

Les avantages pour la santé revendiqués par la consommation de symbiotiques par les humains comprennent :

- Des niveaux accrus de *lactobacilles* et de *bifidobactéries* et un microbiote intestinal équilibré
- L'amélioration de la fonction hépatique chez les patients cirrhotiques
- L'amélioration de la capacité immunomodulatrice
- Prévention de la translocation bactérienne et réduction de l'incidence des infections nosocomiales chez les patients chirurgicaux, etc [142].

1.2.Mécanisme d'action et effets positifs :

1.2.1.Probiotique

Un progrès significatif a été observé récemment dans le domaine des études sur les probiotiques, principalement en ce qui concerne la sélection et les caractéristiques des cultures probiotiques individuelles, leur utilisation possible et leur effet sur la santé.

Les probiotiques ont de nombreuses fonctions avantageuses dans les organismes humains. Leur principal avantage est l'effet sur le développement du microbiote habitant l'organisme de manière à assurer un bon équilibre entre les agents pathogènes et les bactéries qui sont nécessaires au fonctionnement normal de l'organisme.

Des micro-organismes vivants répondant aux critères applicables sont utilisés dans la production d'aliments fonctionnels et dans la conservation de produits alimentaires. Leur effet positif est utilisé pour la restauration du microbiote naturel après une antibiothérapie. Une autre fonction consiste à contrer l'activité du microbiote intestinal pathogène, introduit à partir d'aliments et d'environnement contaminés.

Par conséquent, les probiotiques peuvent inhiber efficacement le développement de bactéries pathogènes, telles que *Clostridium perfringens*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella Enteritidis*, *E. coli*, diverses espèces de *Shigella*, *Staphylococcus* et *Yersinia*, empêchant ainsi l'intoxication alimentaire.

Un effet positif des probiotiques sur les processus de digestion, le traitement des allergies alimentaires, les candidoses et les caries dentaires a été confirmé. Les micro-organismes probiotiques tels que *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium adolescentis* et *Bifidobacterium pseudocatenulatum* sont des producteurs naturels de vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B6, B8, B9, B12). Ils augmentent également l'efficacité du système immunologique, améliorent l'absorption des vitamines et des composés minéraux et stimulent la génération d'acides organiques et d'acides aminés.

Les micro-organismes probiotiques peuvent également être capables de produire des enzymes, telles que l'estérase, la lipase et les co-enzymes A, Q, NAD et NADP. Certains produits du métabolisme des probiotiques peuvent également présenter des propriétés antibiotiques (acidophile, bacitracine, lactacine), anticancérigènes et immunosuppresseurs.

Les études moléculaires et génétiques ont permis de déterminer les bases de l'effet bénéfique des probiotiques, impliquant quatre mécanismes :

1. Antagonisme par la production de substances antimicrobiennes
2. Concurrence avec des agents pathogènes pour l'adhésion à l'épithélium et pour les nutriments
3. Immunomodulation de l'hôte
4. Inhibition de la production de toxines bactériennes.

Les deux premiers mécanismes sont directement associés à leur effet sur d'autres micro-organismes. Ces mécanismes sont importants pour la prophylaxie et le traitement des infections, ainsi que pour le maintien de l'équilibre du MI de l'hôte.

La capacité des souches probiotiques à s'agréger, comme l'un de leurs mécanismes d'action, peut conduire à la formation d'une barrière protectrice empêchant les bactéries pathogènes de coloniser l'épithélium. Les bactéries probiotiques peuvent adhérer aux cellules épithéliales, bloquant ainsi les agents pathogènes. Ce mécanisme exerce un effet important sur l'état de santé de l'hôte.

De plus, l'adhésion de micro-organismes probiotiques aux cellules épithéliales peut déclencher une cascade de signalisation, conduisant à une modulation immunologique. Alternativement, la libération de certains composants solubles peut provoquer une activation directe ou indirecte (via les cellules épithéliales) des cellules immunologiques. Cet effet joue un rôle important dans

la prévention et le traitement des maladies contagieuses, ainsi que dans l'inflammation chronique du TD ou d'une partie de celui-ci [143].

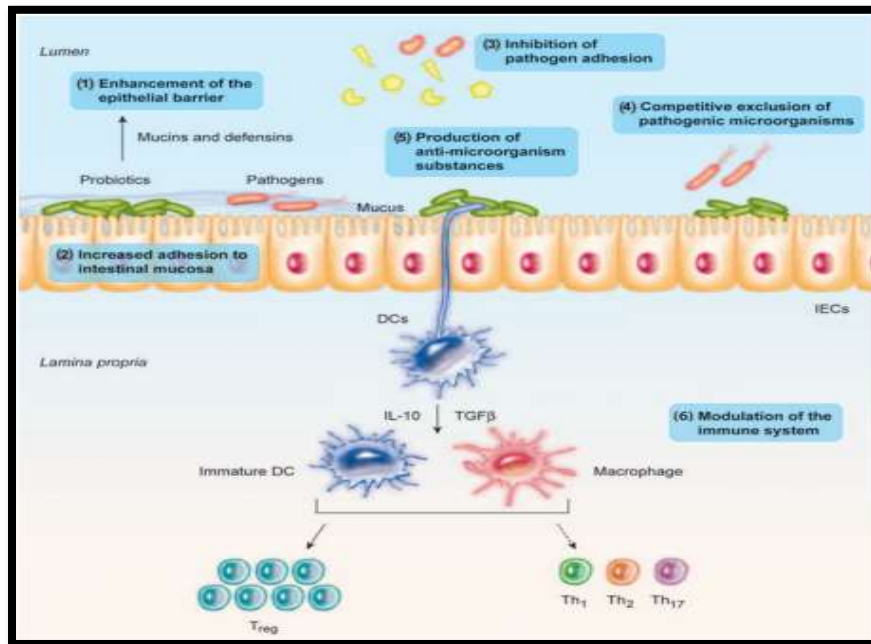


Figure 34 : Principaux mécanismes d'action des probiotiques[35]

Il existe également des suggestions sur le rôle possible des probiotiques dans l'élimination des cellules cancéreuses [144].

Les résultats d'études in vitro indiquent le rôle des substances de faible poids moléculaire produites par des micro-organismes probiotiques (par exemple, l'hydroperoxyde et les ACGG) dans l'inhibition de la réplication d'agents pathogènes [145].

Par exemple, les bactéries du genre *Lactobacillus* peuvent être capables de produire des bactériocines, y compris des substances de faible poids moléculaire (LMWB - peptides antibactériens), ainsi que des substances de haut poids moléculaire (bactériocines de classe III) et certains antibiotiques. Les bactéries probiotiques (par exemple, *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*) peuvent produire les acides biliaires dits conjugués (dérivés des acides biliaires), démontrant un effet antibactérien plus fort que les sels biliaires produits par leur hôte [153].

D'autres études sont nécessaires pour expliquer le mécanisme d'acquisition d'une résistance à leurs propres métabolites par les bactéries du genre *Lactobacillus*.

Le nutriment essentiel à presque toutes les bactéries, à l'exception des bactéries lactiques, est le fer. Il s'avère que les bactéries *Lactobacillus* n'ont pas besoin de fer dans leur environnement naturel, ce qui peut être leur avantage crucial par rapport aux autres micro-organismes. *Lactobacillus delbrueckii* affecte la fonction d'autres microbes en liant l'hydroxyde de fer à sa surface cellulaire, le rendant ainsi indisponible pour d'autres microbes.

L'effet immunomodulateur du microbiote intestinal, y compris des bactéries probiotiques, est basé sur trois phénomènes apparemment contradictoires :

1. Induction et maintien de l'état de tolérance immunologique aux antigènes environnementaux (nutritionnels et par inhalation) ;
2. Induction et contrôle des réactions immunologiques contre les agents pathogènes d'origine bactérienne et virale ;
3. Inhibition des réactions auto-agressives et allergiques.

La stimulation immunologique induite par les probiotiques se manifeste également par l'augmentation de la production d'immunoglobulines, l'augmentation de l'activité des macrophages et des lymphocytes et la stimulation de la production d'IFN γ .

Les probiotiques peuvent influencer le système immunologique congénital et acquis par le biais de métabolites, de composants de la paroi cellulaire et d'ADN, reconnus par les cellules spécialisées de l'hôte (par exemple, celles équipées de récepteurs). Les principales cellules hôtes qui sont importantes dans le contexte de la réponse immunitaire sont les cellules épithéliales intestinales et les cellules immunitaires intestinales. Les composants de la paroi cellulaire des bactéries lactiques stimulent l'activité des macrophages. Ceux-ci, à leur tour, sont capables de détruire les microbes rapidement par la production accrue de radicaux libres d'oxygène et d'enzymes lysosomales.

Les bactéries probiotiques sont également capables de stimuler la production de cytokines par les cellules immunocompétentes du GIT [146]. En revanche, l'activité immunologique des levures est associée à la présence de glucanes dans leur paroi cellulaire. Ces composés stimulent la réponse du système réticuloendothélial [147].

Le dernier des effets probiotiques est l'inhibition de la production de toxines bactériennes basé sur des actions conduisant à l'inactivation des toxines et aide à l'élimination des toxines des nutriments du corps.

L'aide à la détoxification du corps peut se faire par adsorption (certaines souches peuvent lier les toxines à leur paroi cellulaire et réduire l'absorption intestinale des toxines), mais peut également résulter du métabolisme des mycotoxines (par exemple, l'aflatoxine) par les microorganismes. Cependant, tous les probiotiques ne présentent pas de propriétés détoxifiantes, car il s'agit d'une caractéristique liée à la souche.

L'efficacité de certains probiotiques dans la lutte contre la diarrhée est probablement associée à leur capacité à protéger l'hôte des toxines. La réduction des réactions métaboliques conduisant à la production de toxines est également associée à la stimulation de voies conduisant à la production d'enzymes natives, de vitamines et de substances antimicrobiennes.

Très probablement, tous les mécanismes d'action probiotique susmentionnés ont un effet sur la protection contre les infections, le cancer et la stabilisation de l'équilibre du microbiote intestinal de l'hôte. Cependant, il semble peu probable que chacun des micro-organismes probiotiques possède des propriétés des quatre aspects simultanément et constitue un remède universel à de multiples maladies. Un rôle important dans l'action des probiotiques est joué par les caractères spécifiques à l'espèce et à la souche, tels que: la structure cellulaire, la surface cellulaire, la taille, les propriétés métaboliques et les substances sécrétées par les micro-organismes. L'utilisation d'une combinaison de probiotiques démontrant divers mécanismes d'action peut fournir une protection renforcée offerte par un produit bio-thérapeutique [143].

1.2.2.Prébiotique :

Les prébiotiques sont présents dans les produits naturels, mais ils peuvent également être ajoutés aux aliments. Le but de ces ajouts est d'améliorer leur valeur nutritionnelle et sanitaire. Quelques exemples sont : l'inuline, les fructooligosaccharides, le lactulose et les dérivés du galactose et des β -glucanes. Ces substances peuvent servir de milieu aux probiotiques. Ils stimulent leur croissance et ne contiennent aucun micro-organisme.

Les prébiotiques ne sont pas digérés par les enzymes de l'hôte et atteignent le côlon sous une forme pratiquement inchangée, où ils sont fermentés par des bactéries saccharolytiques (par exemple, le genre *Bifidobacterium*). La consommation de prébiotiques affecte largement la composition du MI et son activité métabolique. Cela est dû à la modulation du métabolisme lipidique, à une absorbabilité accrue du calcium, à un effet sur le système immunologique et la modification de la fonction intestinale [148]. Il est très probable que la fourniture d'une source d'énergie que seules des espèces spécifiques du microbiote peuvent utiliser a un impact plus important sur la composition et le métabolisme du microbiote que ces autres facteurs. La structure moléculaire des prébiotiques détermine leurs effets physiologiques et les types de micro-organismes capables de les utiliser comme source de carbone et d'énergie dans l'intestin. Il a été démontré que, malgré la variété de glucides qui présentent l'activité prébiotique, l'effet de leur administration est une augmentation du nombre de bactéries bénéfiques, principalement du genre *Bifidobacterium* [149, 150].

Le mécanisme d'un effet bénéfique des prébiotiques sur les fonctions immunologiques reste incertain. Plusieurs modèles possibles ont été proposés :

- Les prébiotiques sont capables de réguler l'action des enzymes lipogéniques hépatiques en influençant la production accrue d'AGCC, tels que l'acide propionique.
- La production d'AGCC (en particulier d'acide butyrique) à la suite de la fermentation a été identifiée comme un modulateur de l'acétylation des histones, augmentant ainsi la disponibilité de nombreux gènes pour les facteurs de transcription.
- La modulation de la production de mucine.
- Il a été démontré que le FOS et plusieurs autres prébiotiques provoquent une augmentation du nombre de lymphocytes et / ou de leucocytes dans les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT) et dans le sang périphérique.
- La sécrétion accrue d'IgA par les GALT peut stimuler la fonction phagocytaire des macrophages intra-inflammatoires.

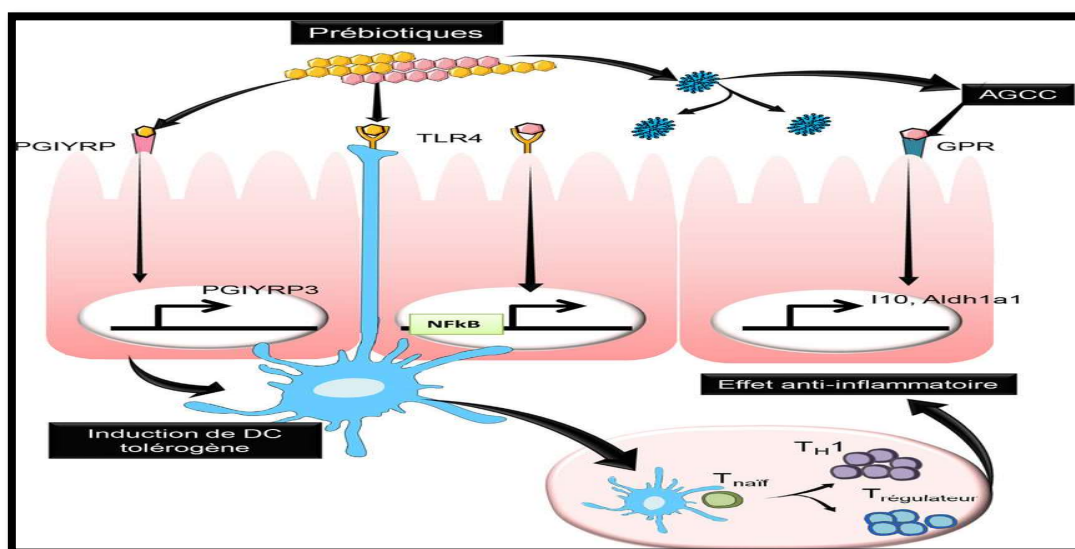


Figure 35 : Effets directs et indirects des prébiotiques sur l'épithélium intestinal et le système immunitaire [36]

Le principal objectif des prébiotiques est de stimuler la croissance et l'activité des bactéries bénéfiques dans le GIT, ce qui confère un bénéfice sanitaire à l'hôte. Grâce à des mécanismes tels que l'antagonisme (la production de substances antimicrobiennes) et la compétition pour l'adhésion épithéliale et pour les nutriments, le MI agit comme une barrière contre les agents pathogènes. Les produits finaux du métabolisme des glucides sont principalement des AGCC, à savoir: l'acide acétique, l'acide butyrique et l'acide propionique, qui sont ensuite utilisés par l'hôte comme source d'énergie [151]. En raison de la fermentation des glucides, *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus* peuvent produire certains composés inhibant le développement de pathogènes gastro-intestinaux, ainsi que provoquer une réduction du pH intestinal.

De plus, les bactéries du genre *Bifidobacterium* présentent une tolérance aux AGCC produits et un pH réduit. Par conséquent, en raison de leur effet favorable sur le développement de bactéries intestinales bénéfiques, l'administration de prébiotiques peut participer à l'inhibition du développement d'agents pathogènes. Il existe très peu de résultats d'études documentés concernant l'inhibition du développement d'agents pathogènes par les prébiotiques [143].

1.2.3.Symbiotiques :

Deux modes d'action synbiotique sont connus :

- Action par l'amélioration de la viabilité des micro-organismes probiotiques ;
- Action par la fourniture d'effets spécifiques sur la santé.

La stimulation des probiotiques par les prébiotiques entraîne la modulation de l'activité métabolique dans l'intestin avec le maintien de la biostructure intestinale, le développement d'un microbiote bénéfique et l'inhibition des pathogènes potentiels présents dans le tractus gastro-intestinal. Les synbiotiques entraînent une réduction des concentrations de métabolites indésirables, ainsi que l'inactivation des nitrosamines et des substances cancérigènes. Leur utilisation entraîne une augmentation significative des niveaux d'acides gras à chaîne courte, de cétones, de sulfures de carbone et d'acétates de méthyle, ce qui peut potentiellement avoir un effet positif sur la santé de l'hôte [152]. Quant à leur efficacité thérapeutique, les propriétés souhaitables des symbiotiques comprennent des effets antibactériens, anticancérogènes et anti-allergiques. Ils neutralisent également les processus de décomposition dans l'intestin et préviennent la constipation et la diarrhée. Il s'avère que les symbiotiques peuvent être très efficaces dans la prévention de l'ostéoporose, la réduction des taux de graisse et de sucre dans le sang, la régulation du système immunologique et le traitement des troubles cérébraux associés à une fonction hépatique anormale. Le concept de mécanismes d'action symbiotique, basé sur la modification du MI avec des micro-organismes probiotiques et des prébiotiques correctement sélectionnés comme substrats [143].

1.3.Indications :

1.3.1 Probiotiques :

Face aux maladies généralisées et aux sociétés vieillissantes, l'utilisation des connaissances sur la microbiocénose du GIT et sur l'effet bénéfique des bactéries probiotiques prend de plus en plus d'importance. La consommation d'aliments prétraités (restauration rapide), contenant souvent des quantités excessives de graisses et des quantités insuffisantes de légumes, est un autre facteur de modification néfaste du MI humain. Il n'y a actuellement aucun doute sur le fait que le système de micro-organismes intestinaux et sa modification souhaitable avec des formules et des produits probiotiques peuvent protéger les gens contre les problèmes entéraux et influencer l'amélioration globale de la santé. Il a été suggéré que les probiotiques, composés de souches de *lactobacilles*, de *bifidobactéries* et de *saccharomycètes*, jouent un rôle dans la

lutte contre les maladies humaines, telles que la stéatose hépatique non alcoolique, les maladies allergiques et l'asthme. Ils favorisent également la protection contre les maladies atopiques chez le nourrisson pendant la grossesse et l'allaitement. Les probiotiques peuvent être utiles dans le traitement des affections entérales inflammatoires, y compris la CU, la MC et l'iléite non spécifique [143,160]

Il a été démontré que les probiotiques sont efficaces dans des conditions cliniques variées, allant de la diarrhée infantile, de l'entéocolite nécrosante, de la diarrhée associée aux antibiotiques, de la rechute de la colite à *Clostridium difficile*, des infections à HP, de la maladie inflammatoire de l'intestin au cancer, de l'infection uro-génitale féminine et des infections chirurgicales. Preuves de l'efficacité probiotique dans l'entéocolite nécrosante est un trouble intestinal dévastateur auquel un enfant prématuré peut être confronté dans une unité de soins intensifs néonataux. Elle se caractérise par une distension abdominale, des vomissements bilieux, une diarrhée sanglante, une léthargie, une apnée et une bradycardie.

Les probiotiques dans les pathologies du neurodéveloppement et neurodégénératives :

La recherche de probiotiques pouvant affecter les fonctions cognitives, appelées psychobiotiques, a augmenté ces dernières années. Les psychobiotiques sont définis comme des organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, produisent des effets bénéfiques sur la santé des patients souffrant de maladies psychiatriques.

❖ TSA

Les probiotiques ont été testés pour normaliser la composition microbienne intestinale et le métabolisme, améliorer la barrière intestinale et soulager les patients souffrant de TSA. Une étude a rapporté qu'une combinaison de *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *Lactobacillus delbrueckii*, *B. longum* et *B. bifidum*, formulée avec l'immunomodulateur Del-Immune V (*Lactobacillus rhamnosus* V lysate), a diminué la gravité des symptômes de TSA et amélioré les symptômes gastro-intestinaux chez 33 enfants. De plus, une étude récente sur «Children Dophilus» (une combinaison de trois espèces de *Lactobacillus*, deux espèces de *Bifidobacterium* et une souche de *Streptococcus*) chez 10 enfants TSA a montré un dysfonctionnement gastro-intestinal plus élevé chez les enfants TSA frères et sœurs et une très

forte association de la quantité de *Desulfovibrio spp.* avec la gravité de l'autisme. Après l'intervention, le rapport *Bacteroidetes / Firmicutes*, *Desulfovibrio spp.* et la quantité de *Bifidobacterium spp.* ont été normalisés dans les fèces des enfants autistes. Cependant, les effets des traitements avec des probiotiques sur les enfants atteints de TSA doivent être évalués par le biais d'essais rigoureux et contrôlés.

Dans une étude clinique récente en cours, Santocchi et al. fournissent un probiotique multispécifique (une souche de *S. thermophilus* DSM 24731, trois souches de *Bifidobacterium* (*B. breve* DSM 24732, *B. longum* DSM 24736 et *B. infantis* DSM 24737), et quatre souches de *Lactobacillus* (*L. acidophilus* DSM 24735, *Lactobacillus plantarum* DSM 24730, *Lactobacillus paracasei* DSM 24733 et *L. delbrueckii subsp. Bulgaricus* DSM 24734) à un groupe de 100 enfants d'âge préscolaire atteints de TSA. Cette étude tentera de fournir de nouvelles perspectives sur les schémas cliniques et neurophysiologiques en réponse à une mélange probiotique chez les patients atteints de TSA [160].

❖ TDAH

Selon Partty et ses collègues, les nourrissons qui ont reçu *L. rhamnosus* GG présentaient un risque réduit de développer un TDAH. Des traitements de compléments alimentaires contenant du *L. acidophilus* améliore la maîtrise de soi et l'attention des enfants atteints de TDAH. Une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, est en cours pour enquêter sur l'effet des suppléments probiotiques sur les étudiants atteints de TDAH. Le critère de jugement principal sera évalué sur les symptômes du déficit de l'attention (test MOXO) après 6 mois de prise de probiotiques [93].

❖ Alzheimer :

Il a été démontré que le MI peut être modifié afin de prévenir la progression de la pathogenèse de la MA. Un essai contrôlé randomisé en double aveugle a été fait sur des personnes atteintes de la MA âgées entre 60 et 95 ans qui prenaient une supplémentation de mélange de probiotiques : *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *B. bifidum*, et *Lactobacillus fermentum* pour une période de 12 semaines. La fonction cognitive a été évaluée par le MMSE avant et après supplémentation : des changements sur le score MMSE qui s'est amélioré de 27% passant de 8.7 à 10.6, les marqueurs du métabolisme d'insuline, et le niveau des triglycérides ont été signalé chez le groupe recevant les psychobiotiques. Tandis, qu'aucun effet

sur les biomarqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation chez les groupes recevant le probiotique et aucune amélioration n'ont été remarqué dans le groupe témoin [164].

Des informations scientifiques soutiennent l'utilité d'utilisation de probiotique comme approche thérapeutique sur cette pathologie. La souche A1 de *Bifidobacterium breve* s'est avérée supprimer l'expression hippocampique de l'inflammation et des gènes immunoréactifs induits par A β , améliorant le déclin cognitif observé dans la MA chez la souris. Sa consommation inversait la détérioration du comportement d'alternance dans un test de labyrinthe et le temps de latence réduit dans un test d'évitement passif, indiquant qu'il empêchait un dysfonctionnement cognitif. Notamment, l'expression de BDNF, qui joue un rôle crucial dans les processus d'apprentissage et de mémoire a été régulée à la hausse par l'administration de *B. breve* A1. Egalement, il est possible que la consommation de *B. breve* A1 ait modulé la réponse immunitaire dans le cerveau par la production d'AGCC. Il a été constaté que l'administration de *B. breve* A1 augmentait les taux plasmatiques d'acétate et l'ajout d'acétate à l'eau potable entraînait une amélioration cognitive partielle chez les souris MA, indiquant que les effets protecteurs de *B. breve* A1 peuvent être en partie médiés par l'augmentation de la production d'acétate [165].

Chez l'homme, cette souche a également montré une amélioration de la fonction cognitive mesurée avec le MMSE ; bien que l'étude n'ait été évaluée que chez 19 sujets ayant reçu une supplémentation en *B. breve* pendant 24 semaines. Le score MMSE a augmenté après 16 semaines et à la fin de l'étude. En outre, sur la base des scores MMSE à 24 semaines, 13 des 19 participants ont été jugés comme cognitivement normaux et trois participants avaient des scores complets. Bien que cela puisse être dû à un effet d'apprentissage, il suggère le potentiel de la supplémentation en *B. breve* A1 pour améliorer la fonction cognitive. Cependant, les avantages de *B. breve* A1 observés dans cette étude clinique doivent être expliqués avec prudence, car il existe certaines limites telles que le petit nombre de participants inscrits et l'absence de groupe témoin placebo. D'autres études randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo avec un grand nombre de participants doivent être effectuées pour juger d'une évaluation détaillée cette souche [166].

❖ Parkinson :

Dans un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé contre placebo, des sujets atteints de la MP ont reçu un supplément probiotique contenant *L. acidophilus*, *B. bifidum*,

Lactobacillus reuteri et *L. fermentum* pendant 12 semaines. Le groupe de consommation de probiotiques a présenté une baisse du score sur l'échelle unifiée de la MP par rapport au groupe placebo.

Trois études ont révélé que les bénéficiaires atteints de la MP qui consommaient des psychobiotiques montraient une amélioration des fonctions gastro-intestinales. Les sujets atteints de Parkinson qui ont ingéré du lait fermenté contenant plusieurs souches de probiotiques ont présenté une amélioration de la constipation. Le traitement avec une combinaison probiotique de *L. acidophilus* et *B. infantis* a significativement réduit les douleurs abdominales et les ballonnements. De plus, les patients atteints de la MP ont présenté une amélioration de la consistance des selles et des habitudes intestinales après 5 semaines de traitement avec du lait fermenté contenant *L. casei Shirota*.

Une étude pilote ouverte est en cours afin d'étudier l'effet du PS128 sur les patients atteints de Parkinson du fait de sa régulation des niveaux de dopamine cérébral. Le résultat principal sera mesuré avec le score moteur sur l'échelle unifiée de maladie de Parkinson UPDRS après son administration pendant 12 semaines.

Une seule étude a rapporté que les probiotiques amélioraient le mouvement des patients atteints de MP. Il a été constaté que le stress oxydatif et les inflammations augmentaient la gravité de la MP.

L'évaluation de l'effet des suppléments probiotiques sur l' α -synucléine anormale dans les cellules entéroendocrines est suggérée dans de futures investigations sur la MP [93].

1.3.2 Prébiotiques :

La présence de prébiotiques dans l'alimentation peut entraîner de nombreux avantages pour la santé [167].

Parmi les avantages de ces prébiotiques, on peut également mentionner la réduction du taux sanguin de LDL, la stimulation du système immunologique, une absorbabilité accrue du calcium, le maintien d'un pH intestinal correct, un faible pouvoir calorique et l'atténuation des symptômes d'ulcères gastro-duodénaux et de mycose vaginale.

Les autres effets de l'inuline et de l'oligofructose sur la santé humaine sont : la prévention de la cancérogenèse, ainsi que le soutien de l'intolérance au lactose ou le traitement des caries

dentaires. Des études chez le rat ont démontré que l'administration d'inuline pendant cinq semaines entraînait une réduction significative des taux sanguins de triacylglycérol [167, 168].

De plus, les prébiotiques sont utiles dans la lutte contre les micro-organismes pathogènes, tels que *Salmonella Enteritidis* et *E. coli*, et réduisent les composés odorants.

Il existe de nombreux rapports concernant l'effet positif des prébiotiques sur le processus de cancérogenèse. Les résultats d'études sur des rats ont prouvé qu'un régime alimentaire enrichi en prébiotiques conduit à des indices de cancérogenèse considérablement réduits.

La recherche scientifique a démontré que l'acide butyrique peut être un facteur chimiopréventif dans la cancérogenèse, ou un agent protégeant contre le développement du carcinome colorectal par la promotion de la différenciation cellulaire. Outre l'acide butyrique, l'acide propionique peut également posséder des propriétés anti-inflammatoires par rapport aux cellules de carcinome colorectal.

L'administration d'inuline et d'oligofructose à des rats a provoqué l'inhibition du carcinome colorectal induit par l'azoxyméthane au stade de croissance. La supplémentation en inuline et en oligofructose à la dose de 5% à 15% a également eu un effet sur la réduction de la fréquence du cancer du sein chez le rat et des métastases pulmonaires [143] .

Bien que les thérapies prébiotiques puissent potentiellement être bénéfiques pour les enfants ayant une prédisposition génétique à développer un TSA ou un TDAH en raison de leur amélioration sélective de la croissance des *lactobacilles* et des *bifidobactéries*, un petit nombre d'études ont examiné l'effet de ces prébiotiques sur troubles liés au SNC.

Des études sont nécessaires pour déterminer si les prébiotiques exercent un effet bénéfique sur les troubles neurodéveloppementaux chez les nourrissons et pour comprendre le mécanisme d'action, en stimulant certains taxons bactériens ou certaines activités bactériennes dans le MI. L'efficacité, l'innocuité et les schémas posologiques doivent être établis pour chaque produit prébiotique dans les études de suivi à long terme [160].

1.3.3.Symbiotiques :

Les symbiotiques ont les effets bénéfiques suivants sur :

- (1) Augmentation du nombre de genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et maintien de l'équilibre du MI ;
- (2) Amélioration de la fonction hépatique chez les patients souffrant de cirrhose ;

(3) Amélioration des capacités immunomodulatrices ;

(4) Prévention de la translocation bactérienne et réduction de l'incidence des infections nosocomiales dans les procédures post-chirurgicales des patients et les interventions similaires. La translocation des produits du métabolisme bactérien, tels que LPS, l'éthanol et les AGCC, conduit à leur pénétration dans le foie. Les AGCC stimulent également la synthèse et le stockage des triacylglycérols hépatiques. Ces processus peuvent intensifier les mécanismes de détoxification hépatique, ce qui peut entraîner un stockage hépatique du triacylglycérol et intensifier la stéatose de l'organe. Un essai randomisé sur l'utilisation d'un symbiotique contenant cinq probiotiques (*L. plantarum*, *L. delbrueckii* spp. *Bulgaricus*, *L.acidophilus*, *L.rhamnosus*, *B.bifidum*) et l'inuline en tant que prébiotique chez les sujets adultes atteints de NASH (stéatohépatite non alcoolique) ont démontré une réduction significative du triacylglycérol en six mois.

Dans l'étude sur l'effet du produit symbiotique contenant un mélange de probiotiques (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *L.acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *L.bulgaricus*) et fructooligosaccharides, 52 adultes ont participé pendant 28 semaines. Il a été constaté que la supplémentation en symbiotique entraînait l'inhibition de NF- κ B et réduisait la production de TNF- α [109]. Dans les études menées chez le rat, un niveau accru d'IgA intestinale a été constaté à la suite de l'introduction du produit symbiotique contenant *L. rhamnosus* et *B. lactis*, ainsi que de l'inuline et de l'oligofructose comme prébiotiques dans l'alimentation. Les symbiotiques entraînent une baisse du taux de cholestérol sanguin et une baisse de la pression artérielle.

Les probiotiques ou les symbiotiques peuvent réduire l'incidence de l'eczéma chez les nourrissons âgés de moins de 2 ans. La sensibilisation systémique n'a pas changé après l'administration de probiotiques [169].

Des études menées dans le cadre du projet SYNCAN financé par l'union européenne ont vérifié les propriétés anti-cancérigènes des symbiotiques. L'effet des fructooligosaccharides associés à deux souches probiotiques (*L.rhamnosus* GG et *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* Bb12) sur la santé des patients à risque de cancer colorectal a été étudié [160].

Peu d'études ont testé les avantages potentiels des symbiotiques sur les troubles neurodéveloppementaux [170].

Des travaux futurs sont nécessaires pour déterminer si les symbiotiques peuvent contribuer à soulager les maladies neurologiques et pour explorer les avantages de nouveaux symbiotiques potentiels pendant les périodes critiques dans le développement du SNC du nourrisson et sa sensibilité aux troubles neurologiques [160].

2. Transplantation du microbiote fécal :

2.1. Définition et techniques :

2.1.1. Définition :

Le concept de transfert de flore digestive n'est pas nouveau. Il est décrit dans le « Handbook of Emergency Medicine », il y a plus de 1700 ans, par le chinois Ge Hong pour traiter des patients ayant une diarrhée sévère. Au XVIIe siècle, le transfert de flore digestive a été utilisé par voie orale ou rectale en médecine vétérinaire sous le terme de « transfaunation ».

Plus proche de nous, la consommation de selles fraîches de chameaux a été une pratique des bédouins pour guérir la dysenterie bacillaire et son efficacité a été documentée chez les soldats allemands en poste en Afrique pendant la Seconde Guerre mondiale.

La première description scientifique de transfert de flore digestive a été publiée par Eiseman en 1958 chez 4 patients souffrant de diarrhée post-antibiotique et traités par des lavements de selles d'un donneur sain. Le transfert de flore par lavement dans le cadre de l'infection à *C. difficile* a été rapporté pour la première fois par Schwan et al. en 1983.

Aujourd'hui, l'administration thérapeutique de selles est appelée transplantation de microbiote fécal (TMF). Ce traitement a connu, ces dernières années, un regain d'intérêt lié, d'une part, à l'amélioration des connaissances du rôle du microbiote sur la santé et, d'autre part, à son utilisation pour traiter avec succès des patients atteints d'infections récurrentes à *C. difficile* [172].

La transplantation fécale désigne l'infusion d'une suspension fécale d'un sujet sain vers le tube digestif d'un autre individu. Son efficacité et sa tolérance ont été rapportées dans plus de 40 études dans différentes affections digestives mais aussi extra-digestives [173].

2.2. Techniques :

Préparation du produit :

Le microbiote répondant à la définition d'un médicament, sa préparation doit être réalisée sous la responsabilité d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé. Au vu

des nombreux contrôles microbiologiques requis et de l'accueil des donneurs pour le don de selles au laboratoire de microbiologie de l'hôpital, il est envisageable que le contrôle des préparations de selles notamment soit effectué au laboratoire de microbiologie.

A ce stade précoce de développement et au vu du faible degré de complexité du procédé de fabrication (mise en suspension $\pm$ filtration et mise en seringues), il n'apparaît pas nécessaire de standardiser les modalités de préparation. Cependant le protocole de fabrication (notamment les locaux, le matériel utilisé, les étapes du procédé de fabrication) relève de la responsabilité de la PUI et doit être décrit dans le dossier du médicament expérimental correspondant à celui déposé dans la demande d'autorisation d'essai clinique et qui aura fait l'objet d'une autorisation d'essai clinique délivrée par l'ANSM. Il importe que le protocole de fabrication garantisse le maintien de la qualité du don et l'absence de contamination depuis son obtention jusqu'à son administration. Les recherches permettant de comprendre quels éléments composant le microbiote fécal sont doués d'effets thérapeutiques sont à encourager. Elles sont indispensables au développement de produits contenant ces éléments actifs purifiés, et dont la fabrication garantirait la reproductibilité et la stabilité.

Donneur :

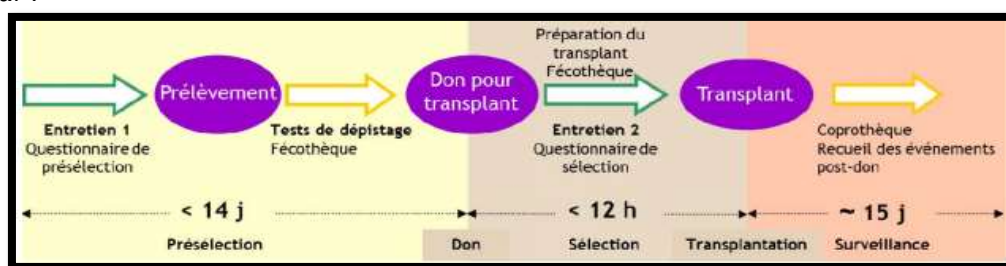


Figure 36 : Chronologie (versant « donneur ») de la transplantation fécale (en l'absence de congélation)[37]

En application du principe de précaution, les candidats au don doivent être interrogés minutieusement, par le biais d'un questionnaire associé à un entretien médical, afin de diminuer la probabilité d'une transmission d'agents pathogènes (infectieux et autres).

Le questionnaire existant tel que prévu pour le dépistage réalisé dans le cadre du don de sang représente une base solide permettant de limiter le risque infectieux. Toutefois, des mesures additionnelles doivent être envisagées afin d'adapter ce questionnaire au don de selles et au contexte de la TMF. Notamment, il est important de recueillir, en sus des informations prévues pour le don de sang, les informations mentionnées dans le tableau IV

Tableau IV : Questionnaire de présélection (item spécifique au don de selles)[37].

INFORMATIONS	CRITERES DE NON INCLUSION ABSOLUE	CRITERES DE NON INCLUSION « RELATIVE » (à justifier)
Co-morbidités	▪ Donneur avec une pathologie chronique connue ▪ Antécédent de fièvre typhoïde ▪ Troubles digestifs (diarrhée aiguë ou chronique) dans les 3 mois précédant le don	Donneurs avec antécédents familiaux : - MICI (lien de parenté) - maladies auto-immunes (lien de parenté) - cancer colique (lien de parenté et âge d'apparition)
Traitement médicamenteux	Donneur suivant un traitement curatif au long cours	Donneur traité par anti-infectieux au cours des 3 mois précédant le don ³
Voyages	▪ Séjour en zone intertropicale au cours des 3 mois précédant le don ▪ Résidence de plusieurs années en zone intertropicale ▪ Hospitalisations à l'étranger de plus de 24h dans les 12 derniers mois (y compris membres de l'entourage du donneur)¹	/
Âge	Donneur mineur ²	Donneur âgé (>65 ans) ⁴
Statut pondéral	/	Donneur avec IMC>30 ⁵

¹ Afin d'éviter le portage de bactéries multirésistantes - cf. Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des «Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe), Haut Conseil de Santé Publique, Juillet 2013

² En l'absence d'arguments scientifiques, il convient de ne pas inclure les mineurs, en application des principes généraux régissant le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain (art. L. 1241-2 du CSP) et de l'art. L. 1121-7 du CSP applicable dans le cadre des recherches biomédicales

³ Pour des raisons d'efficacité : le microbiote pouvant être altéré

⁴ Chez le sujet âgé d'une part, le microbiote peut être modifié et d'autre part, le risque de co-morbidités est plus important

⁵ D'une part, les personnes obèses présentent un microbiote modifié et d'autre part, de premiers résultats précliniques ont montré qu'il est possible de transférer via le microbiote des pathologies telles que l'obésité et le diabète

Considérant la fenêtre de contamination possible entre le jour de la présélection et le jour effectif du don, un second questionnaire « allégé » accompagné d'un entretien médical est requis immédiatement avant le don. Les items listés dans le tableau ci-après (tableau III) doivent

être recueillis. A l'issue du second entretien médical, le donneur sera ou non sélectionné définitivement pour le don, selon l'appréciation de l'investigateur ayant conduit cet entretien. Un recueil des événements cliniquement pertinents survenant après le don (environ 2 semaines) est fortement recommandé (par exemple, maladie infectieuse déclarée chez le donneur).

Le don doit être caractérisé par un aspect normal c'est-à-dire :

- selles moulées ;
- Et examen macroscopique normal (absence d'urine, de sang, ou de pus).

Dans le cadre d'un don de selles, sont réalisés auprès du donneur, les tests de dépistage de maladies transmissibles. Un test de dépistage du cancer colorectal est également préconisé chez les donneurs de plus de 50 ans.

Pour résumer : profil « idéal » du donneur :

- Age : 18-65 ans
- IMC
- Absence de pathologies chroniques
- Absence de traitement curatif au long cours
- Absence de prise d'antibiotiques dans les 3 mois précédant le don
- Absence de séjour à l'étranger dans les 3 mois précédant le don
- Absence de résidence de plusieurs années en zone intertropicale
- Absence d'hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédant le don
- Absence de troubles digestifs à type de diarrhée aiguë ou chronique dans les 3 mois précédant le don.
- Absence d'antécédents de fièvre typhoïde
 - Aspect macroscopique normal des selles
 - Dépistage négatif d'agents infectieux

2.3.Indications :

❖ *Clostridium difficile*

Le *Clostridium difficile* est un bacille anaérobie gram positif, sporulé et produisant des toxines, qui est transmis entre les humains par voie fécale-orale. La relation entre le bacille et les humains était autrefois considérée comme commensale, mais *C. difficile* est devenu un pathogène entérique majeur de distribution mondiale.

C. difficile colonise le gros intestin et libère deux exotoxines protéiques (TcdA et TcdB) qui causent la colite chez les personnes sensibles. L'infection est transmise par des spores résistantes à la chaleur, à l'acide et aux antibiotiques. Les spores sont abondantes dans les établissements de santé et se trouvent à de faibles niveaux dans l'environnement et l'approvisionnement alimentaire, ce qui permet une transmission nosocomiale et communautaire. La colonisation est empêchée par les propriétés barrières du microbiote fécal ; l'affaiblissement de cette résistance par les antibiotiques est le principal facteur de risque de maladie. L'âge avancé, la chimiothérapie antinéoplasique et la maladie sous-jacente grave contribuent également à la sensibilité [174].

L'efficacité de la FMT pour cette indication a été impressionnante, avec de nombreuses études démontrant des taux de guérison supérieurs à 85% et beaucoup plus de 90% [175].

De plus, la place du MI est largement mise en cause dans la pathogénèse de nombreuses maladies telles que l'obésité, les maladies métaboliques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou bien encore les TSA. L'effet thérapeutique de la TMF dans le diabète type 2 et le syndrome métabolique a également suscité un grand intérêt, en effet, les patients atteints du syndrome métabolique ayant reçu des perfusions intestinales de microbiote fécal à partir de donneurs allogènes maigres pendant 6 semaines ont montré une amélioration de la sensibilité hépatique et périphérique à l'insuline, ainsi qu'une augmentation du M I produisant du butyrate [176] .

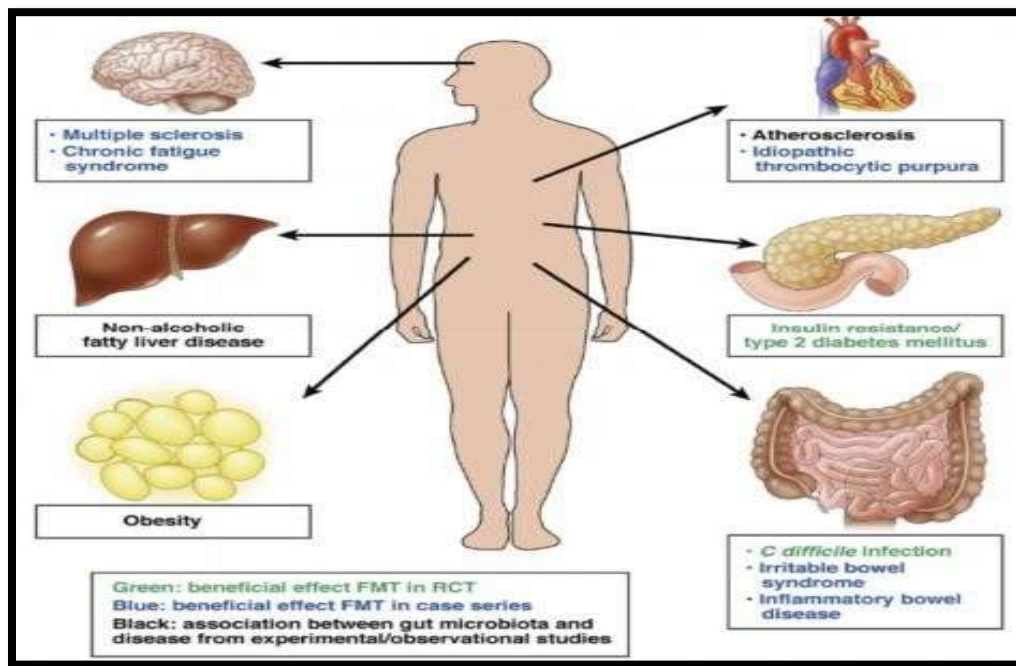


Figure 37 : Effets de la transplantation fécale[38].

❖ Troubles neurologiques :

Dans un essai clinique ouvert, 18 enfants atteints de TSA et de symptômes gastro-intestinaux ont reçu une TMF quotidienne pendant 7 à 8 semaines en mélangeant du MI humain standard avec une boisson ou via un lavement. Les symptômes gastro-intestinaux et comportementaux des TSA se sont améliorés, qui ont persisté jusqu'à 2 ans après le traitement. La FMT semblait sûre, car la plupart des événements indésirables étaient temporaires et observés au début du prétraitement à la vancomycine (par exemple, crises de colère / agressivité légères à modérées) et 5% souffraient de nausées / vomissements.

Un résumé rapportant un essai contrôlé randomisé en ouvert sur liste d'attente a montré une amélioration des symptômes du TSA et des changements dans les symptômes gastro-intestinaux deux mois après deux TMF chez 24 enfants atteints de TSA, contre 24 enfants témoins de TSA. Cependant, l'amélioration des symptômes du TSA était temporaire.

Sept patients TMF ont signalé des événements indésirables, tels que nausées, fièvre et allergies, mais ils étaient tous légers et transitoires. Il n'y avait pas de groupe placebo et il y avait un

manque d'informations sur la diversité α et β du MI, le prétraitement et la quantité d'excréments des donneurs.

Actuellement, il n'y a que deux rapports / séries de cas sur les effets de la TMF sur les symptômes de la SEP et la progression de la maladie. Les deux revendiquent des effets bénéfiques durables après le TMF. Dans la série de cas, une amélioration des symptômes de la SEP après des TMF répétées a été observée chez trois patients.

Aucune étude publiée sur la TMF chez l'homme atteint de MA n'a été trouvée.

Il n'y a qu'un seul rapport de cas décrivant un patient atteint de la MP qui a reçu une TMF chez qui une amélioration temporaire des tremblements des jambes et d'autres symptômes de la MP a été observée une semaine après trois TMF. Malheureusement, les tremblements des jambes sont réapparus deux mois après la fièvre aphteuse et d'autres symptômes de la MP étaient également revenus aux niveaux de base un mois plus tard. En revanche, la constipation s'est également améliorée et cette amélioration a perduré jusqu'à la fin du suivi trois mois après la TMF [177].

II-ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PREVENTION DE LA DYSBIOSE :

Dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient, les rôles du pharmacien sont nombreux , en particulier : sensibiliser le public, aider le patient à la compréhension de sa maladie et le soutenir, promouvoir la prévention, le dépistage et le bon usage des médicaments.

1.Bonnes pratiques d'utilisation médicamenteuse

Le médicament est un produit qui engage la santé et la vie, il présente également des effets secondaires et des risques. De ce fait, il est nécessaire d'utiliser le médicament de façon adéquate.

➤ Antibiothérapie

Toute antibiothérapie doit être parfaitement indiquée et adaptée à la situation. Ainsi, le respect des recommandations est important pour réduire l'émergence de résistances aux antibiotiques. Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la sensibilisation des patients et leurs familles, les prescripteurs et ses collaborateurs aux règles de bonnes pratiques des antibiotiques et la lutte contre les phénomènes de résistance bactérienne [178, 179] .

- Pendant la période périnatale, il faut éviter de donner à la mère des antibiotiques à large spectre afin de préserver la diversité du microbiote rectovaginal(étant le déterminant essentiel de la qualité de la flore bactérienne colonisatrice du nouveau-né).

- Il faut également limiter la prescription des antibiotiques à large spectre comme les céphalosporines de 3ème génération et les aminosides aux nourrissons et enfants infectés.

En ce qui concerne le patient, il faut :

- Respecter les posologies prescrites et les modalités d'administration susceptibles d'assurer des concentrations d'antibiotiques appropriées au site de l'infection. Le sous-dosage des antibiotiques favorise l'émergence de résistances bactériennes.

- Prendre son traitement antibiotique aux heures et pendant la durée prescrite, sans l'arrêter trop tôt afin d'éviter la résistance bactérienne.

- Préférer, parmi les antibiotiques à activité comparable, ceux ayant le spectre le plus étroit pour limiter l'impact sur la flore commensale.

- Limiter au maximum l'utilisation des céphalosporines, des quinolones et de l'association amoxicilline-acide clavulanique, notamment dans les infections respiratoires ou urinaires.

- Éviter au maximum les antibiotiques en application locale cutanée .

- Privilégier les traitements courts avec réévaluation du choix initial au 3^{ème} jour. Il faut aller jusqu'au bout dans le traitement par antibiotique, si non la rechute est garantie.

- Arrêter l'antibiotique d'une façon nette, et jamais progressivement. Par contre, il ne faut jamais:

- Acheter des antibiotiques sans ordonnance.

- Conserver les antibiotiques pour usage ultérieur.

- Partager les antibiotiques non utilisés avec d'autres personnes.

- Utiliser un antibiotique quand ce n'est pas nécessaire, par exemple pour un simple rhume.

- Renouveler des ordonnances contenant des antibiotiques sans avis médical.

- Utiliser une quinolone en traitement probabiliste si cette classe a été utilisée au

cours des 3 derniers mois dans l'infection respiratoire ou 6 derniers mois dans l'infection urinaire.

- Associer un antibiotique bactéricide à un antibiotique bactériostatique peut entraîner l'antagonisme.
- Prolonger l'antibiothérapie vue qu'elle favorise la sélection de souches résistantes.

➤ Les médicaments probiotiques et compléments alimentaires

Au Maroc, le nombre de médicaments probiotiques disponibles en pharmacie est réduit. L'intérêt de ces produits exige le pharmacien à avoir une connaissance bien précise de leurs utilités et risques pour les conseiller à bon escient.

A titre d'exemples de médicaments probiotiques, on peut citer Ultralevure® contenant la souche *Saccharomyces boulardii*, ce médicament existe sous différentes formes (gélules et sachets). Pour l'adulte on recommande 1 à 2 gélules 2 fois par jour alors que pour l'enfant : 1 sachet 2 fois par jour), il existe également Enterogermina® sous forme d'une suspension orale.

Pour les compléments alimentaires, on peut citer: Prodefen® qui contient un mélange de 7 souches probiotiques et des prébiotiques FOS, il est recommandé de prendre un sachet par jour ; Hygiaflo® qui comprend un mélange de plantes et des ferments lactiques, 1 à 4 comprimés par jour sont recommandés ; Bion3® qui contient 3 souches probiotiques (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus gasseri*), il est sous forme de comprimés ; I.B.S® est un probiotique contenant la souche bactérienne *Lactobacillus plantarum*.

Il est conseillé aux adultes et enfants de prendre des probiotiques dans toutes les situations où le microbiote est en péril à savoir la constipation, la diarrhée, la prise des antibiotiques, les ballonnements et les troubles fonctionnels intestinaux.

Par contre, il faut respecter le mode de conservation et la dose quotidienne recommandée par le médecin ou conseillée par le pharmacien, la multiplication de la prise des probiotiques, entraîne les risques de surdosage. Il est recommandé de prendre les probiotiques à jeun trente minutes avant le petit déjeuner ou deux heures après un repas afin qu'ils rejoignent l'intestin le plus vite possible.

Les probiotiques doivent être pris avec un grand verre d'eau. Leur mélange avec un liquide ou des aliments glacés, très chauds ou alcoolisés ne permet pas de garantir l'action thérapeutique des probiotiques.

L'utilisation des levures est déconseillée en cas de grossesse ou d'allaitement. Ne pas utiliser sans avis médical en cas de fièvre, de nausées, de vomissements, de douleurs intenses au ventre, de diarrhées contenant du sang ou d'affaiblissement du système immunitaire dû à une maladie (Lymphome, sida) ou à un traitement médical (Chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie). Comme chaque médicament, des effets secondaires peuvent avoir lieu comme l'augmentation temporaire des gaz intestinaux chez certaines personnes par la prise de la levure de bière vivante. Dans ce cas, il est conseillé de prendre au début de petites doses qu'on augmentera progressivement pour que l'organisme puisse sécréter les enzymes appropriés. Une consommation élevée de suppléments de probiotiques peut également entraîner une légère irritation intestinale chez certains en début de traitement.

2. Conseils hygiéno-diététiques

Une bonne alimentation est la clé pour préserver son corps en bonne santé et éviter de nombreuses pathologies. Il est important de signaler que les femmes fréquentent la pharmacie presque deux fois plus que les hommes. Le rôle du pharmacien consiste à conseiller et informer toutes les femmes enceintes des avantages de l'allaitement maternel et de sa pratique. À la naissance et pendant 6 mois au minimum, un allaitement exclusif au sein est fortement recommandé pour nourrir le nouveau-né le colostrum. Le lait maternel est l'aliment idéal du nourrisson et le mieux adapté à ses besoins spécifiques, il le préserve des maladies et favorise une flore abondante composée principalement de bactéries Acidolactiques et de Bifidobactéries.

Des préparations lactées seront proposées pour les nourrissons lorsque l'allaitement n'est pas possible ou la mère ne souhaite pas allaiter. Les laits de suite interviennent plus tard à partir de 6 mois, lorsque la diversification alimentaire commence alors que les laits de croissance peuvent être conseillés de 1 à 3 ans environ. Les laits de premier âge sont faits pour les nourrissons en bonne santé et nés à terme. D'un point de vue nutritionnel, on ne peut préférer un lait par rapport à un autre mais des modifications ou ajouts de composants dans la formule

comme des laits acidifiés auxquels on a ajouté des probiotiques, des ferments lactiques (*Lactobacillus* et *Bifidobacterium*) permettent de prendre en charge certaines pathologies notamment les coliques, les régurgitations ou encore la diarrhée ou la constipation du nourrisson. Ces probiotiques permettent également de renforcer les défenses immunitaires des nourrissons. Il est conseillé de ne pas trop chauffer les laits contenant des probiotiques pour préserver leur efficacité ainsi que leur viabilité.

A titre d'exemple on peut citer les produits : Nursie AR®, Blédilait®, Picot®AR.

De plus, des symbiotiques et des prébiotiques peuvent aussi être ajoutés dans la formule des laits infantiles. En effet, les principaux prébiotiques ajoutés sont des Fructo OligoSaccharides et des Galacto OligoSaccharides qui stimulent la croissance des *Bifidobacterium* et des *Lactobacillus* intestinaux. L'ajout de ces prébiotiques favorise une croissance normale, stimule l'immunité et permet donc de protéger l'enfant de la dermatite atopique ou encore de phénomènes allergiques. Par ailleurs, leur supplémentation est limitée (0,8g/100ml avec 90% de Galacto OligoSaccharides à chaînes courtes, et 10% de Fructo OligoSaccharides à chaînes longues). A titre d'exemple, on peut citer les produits : Biomil®, Aptamil®.

Une alimentation équilibrée et variée chaque jour est indispensable. Le pharmacien d'officine peut recommander les aliments contenant des probiotiques pour rééquilibrer son microbiote : yaourt, kéfir, olives fermentés et cornichons ainsi que les aliments riches en fibres.

« Prébiotiques » pour nourrir son microbiote : céréales complètes sans gluten (avoine, riz), oignons, légumineuses (lentilles, haricots, pois chiche), poireaux, poire, avocat, banane et autres fruits de saison.

Le pharmacien peut conseiller de suivre de bonnes habitudes alimentaires :

- Se laver les mains avant et après chaque repas.
- Respecter l'importance de chaque repas (nutritif le matin, équilibré à midi, léger le soir).
- Ne pas sauter le petit-déjeuner: Il permet de reconstituer les réserves pour bien démarrer la journée et préserve l'équilibre alimentaire. Composez-le idéalement de fruits ou de jus de fruits frais, de féculents, d'un produit laitier allégé.
- Boire au moins 1,5l/jour (eau, jus de fruits, lait crémé, du thé).
- Varier les aliments, opter pour les aliments naturels issus de l'agriculture

biologique, sans additifs : de bonnes huiles riches en acides gras essentiels mais équilibrés en oméga 6, 9 et 3 (noix, olive, chanvre, colza), consommer raisonnablement des laitages, de préférence ceux à base de brebis, de chèvre ou les remplacer par des fruits secs, de riz, du lait de soja, du lait d'amandes et des graines oléagineuses.

- Varier les modes de cuisson et utiliser selon votre tolérance les aromates et les épices.
- Éviter le grignotage en respectant le temps de digestion 3 à 4 h entre les repas.
- Mastiquer le plus lentement possible.
- Diminuer votre consommation de fast food, des aliments qui ne contiennent presque pas de fibres et se digèrent mal.
- Manger à sa faim, ni plus ni moins.
- Éviter les associations alimentaires néfastes au bon déroulement de la digestion:
 - Fruits et céréales : ne pas consommer de fruits crus au cours d'un repas contenant de céréales, les fruits crus doivent être pris de préférence entre les repas.
 - Produits laitiers fermentés et céréales (yaourt, fromage blanc, fromage fermenté).
- Boire du thé pour les flavonoïdes qui aident à réduire les risques de maladie cardiaque.
- Manger un fruit ou un légume orange tous les jours, les caroténoïdes protègent du cancer.
- Limiter votre consommation de viande rouge et de viandes transformées, il est recommandé de consommer la viande maximum 2 fois par semaine, et envisager de consommer le poisson, les œufs, le poulet et les champignons comme source de protéine.
- Commencer à lire la composition des aliments gras et sucrés sur les étiquettes, il faut éviter une forte consommation de sel pour maintenir la pression sanguine normale et de sucres, surtout les céréales enrobées de sucre, les gâteaux et les biscuits. N'oubliez pas que les cellules cancéreuses aiment le sucre.
- Éviter les eaux gazeuses (trop alcalines) pendant les repas, qui en augmentant le pH de l'estomac diminuent l'action des enzymes gastriques.

Des facteurs peuvent déséquilibrer le microbiote et provoquer la dysbiose notamment le tabac, le sommeil perturbé, le stress et l'alcool. Dans ce cadre, le pharmacien d'officine peut intervenir

pour recommander quelques thérapeutiques simples mais efficaces qui consistent à améliorer les conditions de vie à savoir la phytothérapie, l'aromathérapie, l'homéopathie, l'oligothérapie et les compléments alimentaires enrichis en minéraux (magnésium), acides aminés ou oméga3.

- Dormir assez et éviter de mettre la télévision dans la chambre à coucher.
- Éviter les excitants le soir : thé, café, boissons gazeuses, vitamine C.
- Éviter les repas copieux au dîner.
- Pratiquer votre sport préféré, marcher au moins 30 min par jour mais de préférence avant 20h du soir.
- Faire des exercices de relaxation au calme comme le Yoga.
- Cesser de fumer et de consommer l'alcool.
- Se frictionner les mains avec un produit hydro-alcoolique est un geste de base de l'hygiène, mais il doit être fait avec modération.

Il est conseillé de prendre ces remèdes très fréquemment, 5 granules toutes les dix minutes en début de crise, de préférence en haute dilution (15 ou 30 CH), à espacer lors de l'amélioration des symptômes, et à répéter une ou deux fois le lendemain. Nous pouvons également les recommander à titre préventif.

Enfin, Il ne faut jamais hésiter à communiquer avec son pharmacien pour avis ou afin d'avoir des explications à propos de sa maladie, du traitement et des erreurs à éviter pour ne pas mettre sa santé en danger. En plus, le pharmacien d'officine est un professionnel de santé soumis au secret professionnel.



CONCLUSION



Le microbiote intestinal, par sa grandeur et sa diversité, constitue un écosystème en étroite symbiose avec notre organisme et exerce de nombreuses fonctions physiologiques tant métaboliques qu'immunologiques. Le microbiote intestinal participe à l'axe intestin cerveau et influence le fonctionnement cérébral via des liaisons neuronales, humorales, endocrines et immunitaires. L'axe microbiote-intestin-cerveau joue un rôle significatif dans le bien-être de l'hôte. Les bactéries sécrètent des molécules de signalisation, participent aux mécanismes de dégradation des protéines, et ces actions comprennent des propriétés antimicrobiennes, immunomodulatrices et de neurotransmission. Inversement, les réactions de l'hôte induisent la production de cytokines et d'anticorps, la régulation de la motilité intestinale et la perception de la douleur. Ces interactions complexes modulent les profils pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Une dysbiose peut altérer la fonction de barrière intestinale, la perméabilité membranaire et la production de mucine et d'immunoglobulines, affectant non seulement les cellules épithéliales gastro-intestinales et les cellules du système immunitaire, mais aussi les cellules gliales et les neurones du système nerveux entérique.

Ces modifications pourraient expliquer le mécanisme par lequel le microbiote intestinal peut contribuer au mauvais repliement de l' α -synucléine, composant principal des corps de Lewy et induisant le processus de mort neuronale dans les pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson et d'Alzheimer. L'espoir est de mieux cibler les bactéries ou consortiums de bactéries spécifiques à chaque état pathologique, permettant une fécothérapie ciblée, qui constituera sans nul doute un des pans importants des thérapies d'avenir. Les études scientifiques sont très prometteuses, ne sont néanmoins pas encore suffisamment significatives pour donner au pré et probiotiques leur place dans les stratégies thérapeutiques. Devant ce constat, le pharmacien a un rôle clé, il doit guider et conseiller le patient sur le choix de la souche et son indication.

La microbiologie est un domaine intéressant, ouvrant la voie à l'exploration de nouveaux facteurs contribuant au développement des maladies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque et l'autisme.



RÉSUMÉS



RESUME

Titre : Microbiote intestinal et les maladies neurodégénératives

Auteur : BOUFARESS Soukaina.

Directeur de la thèse : Pr. SEKHSOKH Yassine.

Mots clés : Dysbiose – Maladies neurodégénératives –Microbiote Intestinal—Prébiotiques-Probiotiques.

Un être humain héberge 10¹⁴ bactéries dans son tractus digestif soit dix fois plus que de cellules eucaryotes. L'étude du microbiote intestinal est un domaine exploratoire de grande importance qui a dévoilé le rôle fondamental qu'il joue dans la physiologie intestinale mais aussi dans la santé humaine de façon plus générale. Les humains peuvent être considérés comme des supra-organismes composés, d'une part, de leurs cellules humaines et, d'autre part, d'une grande diversité de micro-organismes qui colonisent tous les organes du corps en contact avec le compartiment extérieur. La perturbation de ce dialogue entre les bactéries et les cellules humaines constitue un facteur de risque, voire la cause de différentes maladies. L'idée de cette thèse était de sortir des champs neurophysiologiques purs dans le cadre des pathologies affectant le SNC, afin de recenser et synthétiser les dernières découvertes concernant le dialogue entre nos bactéries et nous-mêmes. L'approfondissement des connaissances dans les mécanismes impliqués permettrait d'envisager des thérapies ciblées afin d'appréhender le développement des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. L'usage des probiotiques est davantage controversé car les souches commercialisées ne représentent qu'une infime partie de notre composition microbienne, et elles doivent être absorbées en quantité et en durée suffisante. Néanmoins, ils contribuent à soulager un nombre de symptômes et ont démontré leurs effets bénéfiques sur la physiologie du stress et sur l'axe corticotrope. Enfin, l'alimentation est le premier facteur à prendre en compte pour garantir la bonne santé des individus. La quantité de probiotiques, acides aminés, fibres et antioxydants que nous ingérons et qui sont nécessaires à nos fonctions organiques dépend du type de régime alimentaire que nous avons. S'assurer d'une bonne alimentation tout au long de la vie et plus particulièrement aux âges extrêmes constitue un facteur essentiel pour garantir la bonne santé des individus sur le plan physique et le plan psychique.

ABSTRACT

Title: Intestinalmicrobiota and neurodegenerative diseases

Author: BOUFARESS Soukaina.

Supervisor: Pr. SEKHSOKH Yassine

Keywords: Dysbiosis- Intestinal microbiota– neurodegenerative diseases –Prebiotics – Probiotics.

A human being hosts 10¹⁴ bacteria in his digestive tract, ten times more than eukaryotic cells. The study of the gut microbiota is a very important field of exploration that has revealed the fundamental role it plays in intestinal physiology but also in human health more generally. Humans can be thought of as supra-organisms composed, on the one hand, of their human cells and, on the other hand, of a great diversity of microorganisms that colonize all body organs in contact with the outer compartment. The disruption of this dialogue between bacteria and human cells is a risk factor, or even the cause of various diseases.

The idea of this thesis was to break out of pure neurophysiological fields in the context of pathologies affecting the CNS, in order to identify and synthesize the latest discoveries concerning the dialogue between our bacteria and ourselves. Further knowledge of the mechanisms involved would make it possible to consider targeted therapies to understand the development of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease. The use of probiotics is more controversial because the strains on the market represent only a tiny part of our microbial makeup, and they must be absorbed in sufficient quantity and duration. However, they help relieve a number of symptoms and have been shown to have beneficial effects on the physiology of stress and on the corticotropic axis. Finally, diet is the first factor to take into account in ensuring the good health of individuals. The amount of probiotics, amino acids, fiber, and antioxidants that we ingest that are necessary for our body functions depends on the type of diet we have. Ensuring a good diet throughout life and more particularly at extreme ages is an essential factor in ensuring the good health of individuals both physically and mentally.

ملخص

العنوان: الجراثيم المعوية والأمراض العصبية

المؤلفة: سكينه بوفارس

مدير الاطروحة: الأستاذ سخسوخ ياسين

الكلمات الأساسية: خلل في توازن جراثيم الأمعاء، جراثيم الأمعاء، الأمراض العصبية، بروبوتك، بريبوتك.

يستضيف الإنسان 1014 نوعاً من البكتيريا في جهازه الهضمي، أي أكثر بعشر مرات من الخلايا حقيقية النواة. تعد دراسة ميكروبيوتا الأمعاء مجالاً مهماً للغاية من مجالات الاستكشاف التي كشفت عن الدور الأساسي الذي تلعبه في فسيولوجيا الأمعاء ولكن أيضاً في صحة الإنسان بشكل عام. يمكن اعتبار البشر كائنات فوقية تتكون، من ناحية، من خلاياهم البشرية، ومن ناحية أخرى، من مجموعة كبيرة ومتنوعة من الكائنات الحية الدقيقة التي تستعمر جميع أعضاء الجسم المتلامسة مع الحيز الخارجي. إن تعطيل هذا الحوار بين البكتيريا والخلايا البشرية هو عامل خطر، أو حتى سبب لأمراض مختلفة. كانت فكرة هذه الأطروحة هي الخروج من المجالات الفيزيولوجية العصبية البحتة في سياق الأمراض التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي، من أجل تحديد وتوليف أحدث الاكتشافات المتعلقة بالحوار بين البكتيريا لدينا وأنفسنا. إن المعرفة الإضافية بالآليات المعنية ستجعل من الممكن التفكير في العلاجات المستهدفة لفهم تطور الأمراض العصبية التنكسية مثل مرض باركنسون ومرض الزهايمر. يعد استخدام البروبيوتيك أكثر إثارة للجدل لأن السلالات الموجودة في السوق لا تمثل سوى جزء صغير من التركيب الميكروبي لدينا، ويجب امتصاصها بكميات ومدة كافية. ومع ذلك، فهي تساعد في تخفيف عدد من الأعراض وقد ثبت أن لها تأثيرات مفيدة على فسيولوجيا الإجهاد وعلى المحور القشري. أخيراً، النظام الغذائي هو العامل الأول الذي يجب أخذه بعين الاعتبار لضمان صحة الأفراد. تعتمد كمية البروبيوتيك والأحماض الأمينية والألياف ومضادات الأكسدة التي نتناولها والضرورية لوظائف الجسم على نوع النظام الغذائي الذي نتناوله. يعد ضمان اتباع نظام غذائي جيد طوال الحياة وخاصة في الأعمار القصوى عاملاً أساسياً في ضمان صحة جيدة للأفراد جسدياً وعقلياً.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Nicolas, S.**, Modulation de l'homéostasie glucidique par transfert de microbiote intestinal chez la souris conventionnelle. 2016, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
2. **Vors, C., C. Gayet-Boyer, and M.-C. Michalski**, Produits laitiers et inflammation métabolique: quels liens en phase post prandiale et à long terme? Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2015. **50**(1): p. 25-38.
3. Inserm, Microbiote intestinal

4. CHENG ET AL. , 2013

WWW.RESEARCHGATE.NET/FIGURE/REPRESENTATION-SCHEMATIQUE-DE-L'ARBRE-PHYLOGENETIQUE-DES-BACTERIES-RESIDANT-DANS-LE_FIG1_.

5. **Clemente, J.C., et al.**, The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. Cell, 2012. **148**(6): p. 1258-70.
6. Docplayer, Le microbiote intestinal du prématuré: ses caractéristiques, sa mise en place, ses facteurs d influence.
7. **Philippe MARTEAU , J.D.**, Le microbiote intestinal : Un organe à part entière.
8. **Salsero35**, Schéma simplifié de l'homéostasie et de la réponse immunitaire.
9. **Bruneau, A., et al.**, [Gut microbiota: What impact on colorectal carcinogenesis and treatment?]. Bull Cancer, 2018. **105**(1): p. 70-80.
10. **Bernalier-Donadille, A.**, Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2010. **34**(4): p. 17-23.
11. **Jean-Claude, R., B. Jean-Paul, and C. Gérard**, Flore microbienne intestinale: Physiologie et pathologie digestives. 2004: John Libbey Eurotext.
12. **Bouchez, T., et al.**, La microbiologie moléculaire au service du diagnostic environnemental. Synthèse de Recherche. Contrat n1406C0050. Projet de recherche

- coordonné par:” Observatoire des sols vivants”. ADEME Agence de l’Environnement et de la Maitrise de l’Energie, 2016.
13. <https://presse.inserm.fr/maladie-de-parkinson-le-tube-digestif-une-fenetre-ouverte-sur-le-cerveau/15006/>, Maladie de Parkinson : le tube digestif, une fenêtre ouverte sur le cerveau.
 14. **Brierley, S.M. and D.R. Linden**, Neuroplasticity and dysfunction after gastrointestinal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014. **11**(10): p. 611-27.
 15. **GeraintRogers,DamienJKeating,RichardLYoung.Apr2016**
www.researchgate.net/figure/Communication-pathways-linking-the-gut-microbiome-with-brain-function_fig1_301534291.
 16. **Giau, V.V., et al.**, Gut Microbiota and Their Neuroinflammatory Implications in Alzheimer's Disease.*Nutrients*, 2018. **10**(11).
 17. **Bonaz, B. and S. Pellissier**, Mon cerveau et mon intestin communiquent, parfois mal !*Pratique Neurologique - FMC*, 2013. **4**(4): p. 240-257.
 18. **Fung, T.C., C.A. Olson, and E.Y. Hsiao**, Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*, 2017. **20**(2): p. 145-155.
 19. **Srikantha, P. and M.H. Mohajeri**, The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(9).
 20. **Li, Q., et al.**, The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci*, 2017. **11**: p. 120.
 21. **Dam, S.A., et al.**, The Role of the Gut-Brain Axis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Gastroenterol Clin North Am*, 2019. **48**(3): p. 407-431.
 22. **Cenit, M.C., et al.**, Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017. **26**(9): p. 1081-1092.
 23. **Kowalski, K. and A. Mulak**, Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer's Disease. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019. **25**(1): p. 48-60.
 24. **Sochocka, M., et al.**, The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer’s disease—a critical review. *Molecular neurobiology*, 2019. **56**(3): p. 1841-1851.

25. **Lin, C., et al.,** Microbiota-gut-brain axis and toll-like receptors in Alzheimer's disease. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019. **17**: p. 1309-1317.
26. **Bostanciklioğlu, M.,** The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of applied microbiology*, 2019. **127**(4): p. 954-967.
27. **Perez-Pardo, P., et al.,** The gut-brain axis in Parkinson's disease: possibilities for food-based therapies. *European journal of pharmacology*, 2017. **817**: p. 86-95.
28. **Sarkar, S.R. and S. Banerjee,** Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *Journal of neuroimmunology*, 2019. **328**: p. 98-104.
29. **Lubomski, M., et al.,** Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome. *Journal of neurology*, 2019: p. 1-17.
30. **Inserm,**www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep.
31. **Van den Hoogen, W.J., J.D. Laman, and B.A. t Hart,** Modulation of multiple sclerosis and its animal model experimental autoimmune encephalomyelitis by food and gut microbiota. *Frontiers in immunology*, 2017. **8**: p. 1081.
32. **Camara-Lemarroy, C.R., et al.,** The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain*, 2018. **141**(7): p. 1900-1916.
33. **Chu, F., et al.,** Gut microbiota in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: current applications and future perspectives. *Mediators of inflammation*, 2018. **2018**.
34. **Malinova, T.S., C.D. Dijkstra, and H.E. de Vries,** Serotonin: A mediator of the gut-brain axis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2018. **24**(9): p. 1144-1150.
35. **Bermudez-Brito, M., et al.,** Probiotic mechanisms of action. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2012. **61**(2): p. 160-174.
36. **AmandineSelle,CaroleBrosseau,SebastienBarbarot,**Novembre2018
www.researchgate.net/figure/Effets-direct-et-indirect-des-prebiotiques-sur-lepithelium-intestinal-et-le-systeme_fig1_328978181,
37. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur:

ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Latransplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniquesPoint-d-Information2.

38. **Victoire de Lastours.** Transplantation fécale : Quelles indications en 2016 ? Service de Médecine Interne, Hôpital Beaujon UMR-1137, IAME, INSERM/Université Paris Diderot.2016.
39. <Une ère nouvelle dans le domaine des interactions entre le microbiote et la santé humaine.pdf>.
40. **Filleron, A. and E. Jumas-Bilak,** Implantation du microbiote intestinal chez l'enfant : ontogenèse d'une niche écologique. Revue Francophone des Laboratoires, 2015. **2015(469):** p. 27-35.
41. **Landman, C. and E. Quevrain,** [Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications].Rev Med Interne, 2016. **37(6):** p. 418-23.
42. **Coudeyras, S. and C. Forestier,** [Microbiota and probiotics: effects on human health].Can J Microbiol, 2010. **56(8):** p. 611-50.
43. **Leclerc, M., et al.,** Microbiote intestinal : un univers méconnu. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2007. **42:** p. 22-27.
44. **Douge, A., et al.,** [Intestinal microbiota and allogeneic stem cell transplantation].Bull Cancer, 2019.
45. **Jost, T., et al.,** Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health.Nutr Rev, 2015. **73(7):** p. 426-37.
46. **Doré, J. and G. Corthier,** Le microbiote intestinal humain. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2010. **34(4, Supplement 1):** p. 7-16.
47. **Campeotto, F., et al.,** Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2007. **31(5):** p. 533-542.
48. **Doré, J. and G. Corthier,** Le microbiote intestinal humain. Gastroentérologie clinique et biologique, 2010. **34(4):** p. 7-16.
49. **Sokol, H.,** Microbiote, ce qu'il faut savoir. Côlon & rectum, 2014. **8(3):** p. 136-140.
50. **Landman, C. and E. Quévrain,** Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. La Revue de médecine interne, 2016. **37(6):** p. 418-423.

51. **Gérard, P.**, Les relations entre microbiote intestinal et lipides. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2014. **49**(5): p. 213-217.
52. **Gérard, P.**, Microbiote intestinal et lipides: impact sur la santé humaine. Oléagineux, Corps gras, Lipides, 2012. **19**(4): p. 223-227.
53. **Hill, M.**, Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP), 1997. **6**: p. S43-5.
54. **Kolopp-Sarda, M.-N.**, Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal: Histoire d'une symbiose. Revue Francophone des Laboratoires, 2016. **2016**(484): p. 39-47.
55. **Mowat, A.M. and W.W. Agace**, Regional specialization within the intestinal immune system. Nature Reviews Immunology, 2014. **14**(10): p. 667-685.
56. **Shinkai, Y., et al.**, RAG-2-deficient mice lack mature lymphocytes owing to inability to initiate V (D) J rearrangement. Cell, 1992. **68**(5): p. 855-867.
57. **Mombaerts, P., et al.**, RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes. Cell, 1992. **68**(5): p. 869-877.
58. **Garrett, W.S., et al.**, Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. Cell, 2007. **131**(1): p. 33-45.
59. **Maynard, C.L., et al.**, Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature, 2012. **489**(7415): p. 231.
60. **Izcue, A., J.L. Coombes, and F. Powrie**, Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation. Annual review of immunology, 2009. **27**: p. 313-338.
61. **Cong, Y., et al.**, A dominant, coordinated T regulatory cell-IgA response to the intestinal microbiota. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009. **106**(46): p. 19256-19261.
62. **Atarashi, K., et al.**, T reg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. Nature, 2013. **500**(7461): p. 232-236.
63. **Trompette, A., et al.**, Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nature medicine, 2014. **20**(2): p. 159.
64. **Smith, P.M., et al.**, The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. Science, 2013. **341**(6145): p. 569-573.

65. **Marteau, P. and J. Doré**, Le microbiote intestinal: un organe à part entière. Ed John Libbey, 2017.
66. **Lagier, J.-C., et al.**, Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. *Clinical microbiology reviews*, 2015. **28**(1): p. 208-236.
67. **Stanghellini, V., et al.**, RETRACTED ARTICLE: Gut microbiota and related diseases: clinical features. *Internal and emergency medicine*, 2010. **5**(1): p. 57-63.
68. **Grall, N. and R.E. AA**, Microbiote intestina. *EMC-Biologie médicale*, 2017. **12**: p. 1-9.
69. **Peris-Bondia, F., et al.**, The active human gut microbiota differs from the total microbiota. *PloS one*, 2011. **6**(7).
70. **Peterson, D.A., et al.**, Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell host & microbe*, 2008. **3**(6): p. 417-427.
71. **Zoetendal, E.G., et al.**, Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2002. **68**(7): p. 3401-3407.
72. **Huybens, N., J. Mainil, and D. Marlier**. Les techniques de biologie moléculaire d'analyse des populations bactériennes complexes. in *Annales de Médecine Vétérinaire*. 2009. Université de Liège.
73. **Harmsen, H.J., et al.**, Extensive set of 16S rRNA-based probes for detection of bacteria in human feces. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2002. **68**(6): p. 2982-2990.
74. **Jalanka-Tuovinen, J., et al.**, Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms. *PloS one*, 2011. **6**(7).
75. **Zwiehlhner, J., et al.**, Combined PCR-DGGE fingerprinting and quantitative-PCR indicates shifts in fecal population sizes and diversity of *Bacteroides*, *bifidobacteria* and *Clostridium cluster IV* in institution alized elderly. *Experimental gerontology*, 2009. **44**(6-7): p. 440-446.
76. **Sekirov, I., et al.**, Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*, 2010. **90**(3): p. 859-904.

77. **Verberkmoes, N.C., et al.,** Shotgun metaproteomics of the human distal gut microbiota. *The ISME journal*, 2009. **3**(2): p. 179.
78. **Cubillos-Ruiz, A., et al.,** Beyond metagenomics: Integration of complimentary approaches for the study of microbial communities. *Caister Academic Pr*, 2006: p. 1-25.
79. **Pouclet, H., et al.,** [Autonomic nervous system as a source of biomarkers in Parkinson's disease]. *Presse Med*, 2012. **41**(7-8): p. 695-701.
80. **Paillusson, S., et al.,** [Enteric nervous system and Parkinson's disease]. *Rev Med Interne*, 2012. **33**(6): p. 335-8.
81. www.democritique.org/Brain/Syst%C3%A8me_nerveux_ent%C3%A9rique.svg.xhtml,
Système nerveux entérique
82. **Beck, M., et al.,** ChAT and NOS in human myenteric neurons: co-existence and co-absence. *Cell and tissue research*, 2009. **338**(1): p. 37.
83. **Westfall, S., et al.,** Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*, 2017. **74**(20): p. 3769-3787.
84. **Bonaz, B.L. and C.N. Bernstein,** Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2013. **144**(1): p. 36-49.
85. **Ma, Q., et al.,** Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation*, 2019. **16**(1): p. 53.
86. **L.t.d.m.f.e.s.e.d.l.e.c., et al.,** La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques -
Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 nov 2018]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Latransplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniquesPoint-d-Information2>.
87. **Bonaz, B.,** Communication entre cerveau et intestin. *Rev Med Interne*, 2010. **31**(8): p. 581-5.
88. **Strandwitz, P.,** Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*, 2018. **1693**(Pt B): p. 128-133.

89. **Wang, H.X. and Y.P. Wang**, Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*, 2016. **129**(19): p. 2373-80.
90. **Mazzoli, R. and E. Pessione**, The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. *Front Microbiol*, 2016. **7**: p. 1934.
91. **Weltens, N., B. Dalile**, and L. Van Oudenhove, Brain-Gut Axis. 2019.
92. **Wall, R., et al.**, Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol*, 2014. **817**: p. 221-39.
93. **Cheng, L.-H., et al.**, Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *journal of food and drug analysis*, 2019.
94. **Bonaz, B. and S. Pellissier**, Mon cerveau et mon intestin communiquent, parfois mal! *Pratique Neurologique-FMC*, 2013. **4**(4): p. 240-257.
95. **Cryan, J.F. and S. O'mahony**, The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*, 2011. **23**(3): p. 187-192.
96. **Sudo, N., et al.**, Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *The Journal of physiology*, 2004. **558**(1): p. 263-275.
97. **Tager-Flusberg, H.**, Risk Factors Associated With Language in Autism Spectrum Disorder: Clues to Underlying Mechanisms. *J Speech Lang Hear Res*, 2016. **59**(1): p. 143-54.
98. **Bourgeron, T.**, Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. *Comptes rendus biologies*, 2016. **339**(7-8): p. 300-307.
99. **Lord, C., et al.**, Autism spectrum disorder. *The Lancet*, 2018. **392**(10146): p. 508-520.
100. **Li, Q. and J.M. Zhou**, The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*, 2016. **324**: p. 131-9.
101. **Fattorusso, A., et al.**, Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 2019. **11**(3).
102. **Ding, H.T., Y. Taur, and J.T. Walkup**, Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. *J Autism Dev Disord*, 2017. **47**(2): p. 480-489.
103. **Ristori, M.V., et al.**, Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients*, 2019. **11**(11): p. 2812.

104. **Verla et,A.A.,et al.,** Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2014. **23**(7): p. 519-29.
105. **Raz, S. and D. Leykin,** Psychological and cortisol reactivity to experimentally induced stress in adults with ADHD. *Psychoneuroendocrinology*, 2015. **60**: p. 7-17.
106. **Lange, K.W.,** Dietary factors in the etiology and therapy of attention deficit/hyperactivity disorder. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 2017. **20**(6): p. 464-469.
107. neurobranches.cher-alice.fr/neurophy/catecholamines.html?fbclid=IwAR3CT3TNkAoM1kWVxs1a7XXirgP7SFftPSneL0GGftVJPC6zP2YWfbGNqFY.
108. **Grochowska, M., T. Laskus, and M. Radkowski,** Gut Microbiota in Neurological Disorders. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 2019: p. 1-9.
109. **Eslamparast, T., et al.,** Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *The American journal of clinical nutrition*, 2014. **99**(3): p. 535-542.
110. **Pistollato, F., et al.,** Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr Rev*, 2016. **74**(10): p. 624-34.
111. **Jiang, C., et al.,** The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 2017. **58**(1): p. 1-15.
112. www.researchgate.net/figure/Hypothalamic-pituitary-adrenal-HPA-axis-Experiencing-an-environmental-stressor-as_fig1_261951085,
113. **Hu, X., T. Wang, and F. Jin,** Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci*, 2016. **59**(10): p. 1006-1023.
114. **Sherwin, E., T.G. Dinan, and J.F. Cryan,** Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2018. **1420**(1): p. 5-25.
115. **Cerovic, M., G. Forloni, and C. Balducci,** Neuroinflammation and the gut microbiota: possible alternative therapeutic targets to counteract Alzheimer's disease? *Frontiers in aging neuroscience*, 2019. **11**: p. 284.

116. **Szablewski, L.**, Human gut microbiota in health and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018. **62**(2): p. 549-560.
117. **Ambrosini, Y.M., et al.**, The Gut-Brain-Axis in Neurodegenerative Diseases and Relevance of the Canine Model: A Review. *Frontiers in aging neuroscience*, 2019. **11**: p. 130.
118. **Dutta, S.K., et al.**, Parkinson's disease: the emerging role of gut dysbiosis, antibiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 2019. **25**(3): p. 363.
119. **Parashar, A. and M. Udayabanu**, Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2017. **38**: p. 1-7.
120. **Boertien, J.M., et al.**, Increasing comparability and utility of gut microbiome studies in Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Parkinson's disease*, 2019(Preprint): p. 1-15.
121. **Felice, V.D., et al.**, Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. *Parkinsonism & related disorders*, 2016. **27**: p. 1-8.
122. **Yang, D., et al.**, The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Frontiers in neurology*, 2019. **10**.
123. **Caputi, V. and M.C. Giron**, Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in Parkinson's disease. *International journal of molecular sciences*, 2018. **19**(6): p. 1689.
124. **Mulak, A. and B. Bonaz**, Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2015. **21**(37): p. 10609.
125. **Chiang, H.-L. and C.-H. Lin**, Altered gut microbiome and intestinal pathology in Parkinson's disease. *Journal of movement disorders*, 2019. **12**(2): p. 67.
126. **Sun, M.-F. and Y.-Q. Shen**, Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing research reviews*, 2018. **45**: p. 53-61.
127. **Sato, W. and T. Yamamura**, Multiple sclerosis: Possibility of a gut environment-induced disease. *Neurochemistry international*, 2019: p. 104475.
128. **Adameczyk-Sowa, M., et al.**, Does the gut microbiota influence immunity and inflammation in multiple sclerosis pathophysiology? *Journal of immunology research*, 2017. **2017**.

129. **Kirby, T.O. and J. Ochoa-Repáraz**, The gut microbiome in multiple sclerosis: a potential therapeutic avenue. *Medical Sciences*, 2018. **6**(3): p. 69.
130. **Mielcarz, D.W. and L.H. Kasper**, The gut microbiome in multiple sclerosis. *Current treatment options in neurology*, 2015. **17**(4): p. 18.
131. **Nourbakhsh, B. and E.M. Mowry**, Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2019. **25**(3): p. 596-610.
132. **Michel, L.**, Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Revue neurologique*, 2018. **174**(6): p. 372-377.
133. **Camara-Lemarroy, C.R., L.M. Metz, and V.W. Yong**, Focus on the gut-brain axis: multiple sclerosis, the intestinal barrier and the microbiome. *World journal of gastroenterology*, 2018. **24**(37): p. 4217.
134. **Castillo-Álvarez, F. and M. Marzo-Sola**, Role of intestinal microbiota in the development of multiple sclerosis. *Neurología (English Edition)*, 2017. **32**(3): p. 175-184.
135. **Atarashi, K., et al.**, Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell*, 2015. **163**(2): p. 367-380.
136. **Joly, F., et al.**, Lien entre les probiotiques et le microbiote: vision du clinicien. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2017. **52**: p. S5-S12.
137. **Zhou, L. and J.A. Foster**, Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015. **11**: p. 715-23.
138. **Davani-Davari, D., et al.**, Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 2019. **8**(3): p. 92.
139. **Sellé, A., et al.**, Les prébiotiques: une stratégie nutritionnelle pour prévenir des allergies. *Revue Française d'Allergologie*, 2019. **59**(2): p. 90-101.
140. **Markowiak, P. and K. Śliżewska**, The role of probiotics, prebiotics and synbiotics in animal nutrition. *Gut pathogens*, 2018. **10**(1): p. 21.
141. **Schrezenmeir, J. and M. de Vrese**, Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *The American journal of clinical nutrition*, 2001. **73**(2): p. 361s-364s.

142. **Pandey, K.R., S.R. Naik, and B.V. Vakil**, Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *Journal of food science and technology*, 2015. **52**(12): p. 7577-7587.
143. **Markowiak, P. and K. Śliżewska**, Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 2017. **9**(9): p. 1021.
144. **Collado, M.C., J. Meriluoto, and S. Salminen**, Adhesion and aggregation properties of probiotic and pathogen strains. *European food research and technology*, 2008. **226**(5): p. 1065-1073.
145. **Oelschlaeger, T.A.**, Mechanisms of probiotic actions—a review. *International Journal of Medical Microbiology*, 2010. **300**(1): p. 57-62.
146. **GILL, H.S. and M.L. CROSS**, 13 Probiotics and Immune Function. *Nutrition and immune function*, 2002: p. 251.
147. **Marteau, P. and F. Shanahan**, Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2003. **17**(5): p. 725-740.
148. **Van Loo, J., et al.**, The SYNCAN project: goals, set-up, first results and settings of the human intervention study. *British Journal of Nutrition*, 2005. **93**(S1): p. S91-S98.
149. **Schiffrin, E., et al.**, Systemic inflammatory markers in older persons: the effect of oral nutritional supplementation with prebiotics. *The journal of nutrition, health & aging*, 2007. **11**(6): p. 475.
150. **Vulevic, J., et al.**, Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel trans-galactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers. *The American journal of clinical nutrition*, 2008. **88**(5): p. 1438-1446.
151. **Grajek, W., A. Olejnik, and A. Sip**, Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods. *Acta Biochimica Polonica*, 2005. **52**(3): p. 665-671.
152. **Manigandan, T., et al.**, Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *Biomedical & Pharmacology Journal*, 2012. **5**(2): p. 295.
153. **Hill, C., et al.**, Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2014. **11**(8): p. 506-514.

154. **Lee, Y.K.**, Selection and maintenance of probiotic microorganisms. Handbook of probiotics and prebiotics. Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2009: p. 177-187.
155. **Sanders, M.E., et al.**, Probiotics and prebiotics: prospects for public health and nutritional recommendations. Annals of the New York Academy of Sciences, 2014. **1309**(1): p. 19-29.
156. **Roberfroid, M.**, Prebiotics: the concept revisited. The Journal of nutrition, 2007. **137**(3): p. 830S-837S.
157. **Lee, Y.K. and S. Salminen**, Handbook of probiotics and prebiotics. 2009: John Wiley & Sons.
158. **Van den Abbeele, P., et al.**, Different human gut models reveal the distinct fermentation patterns of arabinoxylan versus inulin. Journal of agricultural and food chemistry, 2013. **61**(41): p. 9819-9827.
159. **Sivieri, K., et al.**, Prebiotic effect of fructooligosaccharide in the simulator of the human intestinal microbial ecosystem (SHIME® model). Journal of medicinal food, 2014. **17**(8): p. 894-901.
160. **Cerdó, T., et al.**, Probiotic, prebiotic, and brain development. Nutrients, 2017. **9**(11): p. 1247.
161. **Gupta, V. and R. Garg**, Probiotics. Indian journal of medical microbiology, 2009. **27**(3): p. 202.
162. **Parvez, S., et al.**, Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. Journal of applied microbiology, 2006. **100**(6): p. 1171-1185.
163. **Simons, L.A., S.G. Amansec, and P. Conway**, Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2006. **16**(8): p. 531-535.
164. **Akbari, E., et al.**, Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. Frontiers in aging neuroscience, 2016. **8**: p. 256.
165. **Kobayashi, Y., et al.**, Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 1-10.

166. **Kobayashi, Y., et al.,** *Bifidobacterium breve* A1 supplementation improved cognitive decline in older adults with mild cognitive impairment: an open-label, single-arm study. The journal of prevention of Alzheimer's disease, 2019. **6**(1): p. 70-75.
167. **Mojka, K.,** Probiotyki, prebiotyki i synbiotyki—Charakterystyka i funkcje. Problemy Higieny Epidemiol, 2014. **95**(3): p. 541-549.
168. **Buddington, K.K., J.B. Donahoo, and R.K. Buddington,** Dietary oligofructose and inulin protect mice from enteric and systemic pathogens and tumor inducers. The Journal of nutrition, 2002. **132**(3): p. 472-477.
169. **Dang, D., et al.,** Meta-analysis of probiotics and/or prebiotics for the prevention of eczema. Journal of international medical research, 2013. **41**(5): p. 1426-1436.
170. **Malaguarnera, M., et al.,** *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Digestive Diseases and Sciences, 2007. **52**(11): p. 3259.
171. **Firmansyah, A., et al.,** Improved growth of toddlers fed a milk containing synbiotics. Asia Pacific journal of clinical nutrition, 2011. **20**(1): p. 69.
172. **Barbut, F., et al.** Le transfert de flore digestive: une revue de la littérature. in Annales Pharmaceutiques Françaises. 2015. Elsevier.
173. **Fumery, M., et al.,** Intérêt et technique de la transplantation fécale. Journal des Anti-infectieux, 2013. **15**(4): p. 187-192.
174. **Leffler, D.A. and J.T. Lamont,** *Clostridium difficile* infection. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(16): p. 1539-1548.
175. **Vindigni, S.M. and C.M. Surawicz,** Fecal microbiota transplantation. Gastroenterology Clinics, 2017. **46**(1): p. 171-185.
176. **Vrieze, A., et al.,** Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology, 2012. **143**(4): p. 913-916. e7.
177. **Vendrik, K.E., et al.,** Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. Frontiers in cellular and infection microbiology, 2020. **10**: p. 98.
178. **Gras-Le Guen, C., E. Launay, and J. Caillon,** Microbiote intestinale et antibiothérapie périnatale. Revue francophone des laboratoires, 2015. **2015**(470): p. 39-42.

179. **Langhendries, J.-P.**, Colonisation bactérienne de l'intestin dans l'enfance: pourquoi y accorder autant d'importance?Archives de pédiatrie, 2006. **13**(12): p. 1526-1534.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي.
- أن أبجل أساتذتي اللذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة 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.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول حميد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 58

سنة: 2020

الجراثيم المعوية والأمراض العصبية

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم :
من طرف

السيدة : سكينة بوفارس

المزادة في 1995/10/05 بفاس

لنيل شهادة دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: خلل في توازن جراثيم الأمعاء، جراثيم الأمعاء، الأمراض العصبية، بروبوتك، بريبوتك.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: مريمة شادلي

أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة