



HAL
open science

Microbiote intestinal et alimentation : un fragile équilibre menacé par le Western diet

Marie Carillo

► **To cite this version:**

Marie Carillo. Microbiote intestinal et alimentation : un fragile équilibre menacé par le Western diet. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01845508

HAL Id: dumas-01845508

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01845508>

Submitted on 20 Jul 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Microbiote intestinal et alimentation : un fragile équilibre menacé par le Western diet

Marie Carillo

► **To cite this version:**

Marie Carillo. Microbiote intestinal et alimentation : un fragile équilibre menacé par le Western diet. Sciences pharmaceutiques. 2018. <dumas-01845508>

HAL Id: dumas-01845508

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01845508>

Submitted on 20 Jul 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018

N°75

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Le 13 juillet 2018 à Bordeaux (Gironde)

Par **Marie CARILLO**

Née le 30 mai 1991 à Antibes (Alpes-Maritimes)

Microbiote intestinal et alimentation :
Un fragile équilibre menacé par le Western diet

Directeur de thèse
Françoise TESSIER

Jury

M ^{me} Véronique DUBOIS	Professeur des Universités	Président
M ^{me} Françoise TESSIER	Professeur des Universités	Directeur
M ^{me} Fanny POITEVIN	Pharmacien d'Officine	Juge

Remerciements

Tout d'abord je remercie mon jury d'être présent aujourd'hui.

Je souhaiterais remercier très chaleureusement Françoise Tessier, mon directeur de thèse, qui a accepté mon sujet de thèse et qui a su m'accompagner tout au long de cette expérience en m'apportant des conseils précieux et avisés. Je la remercie pour sa disponibilité malgré une logistique compliquée.

Je voudrais également la remercier pour ses enseignements et notamment pour ses TP qui m'ont toujours intéressée. Je garderai un très bon souvenir de cette salle de TP et des petites boîtes de Pétri.

Je lui souhaite une très belle retraite bien méritée.

Je tiens également à remercier l'ensemble des professeurs de l'Université de pharmacie de Bordeaux Segalen qui ont su tout au long de mon cursus universitaire dispenser des cours de qualité tout en restant disponibles.

Je remercie très chaleureusement mon maître de stage de 6^{ème} année et toute son équipe officinale pour m'avoir accueillie pendant ces 6 mois. J'ai énormément appris tout au long de cette expérience professionnelle et je les remercie d'avoir pris le temps de me former. J'ai toujours eu plaisir à venir travailler dans cette officine. Je n'oublierai jamais les couches, la recette de la tarte au kiwi, les petits choux à la crème, la chanson du ouistiti, et les soirées formations.

Je remercie également monsieur Haddad et sa femme qui m'ont fait confiance et m'ont accueillie dans leur officine et me font chaque jour découvrir l'univers de la pharmacie parisienne. J'espère qu'un jour je serai la pro de la méthode Haddad®.

Je remercie mes amis rencontrés lors de mes études de pharmacie, pour leur soutien, les moments partagés à la fac et ailleurs, pour les moments de rire et de doute devant la porte des examens. Mon cher binôme de TP restera dans mes souvenirs comme le meilleur, ou presque.

Enfin je remercie infiniment ma famille pour avoir toujours été là, du début à ce jour, pour soutenir mes choix, me supporter dans mes moments de doute et de faiblesse. Je suis heureuse de pouvoir aussi partager avec celle-ci de bons moments : un objectif atteint, la validation d'un concours, d'un semestre, d'une année. Je la remercie d'être présente tout le temps, même pour la confrérie. J'espère l'avoir rendue fière de moi, de mon parcours, de la femme que je suis devenue.

Merci à mes parents d'avoir pu m'offrir la possibilité d'avoir un beau métier.

Merci à mon frère et à ma sœur d'avoir été là, à leur manière.

Merci à ma grand-mère d'être celle qu'elle est, irremplaçable, et pour tout ce que l'on partage. J'espère qu'elle pourra venir me voir pour que la distance ne soit que kilométrique.

Merci à monsieur canard d'exister pour me donner le sourire.

Merci à la reine de la coubicoutche pour sa créativité.

Merci à Clélia d'avoir été là depuis notre rencontre dans cette salle de sport. Merci de me supporter chaque jour, d'être compréhensive et de toujours me soutenir. Merci de me connaître aussi bien. Elle aura toujours une place très importante dans ma vie, et j'espère qu'elle n'oubliera jamais que quoi qu'il arrive je serai toujours là pour elle. Je voudrai également la féliciter pour son parcours, elle est pour moi un modèle de force, de courage et de réussite. Merci de me donner le courage de me battre pour mes rêves.

Une page se tourne un nouveau chapitre commence.

A Poute

Table des matières

Remerciements.....	2
Table des matières	4
I. Introduction.....	6
II. Le microbiote intestinal.....	8
A. Acquisition du microbiote intestinal.....	8
B. Composition du microbiote intestinal.....	9
1) Méthodes d'analyse	9
2) Les bactéries du microbiote intestinal	13
C. Évolution du microbiote intestinal au cours de la vie.....	19
1) La théorie des 1 000 jours.....	19
3) L'enfance	19
4) Vie adulte	22
5) Vieillesse.....	23
D. Fonctions du microbiote intestinal	24
1) Fonctions structurelles	24
2) Fonctions protectives	26
3) Fonctions métaboliques	27
E. Dysbiose.....	31
III. L'alimentation	33
A. L'évolution de l'alimentation au cours de l'histoire de l'Homme	33
1) Impact de l'environnement sur le régime alimentaire.....	34
2) Avant l'apparition de l'agriculture.....	35
3) De l'apparition de l'agriculture à la révolution industrielle	36
4) Alimentation à partir de la révolution industrielle.....	37
B. L'alimentation	39
1) Les micronutriments (58).....	39
2) Les macronutriments (58).....	39
3) Les recommandations alimentaires (62).....	44
IV. L'Impact de l'alimentation moderne (Western diet) sur le microbiote intestinal	46
A. Impact du changement alimentaire sur le microbiote intestinal	46
1) La différence en termes de composition du microbiote intestinal en fonction du régime alimentaire.....	46
2) Variation sur le court terme du microbiote intestinal et transmission à la descendance	47
B. Western diet et microbiote intestinal	52
1) Western diet.....	52
2) Impact du Western diet sur le microbiote et conséquence pour la santé.....	62
V. Conseils associés en officine.....	66
1) Dépister les patients.....	66
3) Les prébiotiques	68
4) Les Probiotiques.....	78
5) La transplantation fécale	81

6) Alternative en étude.....	83
Table des Figures	86
Table des tableaux.....	88
Bibliographie	89
Résumé	97

I. Introduction

Précédemment appelé flore microbienne ou microflore, le microbiote (grec : « mikros » petit et « bios » vie), désigne les espèces microscopiques qui prédominent et/ou sont durablement adaptées à la surface et à l'intérieur d'un organisme vivant. Il existe plusieurs microbiotes chez l'Homme comme celui de la peau, celui des bronches ou encore celui du vagin, mais celui qui nous intéresse dans le cadre de cette thèse est situé au niveau intestinal (1).

Le microbiote intestinal, longtemps mis de côté par la communauté scientifique, est aujourd'hui considéré comme un organe à part entière. En effet suite à de nombreuses études, on parle de lui comme « cerveau intestinal ».

Il est composé de 100 000 milliards de bactéries ce qui correspond à un poids de 2 kilogrammes, soit la plus grande concentration de microorganismes de tout l'organisme. (2). Il aurait un impact non négligeable sur la santé de l'individu, en jouant un rôle notamment dans différentes pathologies chroniques non transmissibles dites modernes (Maladie de Crohn, rectocolite, obésité, Alzheimer...), mais aussi dans l'efficacité du système immunitaire entre autres. Il est également en contact étroit avec l'alimentation de l'individu, et joue un rôle primordial dans l'assimilation des différents macro et micronutriments.

Les bactéries, qui existaient bien avant l'apparition de l'Homme sur terre, ont une relation très étroite avec leur hôte. On parle de relation symbiotique, l'un ne pouvant vivre sans l'autre. Or depuis quelques décennies, le mode de vie de l'Homme a considérablement évolué notamment avec l'apparition des nouvelles technologies, de la sédentarisation, des découvertes médicales, de l'amélioration de l'hygiène de vie, mais aussi avec les modifications non négligeables de l'alimentation.

Des questions se posent alors sur l'impact de ces changements sur le microbiote intestinal. L'évolution de l'hygiène ainsi que la découverte de certains médicaments notamment les antibiotiques, diminuent le contact de l'Homme avec les bactéries. Mais ce qui va nous intéresser dans le cadre de cette thèse c'est l'impact de l'évolution alimentaire sur le microbiote intestinal. En effet le microbiote intestinal trouve son énergie à partir de l'alimentation de son hôte et en échange, permet la synthèse de divers éléments bénéfiques pour son hôte comme des vitamines. On peut se demander si les bactéries qui composent le microbiote intestinal depuis des milliers d'années ont pu s'adapter et évoluer sur quelques décennies.

Au cours de cette thèse nous allons dans un premier temps décrire le microbiote et comprendre son évolution au cours de la vie d'un individu de sa naissance à sa mort, ainsi que son rôle dans la santé ou la maladie de son hôte. Dans un deuxième temps on verra les évolutions de l'alimentation au cours de l'histoire de l'Homme. Dans un troisième temps on verra l'impact de l'alimentation moderne appelée Western diet sur

le microbiote intestinal et la santé de l'hôte. Enfin dans un dernier temps on abordera les conseils alimentaires que l'on peut apporter à l'officine face à un patient qui présente les symptômes d'un trouble du microbiote intestinal.

II. Le microbiote intestinal

A. ACQUISITION DU MICROBIOTE INTESTINAL

Dans le ventre de sa mère, le futur nouveau-né est stérile. C'est seulement lors de sa naissance et donc lors de son contact avec le monde extérieur qu'il sera pour la première fois confronté aux micro-organismes et notamment aux bactéries. Très vite le nouveau-né est colonisé par les premières bactéries auxquelles il est mis en contact (3). Or nous ne naissons pas tous de la même façon et les premières bactéries que nous rencontrons ne sont pas les mêmes en fonction des conditions de notre naissance.

Des chercheurs se sont donc interrogés sur l'impact de la naissance sur la colonisation du futur microbiote du nouveau-né. En effet de nos jours la césarienne est de plus en plus utilisée, dans certains cas elle est nécessaire pour des raisons médicales, mais trop souvent elle est choisie par confort plus que par nécessité (4).

Lors de la naissance d'un nouveau-né par voie basse, les premières bactéries rencontrées sont celles de la flore vaginale et digestive de la mère. Ce sont donc ces bactéries qui vont coloniser le tractus digestif du nouveau-né. Dans ce cas, cette colonisation favorise la mise en place d'un futur microbiote intestinal habituel.

A l'opposé, lors d'une naissance par césarienne, le nouveau-né n'a pas ce contact avec la flore interne de sa mère, mais plutôt avec sa flore cutanée, et les bactéries aseptisées et résistantes présentes au bloc opératoire. Cette colonisation complique l'installation du microbiote intestinal habituel (5).

On a pu mettre en évidence qu'au bout de trois jours de vie, ces « bébé-césarienne » possèdent un microbiote intestinal moins riche qualitativement et quantitativement que celui d'un « bébé-naturel ». Deux ans après la naissance, même si les différences s'estompent, elles sont toujours présentes. Or c'est dans les premières années de vie que le microbiote intestinal se forme et servira de noyau central pour le microbiote intestinal que l'individu portera toute sa vie (6).

Des chercheurs proposent une solution pour lutter contre cette moins bonne colonisation bactérienne du tractus digestif. Maria Dominguez-Bello (Université de New-York) a mis au point un protocole pour essayer de rapprocher le plus possible le microbiote intestinal des « bébé-césarienne » de celui des « bébé-naturel ».

Elle a réalisé une étude sur 18 bébés : 7 sont venus au monde par voie basse et 11 par césarienne. Sur les 11 « bébé-césarienne », 4 ont suivi un protocole précis leur permettant d'être au contact de la flore interne de leur mère.

Une heure avant l'intervention, une compresse stérile a été placée dans le vagin de la mère. Juste avant l'intervention, elle a été retirée et conservée dans un milieu

stérile. Après la naissance du bébé dans les premières secondes de sa vie, on a frotté cette compresse sur son visage notamment sa bouche, sa peau, son anus, afin de le mettre en contact avec la flore interne de sa mère.

Ces 18 bébés ont par la suite été suivis pendant 1 mois, au cours duquel de nombreux prélèvements ont été effectués. Il en est ressorti, que le microbiote intestinal des « bébé-naturel » et celui des « bébé-césarienne » mis au contact des compresses sont beaucoup plus similaires que celui des « bébé-césarienne » classiques. On observe donc une restauration microbienne partielle (7).

Cependant cette étude, bien que très prometteuse, nécessite d'être approfondie et confortée avec d'autres études notamment de cohorte sur une longue durée avec un plus grand échantillon. En effet l'étude présentée ici possède ses limites notamment sur la non équivalence des populations de départ (pas de randomisation dans le choix des bébés), un échantillon trop petit, une expérience courte dans le temps.

On comprend donc que les premières secondes de la vie ont un impact très important pour le microbiote à venir de chaque individu. Ces premières bactéries qui colonisent cette niche encore vierge au niveau digestif jouent un rôle très important dans la construction du futur microbiote intestinal et on le verra plus tard par conséquent sur les fonctions de ce microbiote intestinal et de manière inévitable sur la santé de l'individu.

B. COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL

1) Méthodes d'analyse

Pour pouvoir parler de la composition du microbiote intestinal il est essentiel de parler de ses méthodes d'analyse. Pendant très longtemps, le microbiote intestinal est resté méconnu, et c'est seulement depuis quelques années que la communauté scientifique s'y intéresse vraiment.

Le microbiote, bien que considéré aujourd'hui comme un organe à part entière, est difficilement étudiable. Les médecins ne peuvent pas l'évaluer comme ils le feraient avec un autre organe (stéthoscope, prise de sang, radiographie, scanner...) pour poser un diagnostic ou pour mesurer l'évolution d'une pathologie. Cependant il apparaît de plus en plus évident aujourd'hui, que le microbiote intestinal tient une place très importante dans la santé de l'Homme il est donc nécessaire d'en tenir compte pour appréhender l'état pathologique ou non du patient.

On ne peut pas non plus l'étudier comme on peut le faire classiquement avec d'autres bactéries que l'on retrouve sur le corps ou dans l'environnement. En effet les chercheurs sont confrontés à plusieurs problèmes techniques.

Dans un premier temps se pose le problème de récupérer les bactéries à étudier. Tout au long du tractus digestif, les conditions de vie varient (pH, oxygène...) et la population bactérienne n'est pas la même en fonction de sa localisation. De plus, certaines bactéries sont plus ancrées dans le biofilm de l'intestin alors que d'autres se retrouvent plus facilement dans la lumière intestinale. Or aujourd'hui les études du microbiote intestinal se font principalement à partir des selles, on peut donc comprendre que la totalité des bactéries est difficilement étudiable.

Dans un deuxième temps les chercheurs se sont confrontés aux problèmes des conditions extrêmes de vie de ces bactéries. En effet pour pouvoir les étudier classiquement dans des boîtes de Pétri, il faut pouvoir reproduire leur environnement naturel. Malheureusement les conditions physicochimiques, dans lesquelles ces bactéries vivent, sont difficilement voire impossible à reproduire de la sorte. C'est le cas particulièrement pour les souches anaérobies très nombreuses au niveau du colon. Ainsi une grande majorité du microbiote intestinal, environ 70%, ne pouvait être étudié (8).

Cependant les avancées scientifiques ont permis d'améliorer l'étude du microbiote intestinal et notamment les découvertes sur l'ADN. En effet c'est l'analyse du génome bactérien que l'on appelle la métagénomique qui a permis de faire des avancées considérables sur la compréhension du microbiote intestinal (9).

La métagénomique se base non plus sur l'étude d'un gène ou d'une fraction d'un génome, mais sur l'ensemble du génome d'un échantillon. A partir d'un prélèvement (selles, sol, salive...) on peut récupérer l'ensemble de l'ADN présent dans l'échantillon et en le comparant à d'immenses bases de données déterminer qualitativement et quantitativement les espèces présentes (10, 11, 12).

Comme on peut le voir sur la figure 1, dans un premier temps à partir d'un échantillon de selle, on extrait l'ADN, puis on le fragmente et enfin on le séquence.

Il existe plusieurs techniques pour extraire l'ADN, mais elles reposent toutes sur le même principe. Dans un premier temps, il faut lyser les cellules à l'aide d'un détergent pour casser les membranes cellulaires et nucléaires. Dans un deuxième temps, on élimine les protéines, puis les autres acides nucléiques comme l'ARN. Et enfin on concentre l'ADN par précipitation à l'alcool (13).

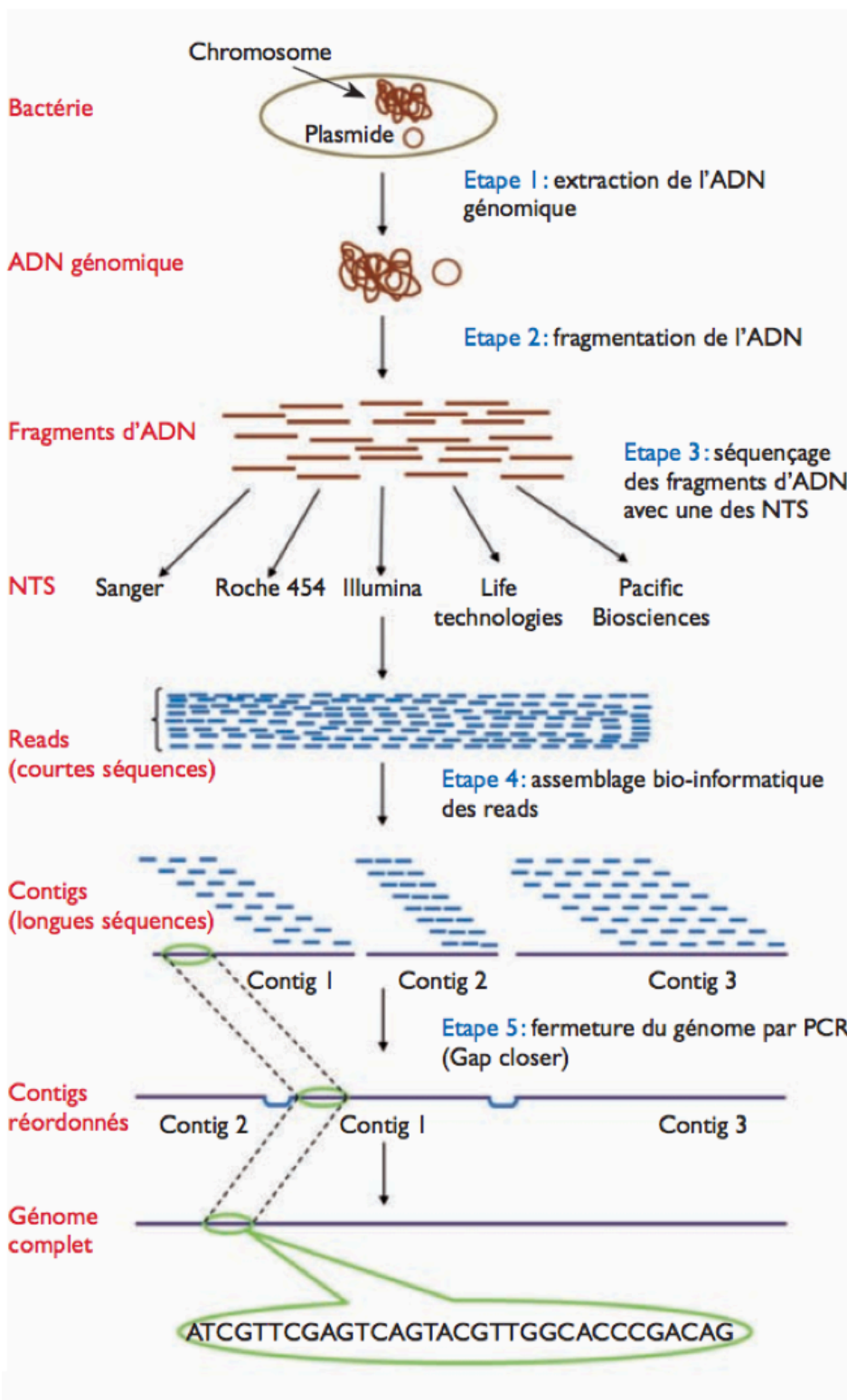


Figure 1 : Les différentes étapes du séquençage d'un génome bactérien (11).

Il existe deux méthodes actuellement utilisées pour étudier le génome du microbiote intestinal. La première stratégie est globale, elle étudie l'ensemble des ADN de l'échantillon qu'il soit bactérien, viral ou humain comme on peut le voir sur la figure 2 (14).



Figure 2 : Stratégie globale : L'ensemble des ADNs présents dans un échantillon de microbiote sont séquencés (14).

La deuxième stratégie est ciblée, elle est basée sur les acides nucléiques cibles du gène cible. Sur la figure 3, c'est l'ARNr 16S qui est utilisé. Il a comme caractéristique d'être présent uniquement chez les bactéries, ainsi on peut éliminer de l'échantillon tout ce qui n'est pas bactérien. L'autre avantage que l'ARNr 16S présente c'est qu'il contient des régions constantes qui permettent de sélectionner la séquence, et des régions variables qui permettent de mettre en évidence des taxons bactériens. Ainsi l'ARNr 16S est commun à plusieurs espèces mais il est suffisamment variable pour discriminer une espèce (14).

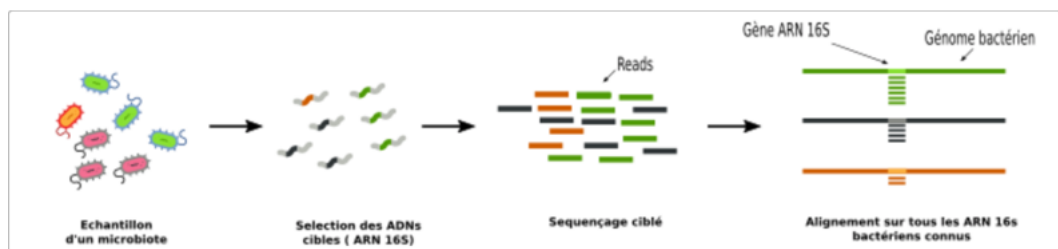


Figure 3 : Stratégie ciblée : seuls les acides nucléiques du gène cible sont séquencés : l'ARN 16S (14).

Les résultats obtenus sont ensuite analysés par la bio-informatique. Deux méthodes sont possibles. La première consiste à comparer les séquençages trouvés à une base de données pour retrouver une espèce déjà existante. L'inconvénient est qu'on laisse de côté les espèces non répertoriées. La deuxième méthode repose sur la comparaison des séquences trouvées avec la base de données pour les classifier en groupes similaires (15).

La métagénomique permet donc d'étudier la totalité de l'information génétique d'un échantillon. Des études ont été lancées pour étudier le métagénome intestinal humain : le MetaHIT (15 - 16). Cette étude a duré 4 ans de 2008 à 2012, elle a été faite par dix organismes de recherche européens, deux industriels de l'agroalimentaire et de la pharmacie et d'un institut chinois. De nombreux chercheurs y ont participé : cliniciens, microbiologistes, immunologues, généticiens, et informaticiens. On a pu ainsi mettre en évidence à partir de selles un catalogue de plus de 3 millions de gènes différents pour un millier d'espèces bactériennes. On a aussi déterminé que chez un individu adulte européen, le microbiote est constitué d'au moins 500 espèces. Le nombre de gènes du microbiote intestinal est ainsi 100 fois supérieur au génome humain (17).

Grace à la métagénomique on peut faire de la post-génomique comme la transcriptomique et la protéomique, c'est à dire étudier les protéines produites par les bactéries. Pour cela l'ADN est inséré dans une bactérie cultivable qui sera alors capable de sécréter des protéines ce qui permet d'analyser les fonctions de la bactérie intestinale. Cette technique permet d'identifier des fonctions du microbiote.

2) Les bactéries du microbiote intestinal

Bien que le microbiote soit propre à chacun, tout comme les empreintes digitales, ou un code barre (18), il existe de grandes caractéristiques communes que l'on retrouve dans tous les microbiotes de chaque individu, comme de grands groupes phylogénétiques ou des fonctions principales du microbiote. On définit ainsi le métagénome « minimal » codé par plusieurs taxons bactériens et qui correspond à un ensemble de gènes bactériens non redondants nécessaires pour le fonctionnement du microbiote intestinal. On estime que 66 espèces bactériennes sont partagées par plus de 50% de la population (10).

En plus de ce noyau commun, chaque individu possède des variations qui rendent son microbiote unique. On parle d'entérotypes qui sont indépendants du sexe, de l'âge, du statut clinique, de l'origine géographique : c'est la signature bactérienne de l'individu.

La densité bactérienne augmente en avançant dans le tractus digestif. En effet c'est dans les parties basses et notamment dans le colon qu'on trouve l'environnement le plus propice aux bactéries avec un milieu très pauvre en oxygène. Cette disparition de l'oxygène est dû au péristaltisme de l'intestin grêle. Au contraire dans la partie haute de l'appareil digestif on retrouve beaucoup d'oxygène et surtout une acidité très importante qui limite l'installation des bactéries.

L'appareil digestif est composé de l'intestin grêle (duodénum, jéjunum, iléum), du gros intestin (appelé aussi colon) et du rectum comme on peut le voir sur la figure 4 (19).

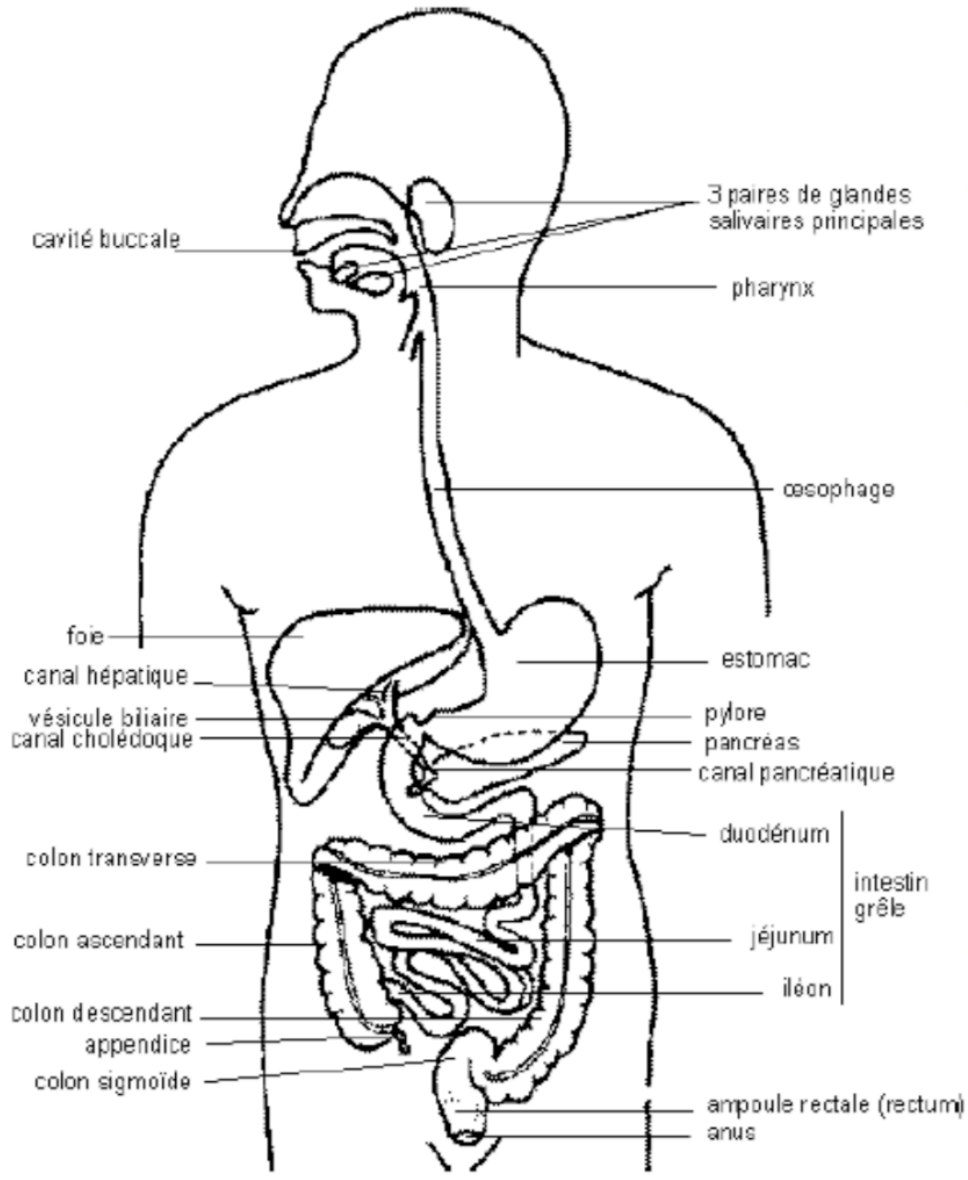


Figure 4 : Appareil digestif de l'Homme (19).

Le microbiote intestinal est composé de 4 principaux phyla : Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria et Actinobacteria. Les deux premiers étant majoritaires. Il est également constitué de phyla minoritaires comme Verrucomicrobia, Fusobacteria, et Spirochaetes, comme on peut le voir sur la figure 5.

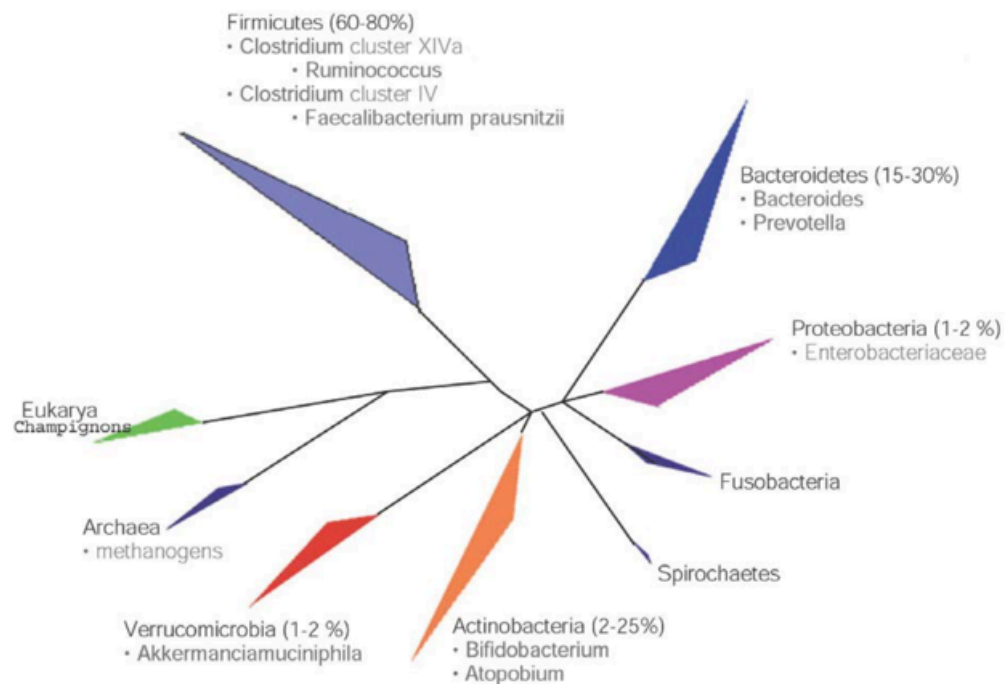


Figure 5 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain (20)

Le phylum des Firmicutes est composé de bactéries à Gram +. La grande majorité des bactéries qui appartiennent à ce phylum sont de la classe des Clostridiea :

- de la famille Clostridiaceae et du genre *Clostridium*, *Dorea*, *Faecalibacterium*
- de la famille des Eubacteriaceae et du genre *Eubacterium*
- de la famille Lachnospiraceae et du genre *Butyrovibrio*, *Roseburia*, *Lachnospira*
- de la famille des Ruminococcaceae et du genre *Ruminococcus*

On retrouve aussi des bactéries de la classe Bacilli.

Le phylum des Bacteroidetes est composé de bactéries à Gram -. Les bactéries qui appartiennent à ce phylum sont de la classe des Bacteroidia :

- de la famille des Bacteroidaceae et du genre *Bacteroides*,
- de la famille des Prevotellaceae et du genre *Prevotella*,
- de la famille des Porphyromonadaceae et du genre *Porphyromonas*.

Il est très variable d'un individu à l'autre qualitativement et quantitativement. L'activité métabolique de ce phylum semble très importante.

Le phylum des Actinobacteria est en plus faible quantité, il est composé de bactéries Gram +. Les bactéries qui appartiennent à ce phylum sont de la classe des Actinobacteria, de la famille des Bifidobacteriaceae et du genre *Bifidobacterium*.

Le phylum des Proteobacteria est composé de bactéries à Gram -. Les bactéries qui appartiennent à ce phylum sont de la classe des Gramma proteobacteria de la famille des Enterobacteriaceae et du genre *Escherichia*.

Sur le tableau 1, on peut voir une classification des bactéries du microbiote intestinal chez l'Homme.

Embranchement ou Phylum	Classe	Famille	Genre	Gram	Caractéristiques	10 % de la flore intestinale aérobie
Firmicutes	Bacilli	Streptococcaceae	Streptococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	
	Bacilli	Streptococcaceae	Enterococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	
	Bacilli	Staphylococcaceae	Staphylococcus	BG+	Aérobie/anaérobie facultatif	Peu dans intestin, plutôt peau, cuir chevelu, nez, gorge
Firmicutes	Bacilli	Lactobacillaceae	Lactobacillus	BG+	Anaérobie, supporte mal l'O ₂	
	Clostridiales	Clostridiaceae	Clostridium	BG+	Anaérobie strict	
	Clostridiales	Clostridiaceae	Segmented Filamentous Bacteria	BG+	Anaérobie strict	Partie terminale de l'iléon au moment du sevrage
Actinobacteria	Clostridiales	Clostridiaceae	Faecalibacterium	BG+	Anaérobie strict	Seule espèce : <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
	Actinobacteria	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium	BG+	Anaérobie strict	
	Bacteroidetes	Bacteroidaceae	Bacteroides	BG-	Anaérobie strict	
Proteobacteria	Gamma proteobacteria	Enterobacteriaceae	Escherichia	BG-	Aérobie	<i>E. coli</i> 80 % de la flore intestinale aérobie

Tableau 1 : tableau récapitulatif des différentes familles de bactéries retrouvées dans le microbiote intestinal chez l'Homme, et leur classification (21).

Toutes ces bactéries cohabitent ensemble dans un tout petit espace structuré en biofilm. C'est une matrice extracellulaire constituée de polysaccharides qui protègent les bactéries du système immunitaire de l'hôte et des agressions exogènes comme par exemple l'action des antibiotiques.

Ces bactéries exercent entre elles des réactions chimiques et physiques résultats de millénaires de coévolution dans ce petit espace au sein de l'hôte. Certaines utilisent les métabolites produits par d'autres bactéries pour vivre, d'autres établissent une compétition en cas de colonisation par exemple.

Il y a une vraie communication entre toutes ces bactéries avec la production de différentes molécules comme l'homosérine, lactone, oligopeptides, auto-inducteurs 2 et acides gras ce qui module l'environnement microbiotique en jouant sur sa virulence et la formation de biofilm (22).

On observe également des échanges génétiques importants entre les souches ce qui permet leur évolution et leur adaptation dans l'environnement. On parle de diffusion d'éléments génétiques mobiles. Ces échanges de génome ont lieu entre les bactéries du microbiote intestinal, mais aussi avec les bactéries extérieures apportées par l'alimentation (23). Ces variations sont analysables grâce à la métagénomique, et on peut identifier des recombinaisons, des duplications, des acquisitions de plasmide (Figure 6).

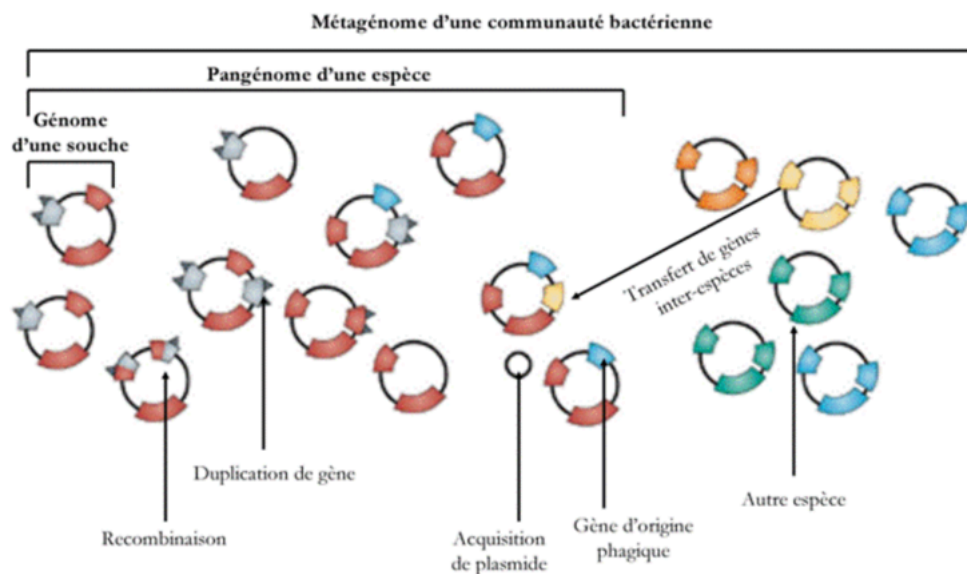


Figure 6 : Dynamique génomique d'une communauté bactérienne (23)

C. ÉVOLUTION DU MICROBIOTE INTESTINAL AU COURT DE LA VIE

1) La théorie des 1 000 jours

Les 1 000 jours correspondent aux 270 jours de grossesse et aux 2 premières années de la vie de l'enfant (soit 2 x 365).

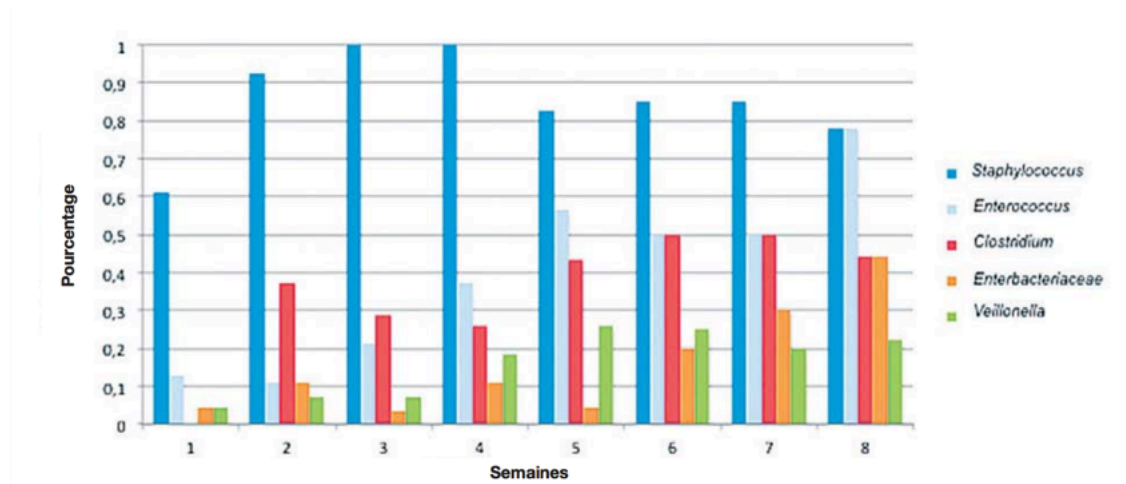
Pendant la grossesse, la qualité du microbiote intestinal de la maman est très importante d'une part pour la réalisation d'une bonne grossesse mais aussi pour permettre au futur bébé l'implantation d'un bon microbiote. En effet une dysbiose intestinale de la maman peut augmenter les risques de diabète gestationnel, le risque d'obésité chez l'enfant, le risque d'allergies (24). Mais ce n'est pas le seul microbiote qui joue un rôle. Il y a aussi le microbiote vaginal, le microbiote oral qui peuvent être responsables entre autres d'avortement, de prématurité...

Le microbiote mammaire est également important. Ce microbiote se modifie à partir du troisième trimestre de la grossesse pour devenir mature à l'accouchement, il perdure pendant tout l'allaitement et disparaît en même temps que le sevrage pour laisser place au microbiote mammaire habituel. Lors de l'allaitement les souches bactériennes du microbiote mammaire vont être transmises à l'enfant, il est donc important qu'il soit de bonne qualité.

Après l'accouchement, le microbiote primitif est dépendant de nombreux facteurs comme l'alimentation, l'environnement, la prise d'antibiotique. Ceci explique la mise en place chaotique du microbiote intestinal chez l'enfant. (24).

3) L'enfance

Dans les premières heures de vie du nouveau-né, le microbiote intestinal est composé principalement de bactéries aérobies/anaérobies facultatives comme les entérobactéries (*Escherichia coli*), les entérocoques, les staphylocoques. Ces bactéries vont progressivement appauvrir le milieu en oxygène jusqu'à le faire disparaître pour rendre le milieu propice aux bactéries anaérobies strictes telles que les *Bifidobacterium*. (21). Ces bactéries continuent à modifier le milieu en le rendant encore plus acide via la formation d'acides lactique et acétique pour favoriser leur développement et éviter celui d'autres bactéries. Sur la figure 7 on peut voir l'évolution du microbiote intestinal chez les prématurés pendant les 8 premières semaines de vie.



D'après Aujoulat et coll. [55]

Figure 7 : Évolution des 5 principaux groupes bactériens du microbiote intestinal des nouveau-nés prématurés durant les 8 premières semaines de vie (21).

Sur la figure 8 on peut voir l'évolution des principales familles du microbiote intestinal dans la petite enfance (24).

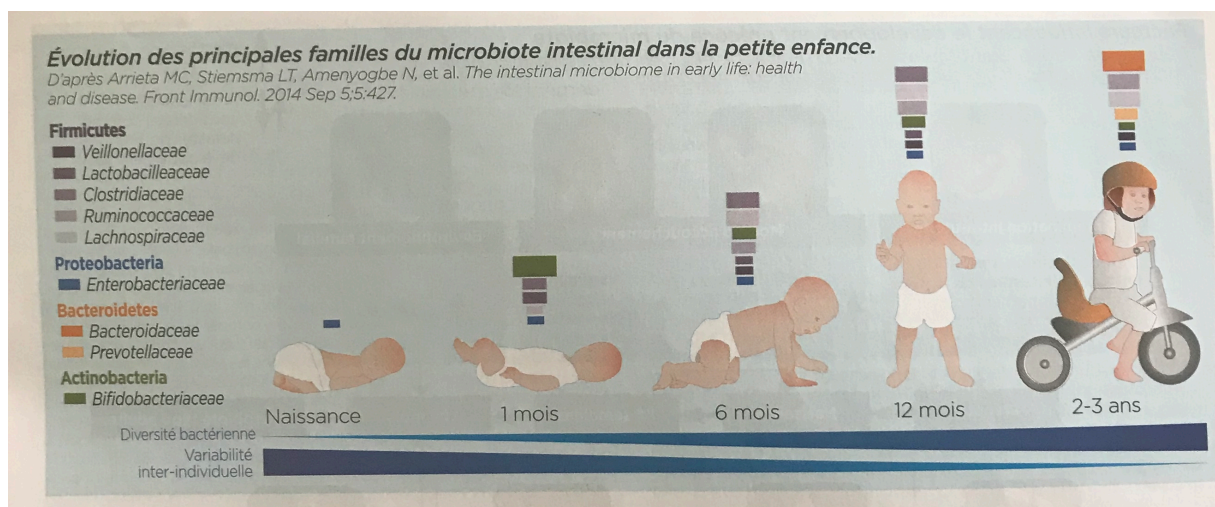


Figure 8 : Évolution des principales familles du microbiote intestinal dans la petite enfance (24).

On voit bien avec ces deux schémas que la mise en place du microbiote intestinal n'est pas tout à fait la même entre un prématuré et un enfant né à terme.

Koenig et al., à travers une étude sur un enfant né par voie basse pendant les 2 premières années de sa vie, ont pu mettre en évidence 4 périodes dans la colonisation intestinale comme on peut le voir sur la figure 9 :

- La première période est marquée par la colonisation par la flore vaginale et fécale de la maman : elle est riche en Firmicutes et en Proteobacteria (qui restent toutefois minoritaires).
- La deuxième période est marquée par l'introduction du lait artificiel et l'apparition des bifidobactéries. Leur présence peut s'expliquer par le fait qu'elles se nourrissent des oligosaccharides contenus dans le lait. Les bifidobactéries restent majoritaires pendant 1 mois.
- La troisième période est marquée par la diversification alimentaire qui s'accompagne de la transition vers un microbiote adulte constitué d'une majorité de Bacteroidetes
- La quatrième période est marquée par une diversification plus importante de l'alimentation qui s'accompagne d'une diversification des espèces de Bacteroidetes

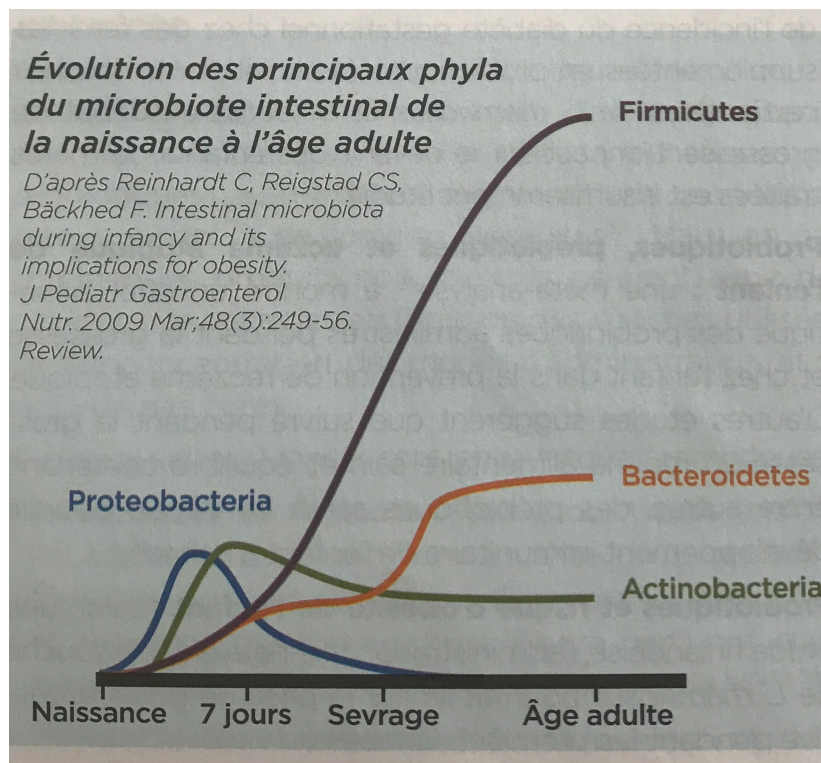


Figure 9 : Évolution des principaux phyla du microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte (24).

Le choix de la nourriture du bébé joue un rôle très important sur la composition du microbiote intestinal futur. Même si aujourd'hui les résultats de différentes recherches sur la question de l'allaitement maternel ou le lait infantile, sont contradictoires, l'allaitement reste le plus adapté et recommandé pour le bébé.

En effet le lait est très complexe et propre à chaque mère, il est composé de nombreux éléments dont certains vont influencer énormément sur le microbiote.

Dans un premier temps le lait maternel est constitué de bactéries. Elles proviennent pour la grande majorité du microbiote intestinal de la mère et passent par un passage entero-mammaire via les cellules dendritiques et les macrophages, et une minorité provient du microbiote mammaire qui se trouve sur les aréoles de la mère (5). Le bébé reçoit donc un cocktail très important de bactéries (10^5 à 10^7 bactéries par jour) à chaque tétée. Ces bactéries colonisent le tube digestif et participent donc à l'élaboration personnelle du futur microbiote intestinal.

Les bactéries implantées sont nourries via le lait maternel qui contient des oligosaccharides (20g/L dans le colostrum et 10g/L dans le lait). Ces oligosaccharides ne sont pas digérés par l'appareil digestif de l'enfant et constituent une nourriture de choix pour les bactéries, on parle de prébiotiques. Ces derniers apportés par le lait maternel ont un effet bifidogénique ce qui explique la grande part de bifidobactéries dans le microbiote de l'enfant allaité. Il existe une grande diversité d'oligosaccharides dans le lait maternel dont certains ont la possibilité d'inhiber l'adhésion à la barrière épithéliale intestinale de certains pathogènes comme *Campylobacter jejuni* ou *Escherichia coli* (25).

Un autre élément du lait maternel qui impacte énormément sur l'implantation du futur microbiote intestinal du bébé est la présence de lysozyme et de lactoferrine qui vont avoir une action bactéricide et donc favoriser certaines bactéries en limitant la croissance de certaines espèces (25).

On retrouve paradoxalement chez l'enfant allaité un microbiote moins diversifié avec l'implantation des Actinobacteria du genre *Lactobacillus* et la diminution des Firmicutes et des Proteobacteria.

La composition du microbiote intestinal en formation du bébé est très influençable et peut être modifiée très facilement en passant de l'allaitement maternel exclusif à une alimentation avec du lait maternisé ou un mix des deux (25).

La diversification alimentaire avec notamment l'introduction de l'alimentation semi-solide et solide entraîne à nouveau des modifications au niveau du microbiote. On observe ainsi une augmentation des entérobactéries avec notamment *Escherichia coli* et des bactéries du genre *Bacteroides* (21).

4) Vie adulte

Le microbiote est propre à chaque individu et se forge principalement au début de la vie, avec un rôle très important des conditions de naissance. Il est considéré comme stable autour de 1 à 5 ans. Cependant il est amené à être modifié ponctuellement lors de diverses circonstances de l'individu comme la prise de médicament notamment

les antibiotiques, la qualité et le type d'alimentation (26), la rencontre de certains pathogènes...

Le microbiote possède un phénomène de résilience qui lui permet de revenir à son état d'origine 1 à 3 mois après ces perturbations ponctuelles et donc il reste globalement identique tout au long de la vie de l'individu. Cependant il existe un seuil au-delà duquel les perturbations entraînent un appauvrissement qualitatif et quantitatif de la diversité bactérienne, on observe des cicatrices écologiques durables qui peuvent être à l'origine de signes cliniques : c'est la dysbiose.

Il existe vraiment un équilibre dynamique au sein du microbiote intestinal chez l'adulte. Cependant on observe que la population dominante reste relativement stable chez l'adulte sain (27).

5) *Vieillesse*

Les changements du microbiote intestinal chez la personne âgée peuvent s'expliquer par les changements physiologiques liés à l'âge, mais aussi par les modifications du mode de vie et aussi de l'apport nutritionnel. La variabilité interindividuelle du microbiote intestinal est encore plus importante que chez les sujets adultes. On remarque qu'entre des pays au niveau de vie différent et même au sein d'un même pays, les variabilités sont importantes, on peut donc supposer que le mode de vie et les habitudes alimentaires jouent un rôle important.

L'étude du microbiote intestinal de la personne âgée est complexe. Dans un premier temps, il est difficile de convenir d'un âge à partir duquel l'individu est considéré comme âgé. Deuxièmement, cette tranche de la population est la plus hétérogène en termes de santé, de prise de médicaments, d'hygiène de vie. Ainsi lorsque l'on regarde les résultats des différentes études sur le sujet, ils sont assez contradictoires. En effet pour les phyla dominants (Firmicutes et Bacteroidetes), soit ils augmentent soit ils diminuent avec l'âge.

Cependant les études semblent se rejoindre pour décrire une augmentation des bactéries anaérobies facultatives comme les entérobactéries, les entérocoques, les streptocoques (28).

Il semble également que l'évolution du microbiote se fasse progressivement sur le long terme. Selon l'étude ELDERMET, l'alimentation et le lieu de vie (domicile ou en maison médicalisée) ont un impact non négligeable sur la composition du microbiote intestinal (29).

D. FONCTIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL

Il existe plusieurs interactions possibles entre une bactérie et son hôte. La relation peut être bénéfique pour la bactérie sans que l'hôte en tire un bénéfice ou un préjudice dans ce cas on parle de commensalisme. La bactérie au contraire peut apporter des préjudices tout en profitant de son hôte, on parle de parasitisme. La cohabitation bactérie-hôte peut apporter des bénéfices aux deux, on parle de symbiose.

Dans le microbiote intestinal, on retrouve principalement des relations symbiotiques, mais il existe aussi des bactéries commensales et malheureusement dans certains cas des bactéries qui ont une relation parasitaire avec leur hôte.

On parle de normobiose pour désigner le microbiote intestinal d'un individu en bonne santé. Dans ce cas le microbiote assure de nombreuses fonctions qui participent à l'état de santé de son hôte (30). Certains parlent même d'hologénome, ce qui correspond à la somme des informations génétiques de l'hôte et de son microbiote intestinal. Il est transmis d'une génération à l'autre, et son association avec l'hôte et leur symbiose caractérise l'adaptation à l'environnement (31).

1) *Fonctions structurelles*

Une des fonctions du microbiote intestinal est son implication dans le système immunitaire. Les interactions entre le microbiote intestinal et le système immunitaire vont principalement avoir lieu dans l'iléon. C'est à cet endroit du tractus digestif que les structures immunitaires sont présentes en nombre et relativement proches du microbiote digestif. On retrouve notamment des follicules lymphoïdes isolés, et des cellules de la lignée B dans le chorion (10).

Chez le nouveau-né le système immunitaire est peu développé. Les bactéries qui composent le microbiote intestinal vont aider le système immunitaire à se mettre en place notamment en le stimulant et en développant les réponses immunitaires tolérogènes. On parle donc d'activités immunomodulatrices directes et indirectes du microbiote et de ses métabolites.

Le microbiote intestinal est séparé de l'épithélium intestinal par deux couches de mucus pour éviter l'inflammation et les translocations bactériennes et donc toute pathologie. Dans la couche au contact des bactéries du microbiote intestinal, on retrouve des peptides antibactériens comme les défensines, les cathélicidines produites par les cellules épithéliales (21).

De nombreuses études sur les souris ont montré le rôle important du microbiote intestinal dans le développement du système immunitaire. Elles ont mis en évidence chez des souris axéniques (souris élevées en milieu stérile qui ne possèdent pas de microbiote intestinal) une hypoplasie des plaques de Peyer, une diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, un déficit de certaines populations de lymphocytes T, une diminution de la sécrétion intestinale d'IgA, une diminution de la concentration

d'immunoglobulines sériques et de la production de cytokines. On observe également des anomalies du système immunitaire en dehors de l'intestin, on en retrouve par exemple au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques, mais également des zones lymphocytaires atrophiées.

Toutes ces anomalies sont corrigées lorsque l'on introduit chez ces souris un microbiote intestinal (32).

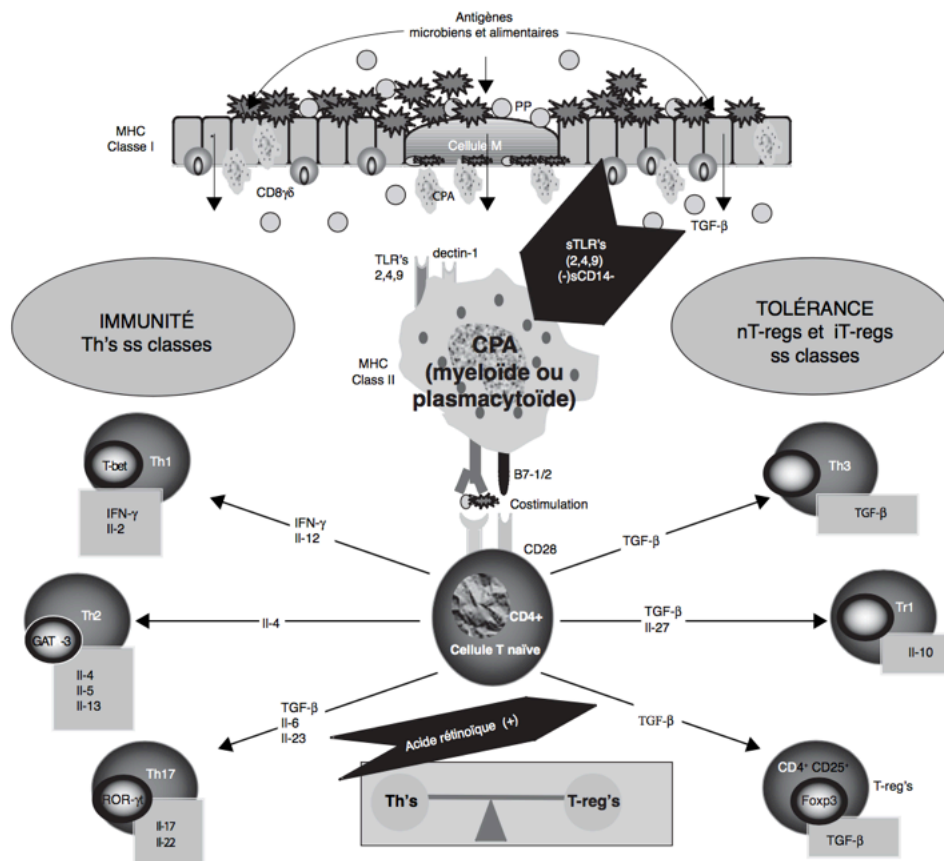


Figure 10 : Interaction antigénique sur la muqueuse intestinale et homéostasie du chorion sous-muqueux : le rôle déterminant des bactéries sur l'orientation de l'immunité (32).

Le microbiote joue un rôle sur la formation du GALT (Gut-associated lymphoid tissue, soit le tissu lymphoïde associé à l'intestin) via des informations transmises aux entérocytes à aux cellules M.

Il existe un équilibre entre les lymphocytes T effecteurs (Th17) et les lymphocytes T régulateurs (T_{reg}) (32). Comme on peut le voir sur la figure 10, le microbiote intestinal joue un rôle important dans cet équilibre. Son interaction avec le GALT, aboutit à la synthèse de médiateurs immunitaires qui intervient dans le développement des voies immunitaires. Par exemple c'est la même cytokine TGF beta

qui stimule la transformation du même CD4+ naïf soit en régulateur soit en pro-inflammatoire :

- une faible concentration de CD4+ naïf associé à IL6 et IL23 favorise le côté pro-inflammatoire et entraîne la migration des neutrophiles et des macrophages.
- une grande concentration de CD4+ sans association avec les autres cytokines favorise le côté anti-inflammatoire et entraîne la synthèse du facteur de transcription FOXP3

Les Bifidobacterium et les Lactobacillus inhibent les facteurs de transcription de cytokines pro-inflammatoires comme les IL-1 et IL-6 et le TNF alpha. Les bactéries filamenteuses segmentées induisent de manière importante les cellules effectrices TH17 qui produisent en faible quantité des cytokines inflammatoires (IL-17 et IFN gamma) ce qui produit une inflammation bas bruit et inhibe l'installation de bactéries potentiellement pathogènes. On peut parler de mécanisme antibactérien local qui reste minime et heureusement n'induit pas de dommages intestinaux. Ces espèces disparaissent à l'âge adulte. Les Clostridium produisent des métabolites comme le butyrate, l'acétate, le propionate qui permettent le développement des lymphocytes T régulateurs qui produisent une cytokine immunosuppressive, le TGF beta.

Le microbiote intestinal exerce donc une pression permanente sur le système immunitaire de son hôte ce qui paradoxalement permet l'acquisition d'une tolérance progressive de bactéries du microbiote intestinal mais aussi de l'antigène alimentaire.

2) Fonctions protectives

En plus de développer et d'orienter le système immunitaire soit vers l'immunité soit vers la tolérance, le microbiote intestinal assure aussi des fonctions protectives pour son hôte. En évitant cette invasion, il protège son hôte d'une éventuelle pathologie (10).

Il exerce un effet de barrière en occupant la niche, ce qui entraîne une véritable compétition entre les bactéries commensales et les bactéries exogènes.

De plus les bactéries du microbiote intestinal produisent des enzymes spécifiques qui modulent à leur avantage le glycocalyx. C'est un manteau membranaire constitué de polysaccharides fixés à la surface des entérocytes. Il intervient notamment dans la reconnaissance cellulaire, et l'adhésion cellulaire dans les processus infectieux. Ainsi en modulant le glycocalyx les bactéries intestinales favorisent leur implantation et leur maintien dans la niche.

Les bactéries du microbiote intestinal sécrètent également des peptides antimicrobiens comme des bactériocines. Elles induisent également la production d'IgA sécrétoires par les cellules épithéliales (32).

Il résulte donc un équilibre qui permet à la fois le développement du système immunitaire de l'hôte, la tolérance et le maintien du microbiote intestinal, la tolérance alimentaire et la protection de l'hôte contre d'éventuelles pathologies.

3) Fonctions métaboliques

Les bactéries du microbiote intestinal trouvent leurs principales sources d'énergie dans le bol alimentaire de l'hôte. Elles métabolisent les glucides, les protéines, les lipides non digérés. C'est cette diversité de substrats qui permet de garantir la grande diversité du microbiote intestinal.

Les bactéries intestinales réalisent de nombreuses réactions de fermentation principalement dans le colon, ce qui leur permet de produire l'énergie nécessaire à leur survie et à leur croissance dans le tractus digestif mais aussi au maintien de leurs fonctions cellulaires. Ces réactions de fermentation entraînent la synthèse de nombreux métabolites qui sont pour la plupart utilisés par l'hôte (33 - 10).

a) Glucides

Les glucides non digérés au niveau de la partie haute du système digestif de l'Homme sont appelés glucides fermentescibles. Leur quantité varie en fonction de l'alimentation mais on estime en moyenne qu'un individu adulte en consomme 10 à 60 g par jour (10). L'amidon résistant à l'alpha amylase de l'Homme, et les composants des parois cellulaires des végétaux sont les principaux glucides fermentescibles métabolisés par les bactéries intestinales. La paroi cellulaire des végétaux est composée de nombreux polysaccharides complexes comme la cellulose, l'hémicellulose, les pectines, la lignine, les glycoprotéines (34). Ces polysaccharides sont composés de chaînes contenant de nombreux résidus de glucoses libérés par le microbiote intestinal, comme on peut le voir sur la figure 11.

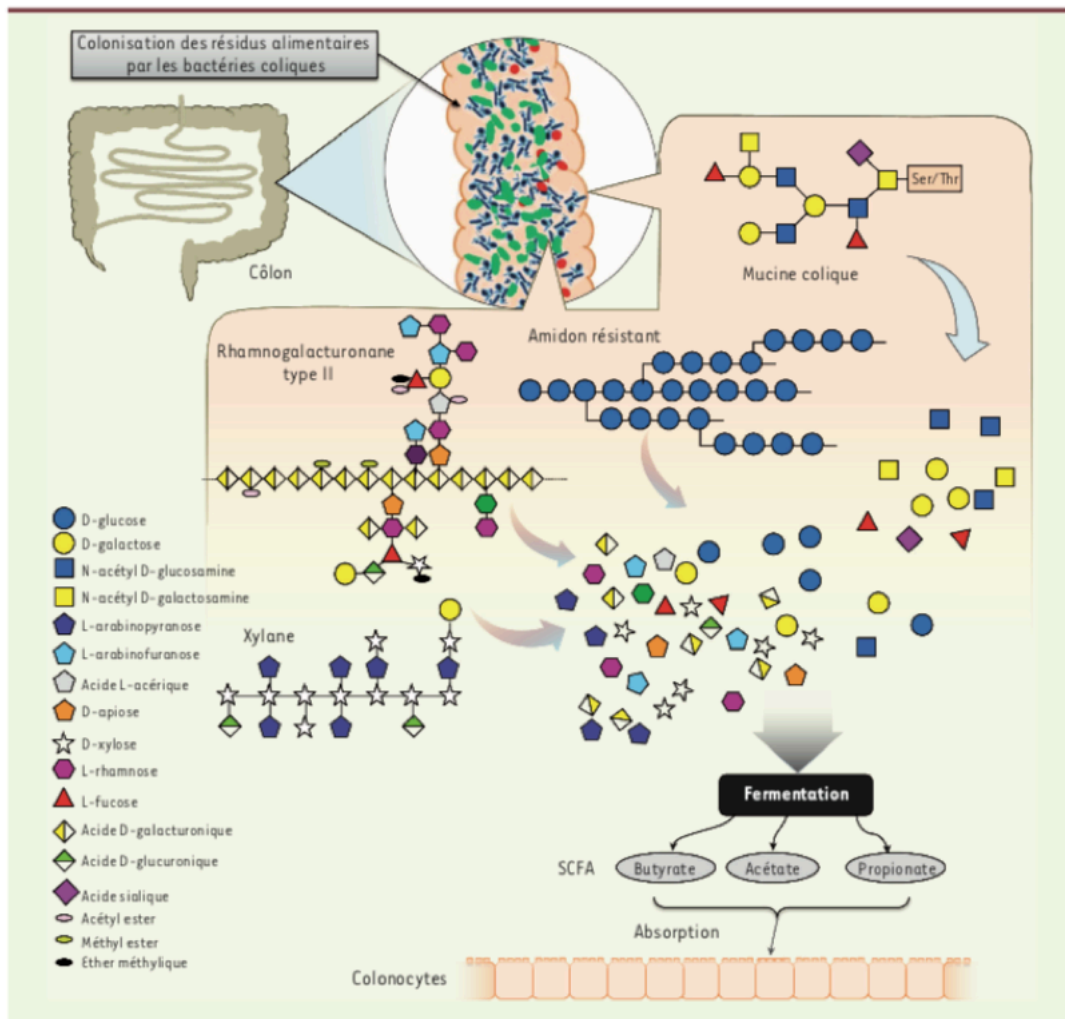


Figure 11 : Digestion des sucres complexes par le microbiote intestinal (35)

La dégradation des composants de la paroi des végétaux se fait de manière anaérobie par plusieurs groupes bactériens, c'est un processus complexe, où on observe une véritable complémentarité entre les diverses espèces bactériennes mises en jeu (37).

Les bactéries hydrolytiques sont les premières à intervenir. Elles permettent de transformer les polymères en fragments plus petits tel que les oses, les oligosides. Ces fragments sont assimilables pour les bactéries qui n'ont pas d'activité hydrolytique. Une grande diversité d'hydrolases entre en action comme les polysaccharidases et les glycosidases. Ces enzymes ne sont pas produites par l'hôte, ce qui explique la présence de ces composants de la paroi des végétaux au niveau du colon. Les groupes de bactéries qui interviennent sont les Bacteroides, les Bifidobacterium, les Ruminococcus, les Roseburia et certaines bactéries tel que de Clostridium, Eubacterium, Enterococcus (35, 36). Une même fonction hydrolytique est donc retrouvée chez des bactéries phylogénétiquement éloignées. De plus, une bactérie peut produire plusieurs enzymes hydrolytiques.

En fonction des glucides à dégrader, les activités enzymatiques sont différentes, par exemple pour dégrader la cellulose on parle de bactéries cellulolytiques. Ces

bactéries sont dépendantes du statut méthano-excréteur de l'hôte. L'amidon peut être dégradé par la plupart des bactéries, cependant les bactéries aminolytiques dominantes sont les Bacteroides.

La majorité des bactéries utilisent la glycolyse pour convertir les glucides en pyruvate qui est ensuite converti en produits finaux de la fermentation : les acides gras à chaîne courte tel que l'acétate, le propionate, le butyrate. Cette dégradation est complexe et composée de nombreuses étapes avec la production de métabolites intermédiaires comme le succinate, le lactate, l'éthanol, le formate. Ces métabolites intermédiaires permettent de maintenir la diversité microbienne intestinale (figure 12).

Les produits finaux sont absorbés au niveau de l'épithélium intestinal et sont utilisés par l'hôte au niveau de différents organes comme le foie, les muscles, le cœur, l'épithélium colique... (39).

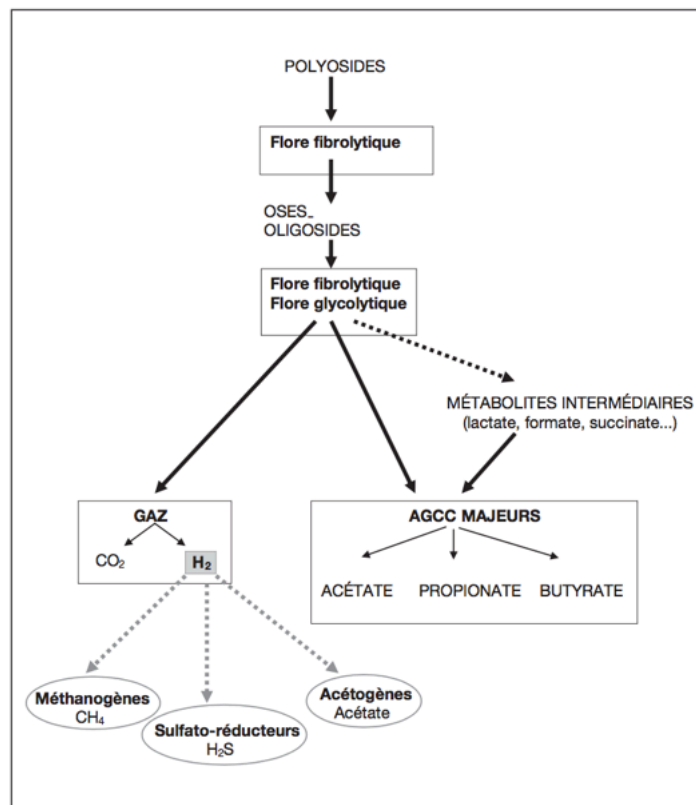


Figure 12 : Chaîne trophique de dégradation et de fermentation des polysides dans le côlon humain (36).

La production des acides gras à chaîne courte permet de récupérer de l'énergie à partir des fibres alimentaires non digérées, qui serait perdue sans les bactéries. Par exemple le butyrate correspond à 70% de l'énergie utilisée par les cellules épithéliales du colon, via l'oxydation du butyrate.

b) Protéines

Alors que la fermentation des hydrates de carbone se fait principalement dans le colon proximal, celle des protéines se produit principalement dans le colon distal.

La fermentation des protéines non digérées par l'hôte est moins importante quantitativement que celle des glucides (38). Cependant elle reste indispensable puisqu'elle est la principale source azotée des bactéries intestinales, voire la principale source d'énergie pour certaines bactéries intestinales.

Les bactéries intestinales utilisent de nombreux processus d'oxydation et de réduction pour dégrader les protéines non digérées. La voie principale est celle qui entraîne la réduction par désamination et qui aboutit à la formation d'acide gras à chaîne courte comme pour le métabolisme des glucides.

Les bactéries protéolytiques métabolisent les acides aminés en petits peptides grâce à leur activité protéasique. Ces bactéries appartiennent par exemple aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*. Les peptides ainsi produits peuvent être utilisés par d'autres bactéries qui n'ont pas d'activité protéolytique.

D'autres métabolites sont également produits comme des phénols, des acides dicarboxyliques et des acides gras ramifiés.

Cependant certains des métabolites produits lors de la métabolisation des protéines non digérées ne sont pas forcément bénéfiques pour l'hôte. Par exemple la désamination oxydative ou réductrice des acides aminés conduit à la formation d'ammoniac, or une concentration élevée d'ammoniac agit comme un promoteur de tumeurs. Les amines formées en conditions acides ou catalysés par des bactéries intestinales peuvent réagir avec le nitrite pour former des nitrosamines hautement cancérigènes. (36)

c) Lipides

On estime qu'entre 5 à 8 g de lipides arrivent au niveau du colon en fonction du régime alimentaire. Cette quantité peut être largement augmentée en cas de pathologie comme l'insuffisance pancréatique, la résection intestinale, la cholestase... (40).

Les lipides non absorbés dans le tractus digestif se retrouvent au niveau du colon tout comme ceux qui proviennent de la desquamation des colonocytes. Ils sont transformés via des réactions d'hydrolyse, d'oxydation, de réduction, d'hydroxylation.

Le microbiote intestinal métabolise les acides biliaires par différentes réactions comme la déconjugaison, l'oxydation, l'épimérisation, la désulfatation, ce qui permet la synthèse des acides biliaires dits secondaires.

Les acides cholique, chénodésoxycholique, acides biliaires primaires sont transformés par les *Clostridium* en acides desoxycholique et lithocholique (acides

biliaires secondaires) par 7 alpha déshydroxylation. Les produits de dégradation obtenus pourraient avoir un effet carcinogène sur la muqueuse colique (40).

Le microbiote intestinal est également capable de métaboliser le cholestérol soit indirectement soit directement en coprostanol comme on peut le voir sur la figure 13. Le métabolite n'est pas absorbé par l'intestin et se retrouve donc dans les selles (41). Il a été observé que le taux de cholestérol sanguin est inversement proportionnel à la quantité de coprostanol retrouvé dans les selles (41).

Toutes ces réactions de fermentation par le microbiote intestinal entraînent la formation de gaz et principalement de l'hydrogène. Sa production est signe d'une bonne fermentation. Son élimination se fait par les gaz rectaux, ou par voie pulmonaire. La plus grande partie des gaz est transformée par les bactéries dites hydrogénotrophes soit en méthane par des archées méthanogènes, soit en acétate par des bactéries acétogènes, soit en sulfures par des bactéries sulfatoréductrices. Ce sulfure est délétère pour le colonocyte (41).

Les bactéries interviennent dans la synthèse de vitamines, la production de métabolites dont les acides gras à chaîne courte comme le butyrate, isobutyrate, l'acétate, le propionate, mais aussi dans la production de l'alpha-galatosylceramide, et le polysaccharide A, les métabolites du tryptophane.

Beaucoup de ces métabolites produits par le microbiote intestinal vont avoir des fonctions très importantes au niveau de l'organisme de l'hôte et notamment au niveau du système immunitaire (21).

E. DYSBIOSE

L'Homme est confronté à des perturbateurs qui peuvent modifier son microbiote intestinal qualitativement et quantitativement. C'est le cas par exemple avec la prise des antibiotiques ou encore une alimentation déséquilibrée. Lorsqu'un déséquilibre du microbiote intestinal s'installe on parle de dysbiose. On peut, par exemple, identifier différents types de dysbiose en fonction des perturbations alimentaires.

La dysbiose de putréfaction est due à un régime alimentaire trop riche en graisses saturées apportées par la viande, la charcuterie, le beurre, le fromage, et pauvre en fibres alimentaires. Elle perturbe la santé de l'hôte en entraînant des gaz, des flatulences, mauvaise haleine, météorisme.

La dysbiose de fermentation est due à un régime alimentaire trop riche en sucre et en glucides simples. Elle se manifeste par une alternance de constipation et de diarrhée, un ventre tendu et lourd en fin de journée, l'envie constante de manger des glucides.

La dysbiose fongique est due à un régime riche en levure et en sucre raffinés. Elle se manifeste par des troubles du transit, un prurit anal et/ou vaginal, les cystites, les

mycoses, les dermatites, les allergies cutanées et/ou des voies respiratoires, de la fatigue chronique (42).

De nombreuses études ont montré que la dysbiose peut entraîner des troubles de la santé au niveau digestif, comme des troubles du transit, des rectocolites hémorragiques, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn. Mais les dysbioses peuvent être aussi à l'origine des pathologies modernes non transmissibles comme l'obésité, l'anxiété, les allergies... (43).

III. L'alimentation

Se nourrir est un acte indispensable à la survie de l'Homme, mais c'est aussi une notion très complexe. En effet on y trouve une dimension symbolique, avec des facteurs d'appartenance et de différenciation socioculturelle majeurs. C'est un acte associé à tous les événements marquants de la vie comme le mariage, les funérailles, les anniversaires, les réussites professionnelles. On associe à la nourriture une charge affective et relationnelle comme on peut le voir avec la célèbre expression « la madeleine de Proust ».

Le comportement alimentaire est associé à un besoin physiologique modulé par des facteurs métaboliques et neuro-hormonaux via des signaux internes comme la faim, le rassasiement. Cependant le comportement alimentaire est perturbé par l'environnement familial et social, le stress, les médicaments, la santé (44).

Aujourd'hui l'acte de manger n'est plus associé à la survie mais plutôt à une source de plaisir liée à des excitations multi sensorielles (la vue, l'ouïe, l'odorat, le goût, le toucher) qui agissent sur le système de récompense dopaminergique. Cet acte est aussi associé à la récompense, au réconfort face à un problème et ce depuis l'enfance (récompense pour avoir été sage, pour une bonne note, pour faire oublier un « bobo »...). Et enfin on associe à cet acte un vecteur d'affectivité pour combler un manque ce qui peut conduire à une alimentation excessive au cours d'un repas et à des collations multiples.

Aujourd'hui, de nombreuses questions sont posées sur notre mode alimentaire et l'impact qu'il a sur notre santé. Ainsi en réponse à ces questions on voit émerger de nombreux courants alimentaires présentés comme sains notamment avec des régimes « sans »..., le régime paléolithique, le régime végétarien, le régime méditerranéen, le régime IG bas...

Dans cette partie, on verra dans un premier temps l'évolution de l'alimentation au cours de l'histoire de l'Homme de son apparition à aujourd'hui, puis les recommandations actuelles pour avoir une alimentation « santé ».

A. L'ÉVOLUTION DE L'ALIMENTATION AU COURS DE L'HISTOIRE DE L'HOMME

On peut considérer qu'il y a deux grands bouleversements dans l'histoire alimentaire de l'Homme : l'apparition de l'agriculture et la révolution industrielle.

Au commencement de la vie de l'Homme sur Terre, il devait chercher sa nourriture dans un environnement hostile, à travers la cueillette, la chasse, la pêche. L'alimentation de l'Homme a donc dans un premier temps été crue, puis progressivement il s'est mis à cuire ses aliments grâce à la découverte et la maîtrise du feu il y a 400 000 ans. Puis la sédentarisation des populations au néolithique a apporté la découverte de la culture avec la consommation des céréales, et des animaux d'élevage. Se nourrir devient donc plus facile. De plus la découverte du monde, à travers les différentes expéditions, a permis la diversification de l'alimentation par l'introduction d'aliments exotiques comme les tomates, le chocolat, l'ananas.

Puis la révolution industrielle a permis à l'Homme de conserver encore mieux ses aliments, lui a permis la production des denrées en très grand nombre. Ainsi se nourrir devient encore plus facile (45).

1) Impact de l'environnement sur le régime alimentaire

Aujourd'hui, l'Homme vit dans un environnement qui a énormément changé et pour lequel il n'a pas été sélectionné. Sur l'échelle de l'existence de l'Homme, le changement de l'alimentation est très récent et surtout très rapide. Or le taux de mutation spontanées de l'ADN nucléaire est estimé à 0,5% par million d'années, on peut donc supposer que notre organisme ne s'est pas adapté à tous ces changements alimentaires brusques et récents (46).

Ce questionnement prend tout son sens quand on sait que l'alimentation est une pression de sélection dans le sens où elle a permis à l'Homme d'évoluer en sélectionnant les individus capables d'exploiter au mieux leur environnement grâce par exemple à la bipédie, la libération de la main, la mobilité... (46).

On suppose également qu'elle a conditionné deux stratégies évolutives, l'une morphologique et l'autre comportementale.

En effet chez les primates on peut remarquer une différence de taille en fonction du régime alimentaire : les carnivores étant généralement plus grands que les végétariens.

En comparant deux familles de singes différentes par leur régime alimentaire mais qui pourtant possèdent le même ancêtre, on a pu appuyer cette hypothèse. En effet on a pu mettre en évidence que pour la famille des singes hurleurs qui consomment principalement des feuilles, leur tube digestif est long, leurs selles sont donc moins fréquentes et la nécessité de se déplacer est moins importante (443 m en moyenne). Par contre pour les singes araignées, qui se nourrissent principalement de fruits et dont le tube digestif est plus court, la fréquence des selles est plus importante et la nécessité de se déplacer est plus importante (915 m en moyenne) afin de trouver des fruits (source alimentaire plus rare que les feuilles) et par la rapidité du transit qui nécessite un apport alimentaire plus important (46).

2) Avant l'apparition de l'agriculture

Pour déterminer le régime alimentaire des hommes préhistoriques il faut se contenter d'interpréter les indices qui ont survécu à l'épreuve du temps. Par exemple, les dents retrouvées permettent de déterminer le régime alimentaire probable de l'individu : des stries verticales indiquent plutôt un régime carné, alors qu'une usure horizontale est plutôt en faveur d'une alimentation végétale. Les outils retrouvés peuvent aussi donner un indice sur le régime alimentaire, le type de chasse, le type d'aliments découpés... (47).

Ainsi on peut supposer que les premiers hominidés avaient un régime alimentaire composé de beaucoup de végétaux, accompagnés probablement de charbonnage. Leur appareil digestif devait être bien différent de celui de l'Homme actuel.

Les hommes préhistoriques ont eu principalement deux sources alimentaires. La première animale provenant principalement du gibier tel que le bison, le renne, le bouquetin, le cheval, le cerf, dans certaines conditions les oiseaux, les œufs, les larves, les poissons, les phoques, les otaries. La deuxième source est végétale avec les plantes, les baies, les fruits, les racines. Au début le régime alimentaire était principalement végétal et la part animale a pu augmenter progressivement, on estime qu'elle était de 35% chez l'Homo Sapiens. Sur le tableau 2 on peut voir la composition du repas moyen de l'Homo Sapiens au paléolithique supérieur (46, 49).

	<i>Apports (g/j)</i>
<i>Protéines</i>	250
Animaux	190
Végétales	60
<i>Graisses</i>	70
Animaux	29
Végétales	41
<i>Hydrates de carbone</i>	333
<i>Fibres</i>	45

Tableau 2 : Composition du repas moyen de l'Homo Sapiens du paléolithique supérieur (46).

Une autre technique pour déterminer le régime alimentaire de l'Homo Sapiens est de le comparer à celui de tribu de chasseurs-cueilleurs qui vivent actuellement dans les régions subtropicales comme les Hadza de Tanzanie ou les Tasaday des Philippines. Les végétaux occupent 50 à 80% de leur repas, le reste est composé de produits animaux (50).

Il est probable que l'Homme du paléolithique supérieur consommait au moins 3000 Kcal/J réparti en 35% de viande et 65% de végétaux. La consommation accrue de protéines entraîne une importante thermogenèse, un accroissement de la néoglucogenèse à partir des protéines et des lipides endogènes, et un besoin important d'énergie. En hiver, les lipides étaient probablement extraits de la moelle des os ou du cerveau. Les hydrates de carbone en été provenaient des plantes et des fruits (46).

Pendant cette période préhistorique, on peut noter deux évolutions importantes pour l'Homme notamment au niveau de son alimentation.

En effet il y a environ 2,5 millions d'année, l'Homo habilis a commencé à tailler les outils. Cette évolution lui a permis notamment de chasser de plus gros gibiers et d'être plus performant dans son activité de charognard.

La deuxième évolution importante de la préhistoire se situe il y a environ 400 000 ans lorsqu'Homo Sapiens arrive à maîtriser et produire du feu. A partir de ce moment-là il pouvait consommer des aliments cuits. Le fait de cuire les aliments les rendent dans un premier temps plus masticables et plus digestes, mais également permet de limiter les parasitoses (51).

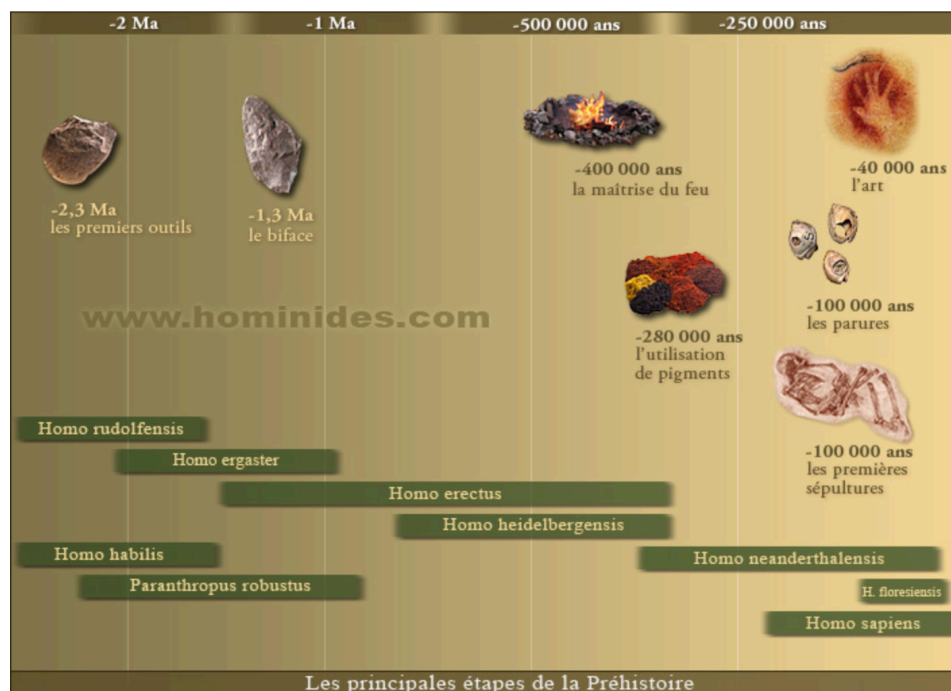


Figure 13 : Les principales étapes de la préhistoire (52).

3) De l'apparition de l'agriculture à la révolution industrielle

L'apparition de l'agriculture est située au néolithique, il y a 10 000 ans. Elle a permis l'introduction en grande quantité de céréales comme le blé, l'orge, mais aussi des animaux d'élevage comme le porc, le bœuf, le mouton, la chèvre. L'Homme commence à

consommer du lait et du fromage, et progressivement réduit sa consommation de viande au profit des céréales.

On retrouve sur les dents des Hommes vivants à cette époque les premières caries de l'histoire de l'Homme, elles sont liées à la consommation des céréales et à l'apport du sucre qu'elles contiennent (46).

L'agriculture a permis à l'Homme d'adapter son milieu à ses besoins alimentaires et non à s'alimenter en fonction de son milieu, ce qui rend le fait de s'alimenter plus facile. Cependant s'alimenter reste une chose problématique. En effet, les guerres et les climats entraînent des famines. Le contact de l'Homme avec les animaux d'élevage augmente les parasitoses. L'alimentation était souvent source d'intoxication, notamment avec de l'eau contaminée, des aliments mal conservés avec par exemple la contamination des céréales par l'ergot de seigle qui entraîne « le mal des ardents ». L'Homme apprend également à conserver ses aliments par salaison et fumage.

On observe aussi des carences en micronutriments, avec par exemple le scorbut chez les matelots qui ne consommaient pas de fruits frais pendant les traversées (53).

On voit apparaître de nouveaux aliments qui proviennent des pays lointains comme les agrumes, les fruits exotiques, l'artichaut, la pomme de terre (54).

4) Alimentation à partir de la révolution industrielle

Il y a environ 200 ans, la révolution industrielle entraîne de gros bouleversements dans l'alimentation de l'Homme. Un de ces changements est la meilleure conservation des aliments. En effet on voit apparaître par exemple les conserves, les machines à réfrigérer. On observe en conséquence une diminution de la consommation des produits frais et l'augmentation de celle des produits industrialisés. La ménagère ne fait plus ses courses de produits frais quotidiennement, elle le fait hebdomadairement et achète des produits moins frais.

On observe aussi une industrialisation des procédés de fabrication comme le barattage du lait (55).

L'amélioration de la qualité de vie, de la conservation des aliments entraîne une diminution des intoxications alimentaires et des famines. L'Homme est dans une période où s'alimenter est de plus en plus facile. Les aliments sont accessibles, mieux conservés, et en abondance.

Cependant les deux grandes guerres mondiales font réapparaître les périodes de famine. La période après la seconde guerre mondiale est marquée par la volonté de reconstruire un monde ravagé et de nourrir toute la population (56). On voit apparaître les centres commerciaux, l'agriculture industrielle de masse. On produit en très grande quantité et souvent au détriment de la qualité nutritive des aliments. Les plats

industrialisés apparaissent pour faciliter le monde de vie de l'Homme moderne qui n'a plus le temps de cuisiner lui-même sa nourriture.

Aujourd'hui, l'Homme est dans une période de surconsommation d'une alimentation transformée, au détriment des aliments bruts. Selon un rapport de INSEE (Institut National de la Statistiques et des Etudes Economiques) publié en 2015, le budget consacré à l'alimentation par les foyers français est en diminution. Le panier de la ménagère a diminué quantitativement au niveau de la viande, des fruits et des légumes, du pain et des céréales. Au contraire la consommation des plats préparés, des produits sucrés et des boissons non alcoolisées a augmenté. Ce changement a entraîné une augmentation progressive en volume de la consommation alimentaire. Ces modifications peuvent s'expliquer par l'augmentation du pouvoir d'achat, la diminution du temps consacré à la cuisine, l'évolution des prix (57). On observe également une diminution de la consommation alimentaire à domicile au profit des bars, restaurants, cantines. Bien que la consommation de viande diminue, elle reste quand même la principale dépense du panier alimentaire du foyer comme on peut le voir sur la figure 14.

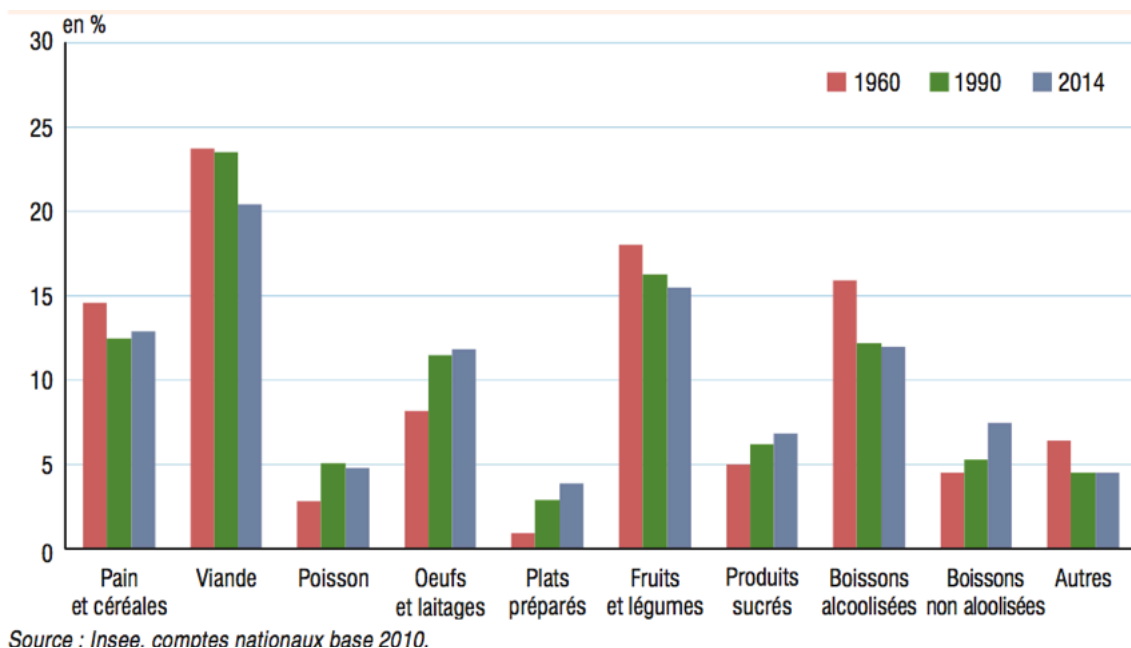


Figure 14 : Composition du panier alimentaire en 1960, 1990 et 2014 (57).

On voit que l'alimentation de l'Homme a énormément changé, et aujourd'hui on se pose des questions sur son impact au niveau de la santé. En effet on assiste à l'émergence de maladies modernes non transmissibles, et l'impact de l'alimentation sur ces pathologies est pointé du doigt. Comme le dit la très célèbre citation « que l'aliment soit ton premier médicament », les grandes institutions de santé publique émettent des recommandations pour avoir une alimentation « santé » et diminuer l'incidence de ces pathologies modernes.

B. L'ALIMENTATION

1) Les micronutriments (58)

Dans la catégorie des micronutriments on trouve les vitamines et les minéraux. Ils sont présents en infime quantité dans l'alimentation, environ 2%, cependant ils sont indispensables à l'organisme. Ils n'apportent pas d'énergie mais interviennent dans de nombreuses réactions métaboliques produites par l'organisme, et dans la composition de certains éléments comme par exemple l'os pour le calcium. Ils peuvent être organiques ou inorganiques.

Les vitamines sont nombreuses lipophiles ou hydrophiles. On trouve : la vitamine A (rétinol), la vitamine B1 (thiamine), la vitamine B2 (riboflavine), la vitamine B3 (niacine), la vitamine B5 (acide panothénique), la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B8 (biotine), la vitamine B9 (acide folique), la vitamine B12 (cyanocobalamine), les vitamines C, D, E et K.

Les minéraux sont le calcium, le magnésium, le phosphore, le potassium, le sodium, le soufre, le fer, le zinc, le cuivre, manganèse, le chrome, le sélénium, le fluor, l'iode, le molybdène, le chlore.

2) Les macronutriments (58)

Les macronutriments avec l'eau constituent 98% de l'alimentation. Ils apportent de l'énergie appelée calorie qui est une unité de mesure correspondant à la chaleur dégagée par l'oxydation de l'aliment dans l'organisme. Les macronutriments sont les protéines, les lipides et les glucides.

a) Les protéines

Les protéines sont composées d'acides aminés. Il en existe environ 20 dans l'alimentation dont certains sont indispensables et dit essentiels : leucine, lysine, isoleucine, thréonine, tryptophane, méthionine, valine, phénylalanine, histidine (chez l'enfant).

Les protéines peuvent être soit d'origine animale (viande, poisson, œuf) soit d'origine végétale (céréales, légumineuse, soja). Elles sont indispensables à la fabrication et à la réparation des os, de la peau, des membranes cellulaires, des anticorps, des hormones. Dans certains cas le besoin en protéine est augmenté c'est le cas par exemple lors de la cicatrisation, de la croissance, d'une infection.

Les protéines ont un apport énergétique moyen, 1g de protéine apporte 4 Kcal. Dans le cadre d'une bonne alimentation, elles doivent correspondre à 10 - 15 % des apports énergétiques totaux.

b) Les lipides

Les lipides sont constitués d'acides gras. Les acides gras sont composés d'une chaîne hydrocarbonée avec un groupement méthyle terminal et carboxyle. Ils peuvent être classés en fonction de la longueur de leur chaîne, mais également en fonction du nombre de doubles liaisons entre deux atomes de carbone. Les acides gras saturés n'en ont pas, les mono-insaturés en ont une, les polyinsaturés en ont plusieurs (tableau 3) :

Saturés	Insaturés			
	Monoinsaturés		Polyinsaturés	
	Oméga 7	Oméga 9	Oméga 6	Oméga 3
Acides gras à chaîne courte et moyenne	Acide palmitoléique	Acide oléique	Acide linoléique	Acide α -linoléique
Acide laurique C12			↓	↓
Acide myristique C14			Acide γ -linoléique	EPA
Acide palmitique C16			↓	↓
Acide stéarique C18			Acide arachidonique	DHA

Tableau 3 : Principaux acides gras (35).

On peut également préciser la configuration de la double liaison en fonction du positionnement des deux hydrogènes : s'ils sont du même côté c'est une configuration cis, s'ils sont du côté opposé c'est une configuration trans. La configuration trans ne se trouve pas dans la nature (sauf dans le rumen des ruminants), elle est produite de façon industrielle par l'Homme.

Les acides gras saturés ne sont pas indispensables mais utiles. En effet ils peuvent être fabriqués par le foie à partir du glucose, du fructose, ou de l'alcool.

Les acides gras polyinsaturés sont indispensables puisque non synthétisés par l'Homme. Les deux séries oméga 6 et oméga 3 sont indépendantes l'une de l'autre mais sont aussi concurrentes. En effet elles utilisent la même enzyme désaturase, ce qui entraîne une compétition de substrat. Ainsi le rapport oméga6/oméga3 conseillé est de 4/1.

Les lipides ont un rôle de réserve, de structure (membrane cellulaire), de vecteur notamment des minéraux et des vitamines lipophiles (A, D, E et K). Ils sont également des précurseurs de molécules indispensables à l'organisme comme les stéroïdes et les prostaglandines...

Les lipides sont les nutriments les plus énergétiques, l'oxydation de 1g de lipide

apporte 9 Kcal. Dans le cadre d'une bonne alimentation ils doivent correspondre à 35 – 40 % des apports énergétiques totaux, soit 10 – 12 % de l'alimentation.

Bien qu'indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, ils ont un effet délétère quand ils sont consommés en excès. En effet ils sont à l'origine de nombreuses pathologies et notamment cardiovasculaires. Malheureusement on les trouve en grande quantité dans l'alimentation moderne notamment en raison de l'onctuosité qu'ils apportent.

c) Les glucides ou hydrates de carbone

Il existe différents types de glucides (comme on peut le voir sur la figure 15), d'une part les monosaccharides (1 molécule d'ose) et les disaccharides (2 molécules d'oses). Et d'autre part les polysaccharides qui comprennent les holosides (polymère d'oses linéaires comme l'amylose) et des hétérosides qui comprennent une partie glucidique et non glucidique (associés aux protéines, aux sucres, au phosphores).

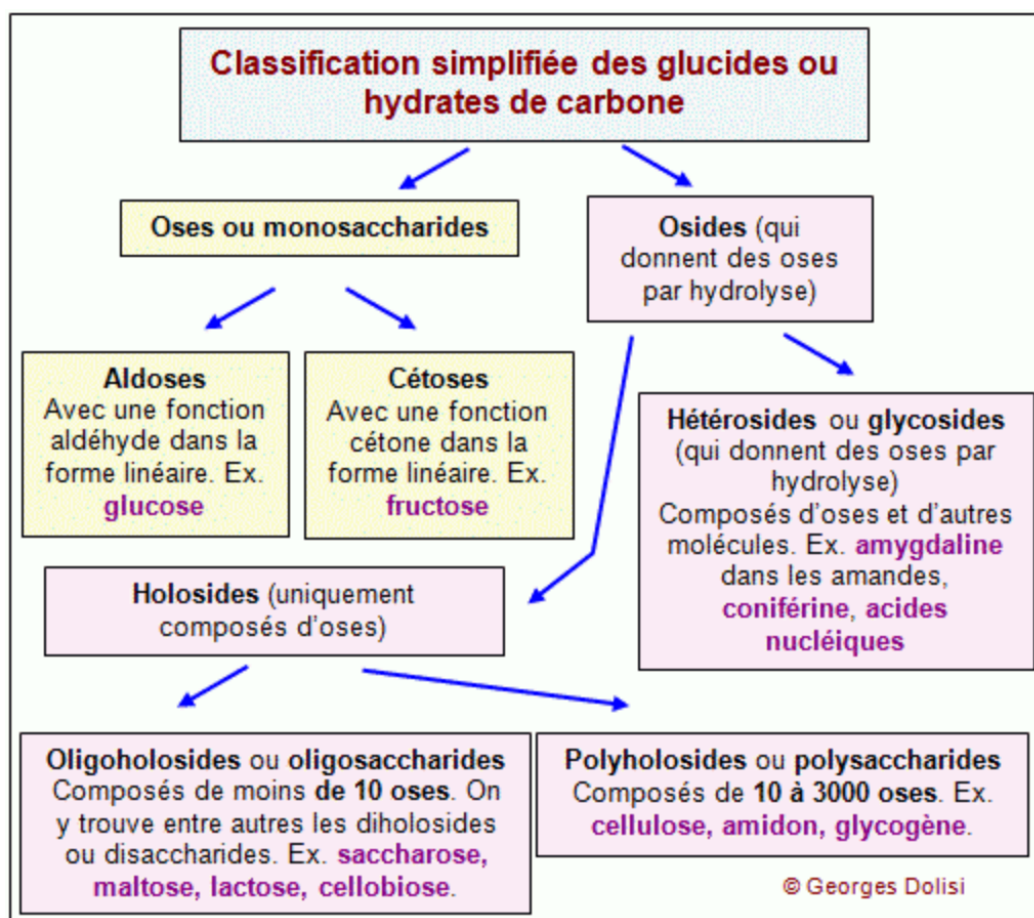


Figure 15 : Classification simplifiée des glucides ou hydrate de carbone (59).

Les fibres végétales sont constituées de polysaccharides à l'exception de la lignine. Ils sont caractérisés par leurs propriétés non assimilables, ce qui leur permet de parvenir quasiment intactes au niveau du côlon sans avoir été dégradées par les enzymes digestives.

Les hydrates de carbone peuvent être classés selon leur capacité à élever la glycémie. On parle d'indice glycémique (IG) d'un aliment. C'est la capacité de cet aliment à faire monter la glycémie de façon plus ou moins importante et rapide.

Pour calculer l'indice glycémique on compare la réponse glycémique de 50 g de l'aliment testé à la réponse glycémique de 50 g de glucose.

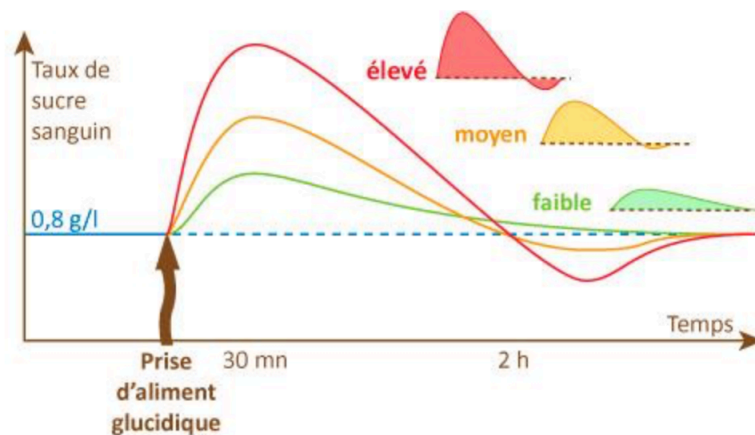


Figure 16 : Graphique représentant le taux de sucre sanguin en fonction du temps suite à une prise alimentaire d'aliment à IG différent (60).

Sur la figure 16, on peut observer les différentes variations du taux de sucre sanguin suite à la prise de différents aliments. On voit bien qu'un aliment à IG haut entraîne un pic de glycémie très rapide et très important, il en résulte une hypoglycémie suite à la sécrétion massive d'insuline sécrétée par l'organisme en réponse au pic de glucose. Pour un aliment à IG moyen, on observe que le pic de glucose sanguin est plus faible, la sécrétion d'insuline en réponse est moins importante et donc l'hypoglycémie est très faible. Pour un aliment à IG faible on observe une légère augmentation de la glycémie qui n'entraîne pas une sécrétion trop importante d'insuline on n'observe donc pas d'hypoglycémie réflexe.

Les tables d'IG des aliments ne donnent pas toutes les mêmes valeurs, ce qui peut être expliqué par le fait que l'indice glycémique est calculé en fonction de la vidange gastrique qui est différente selon la personne. En effet, un aliment rapidement assimilable favorise la vidange gastrique tout comme les formes liquides et broyées car ils sont facilement dégradés par les enzymes digestives. Voici l'exemple d'un de ces tableaux :

La cuisson des aliments joue également sur l'IG des aliments. Si on prend l'exemple des pommes de terre, l'indice glycémique des pommes de terre vapeur est plus élevé que celui des pommes de terre bouillies mangées froides en salade. En effet le fait de refroidir l'aliment rapproche les glucides qu'il contient, il est donc plus difficile à digérer par l'organisme et son indice glycémique est plus faible. On retrouve aussi ce phénomène avec les pâtes. En effet la cuisson trop importante des pâtes facilite leur digestion et fait donc monter leur indice glycémique au contraire des pâtes al dente qui ont un indice glycémique plus bas.

La notion d'index glycémique a été introduite en 1981, elle a été complétée en 1997 par celle de charge glycémique. Elle correspond à l'indice glycémique multiplié par la teneur en glucides par portion. Il permet d'évaluer le potentiel d'augmentation de la glycémie d'un aliment en fonction de la qualité et de la quantité de glucides alimentaires.

3) Les recommandations alimentaires (62)

Aujourd'hui, on parle de « nutrition santé ». En effet l'impact de l'alimentation sur la santé de l'Homme est de plus en plus évident, et on voit émerger partout dans le monde des recommandations pour une alimentation plus saine.

En France par exemple, l'état a lancé en 2001 le PNNS (Programme National Nutrition Santé). C'est un plan de santé publique qui a pour objectif d'améliorer l'alimentation des français. Le Haut Conseil de la Santé Publique a fixé des objectifs nutritionnels de santé publiques regroupés en 4 axes :

- Réduire l'obésité et le surpoids dans la population
- Augmenter l'activité physique et diminuer la sédentarité à tous les âges
- Améliorer les pratiques alimentaires et les apports nutritionnels notamment chez les populations à risque
- Réduire la prévalence des pathologies nutritionnelles

Pour parvenir à ces objectifs de santé, 9 recommandations ont été émises dans le cadre du PNNS :

- Manger au moins 5 fruits et légumes par jour, avec une diversification la plus importante possible. Une portion correspond à 80 à 100 grammes
- Manger 3 produits laitiers par jour. Pour les enfants les adolescents et les personnes âgées c'est 4 produits laitiers par jour : yaourt lait fromage blanc, fromages
- Manger des féculents à chaque repas et selon l'appétit : le pain et tous les produits de panification (biscottes, pain grillé), les céréales (riz, blé, orge, avoine, seigle), les légumineuses (lentilles, fèves, pois chiches, haricots secs
- Manger de la viande, poisson, œuf 1 à 2 fois par jour. Poissons 2 fois par semaine. Portion de viande et poisson = 100 g. 2 œufs pour faire une portion.
- Limiter les matières grasses : privilégier les huiles végétales (huile de colza, olive, tournesol), poissons gras, fruits oléagineux.
- Limiter les produits sucrés

- Limiter le sel : Pas plus de 6g par jour soit 2,4 g de sodium
- Eau à volonté pendant toute la journée y compris pendant le repas
- Au moins 30 min d'activité physique 5 jours par semaine.

En plus de ces recommandations alimentaires, une pyramide alimentaire a été créée et mise à disposition du grand public. Elle indique les aliments à consommer en priorité et ceux à diminuer comme on peut le voir figure 17.

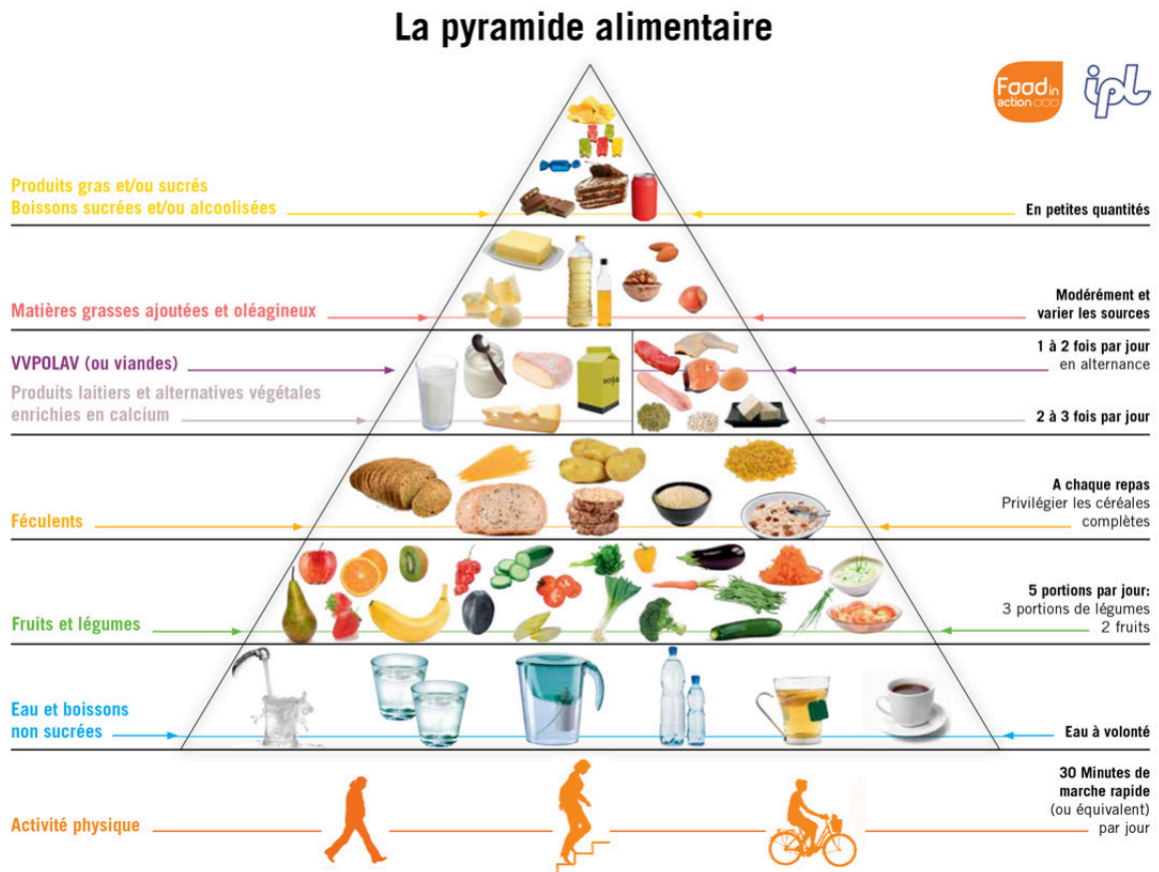


Figure 17 : La pyramide alimentaire (63).

Des schémas d'assiette type ont été largement partagés dans le cadre du PNNS. En voici un par exemple. Il permet d'avoir une idée sur les proportions à respecter lors de chaque repas :

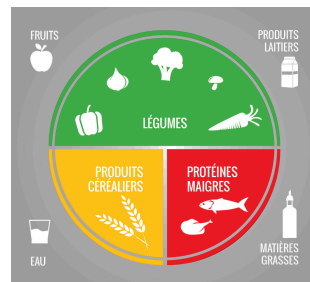


Figure 18 : Représentation assiette équilibrée (63).

IV. L'Impact de l'alimentation moderne (Western diet) sur le microbiote intestinal

A. IMPACT DU CHANGEMENT ALIMENTAIRE SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL

1) La différence en termes de composition du microbiote intestinal en fonction du régime alimentaire

L'hypothèse de l'impact de l'alimentation est étudiée par de nombreux chercheurs. En 2016, une étude a été publiée sur la comparaison du microbiote intestinal des Saoudiens urbains occidentalisés, celui d'une population de bédouins traditionnelle et celui de babouins vivants au contact de ces bédouins (64).

Les Saoudiens urbains étudiés ont complètement changé leur style de vie et particulièrement leur alimentation qui est devenue occidentale riche en sucre, graisse et protéines. Au contraire, les Bédouins ont gardé une alimentation basée sur des fruits et légumes de saison ainsi que des produits laitiers fermentés faits maison. Les babouins étudiés vivent au contact des bédouins et se nourrissent en partie de leurs déchets alimentaires.

L'étude met en évidence plusieurs choses. Tout d'abord elle confirme l'hypothèse d'un microbiote intestinal moins diversifié avec une alimentation moderne comme chez les Saoudiens. Les bédouins présentent un microbiote intestinal plus diversifié, tout comme celui des babouins. On retrouve des similitudes entre ces microbiotes qui peuvent s'expliquer par le régime alimentaire. En effet dans l'étude, ils ont également analysé la composition en bactéries des aliments fermentés, consommés à la fois par les bédouins et les babouins. Les bactéries des aliments fermentés sont retrouvées à la fois dans le microbiote intestinal des bédouins et celui des babouins mais pas dans celui des Saoudiens.

Une autre étude a été réalisée pour comparer le microbiote digestif d'adolescents égyptiens qui ont un régime alimentaire méditerranéen riche en aliments végétaux, et le microbiote digestif d'adolescents américains qui ont un régime occidental moderne très transformé riche en sucre, graisse et protéine (65).

Ils ont mis en évidence que les communautés microbiennes intestinales des adolescents égyptiens étudiés appartiennent à l'entérotype Prevotella, avec un environnement intestinal riche en acides gras à chaîne courte et des gènes microbiens codants pour la dégradation des polysaccharides. Les communautés microbiennes intestinales des adolescents américains appartiennent à l'entérotype Bacteroides, avec un environnement intestinal riche en acides aminés et en composés associés au métabolisme des lipides et des gènes microbiens codants pour la dégradation des protéines, la biosynthèse des vitamines et les voies d'acquisition du fer.

Cette étude conforte donc l'hypothèse de l'impact de l'alimentation sur la composition du microbiote intestinal. Le microbiote intestinal s'est adapté au régime alimentaire de l'hôte

2) Variation sur le court terme du microbiote intestinal et transmission à la descendance

Le microbiote intestinal s'adapte au régime alimentaire de l'hôte, mais quel est le temps nécessaire pour cette adaptation ? Est-elle réversible ? Une étude américaine sur les souris a mis en évidence le délai d'adaptation du microbiote intestinal à un changement alimentaire ainsi que sa transmission à la descendance (66).

Les expériences réalisées lors de cette étude s'appuient sur deux groupes de souris humanisées (elles possèdent un microbiote humain). Au début de l'étude on trouve de grandes similitudes au niveau du microbiote intestinal chez les souris des deux groupes. Un des groupes est utilisé comme témoin et sera nourri tout au long de l'expérience avec une alimentation riche en fibres, ce qui correspond à l'apport nutritif principal des bactéries du microbiote intestinal. Le deuxième groupe est nourri avec une alimentation occidentale riche en graisses, sucres, protéines et pauvres en fibres alimentaires pendant 6 semaines.

Le microbiote intestinal des souris des deux groupes est étudié. Des différences sont mises en évidence notamment au niveau de la diversité du microbiote intestinal des souris nourries avec le régime occidental. En effet ce microbiote intestinal est appauvri par rapport à celui des souris témoins. L'impact de l'alimentation sur la population bactérienne intestinale est donc très rapide. On peut observer sur les schémas ci-dessous la diversité du microbiote intestinal dans le groupe témoin (Figure 19-b) et dans le groupe test (Figure 19-a). Chez les souris qui se nourrissent avec une alimentation pauvre en fibres on peut voir une modification des proportions des Bacterioides et des Clostridia. Cette modification au profit des Clostridia est cohérente avec les résultats trouvés dans les études sur la comparaison des microbiotes chez des populations rurales à l'alimentation traditionnelles et chez les populations urbaines à l'alimentation moderne.

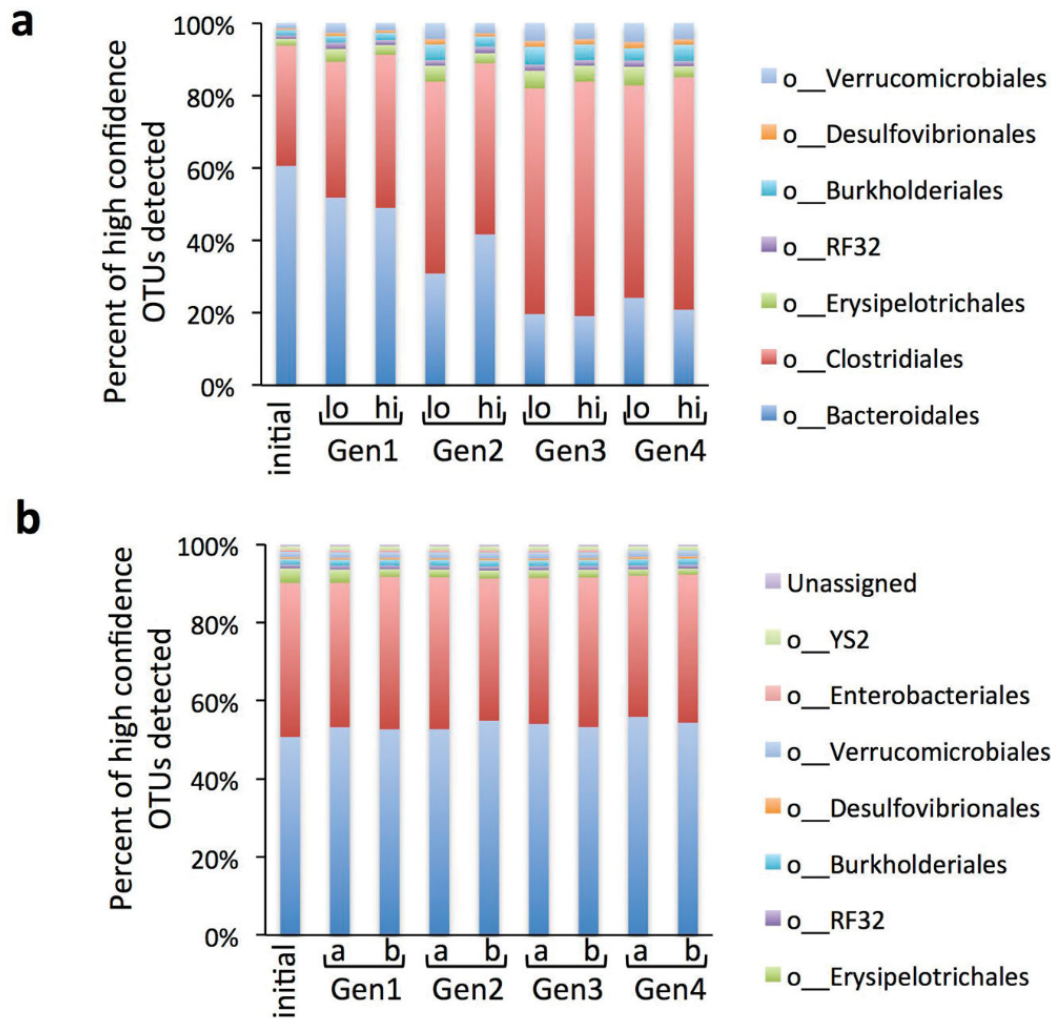


Figure 19 : Pourcentage de bactéries intestinales retrouvées dans les selles de souris de différentes générations (a : test, b : témoin) (66)

Les chercheurs ont voulu par la suite vérifier si le retour à l'état initial de la diversité microbienne était possible. Ils ont donc réintroduit une alimentation riche en fibres identique à celle des souris témoins. Ils ont observé une augmentation de la diversité microbienne sans pour autant retrouver l'état initial. A ce stade de l'expérience on peut donc dire que le microbiote intestinal s'adapte très rapidement au régime alimentaire de l'individu, avec cependant une résilience partielle en cas d'appauvrissement. On peut dire que le microbiote garde en quelque sorte une cicatrice de cet appauvrissement.

On sait que le microbiote intestinal est transmis par la mère à son descendant lors de la naissance, on peut donc se demander quelle est la qualité de ce microbiote intestinal transmis ? Est-ce qu'un descendant, qui reçoit un microbiote appauvri, a la possibilité d'enrichir son microbiote ?

Les chercheurs ont donc étudié la descendance des souris des deux groupes selon le protocole représenté sur la figure 20.

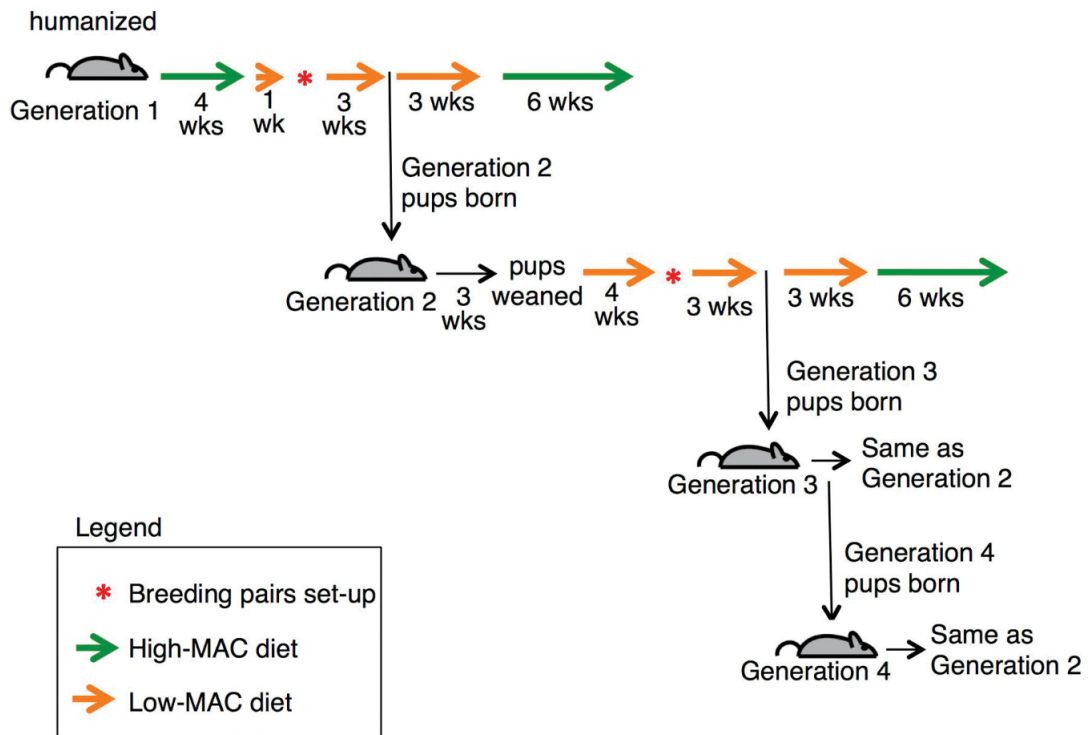


Figure 20 : Schéma de description de l'expérience (66)

Dans le groupe témoin on observe une très légère diminution de la diversité bactérienne intestinale (Figure 21 partie basse). Cependant dans le groupe des souris test, on observe que l'appauvrissement du microbiote intestinal se transmet de génération en génération. De plus le régime alimentaire de la descendance restant pauvre en fibres alimentaires, la perte de la diversité microbienne intestinale s'accroît comme on peut le voir sur la figure 21 partie haute.

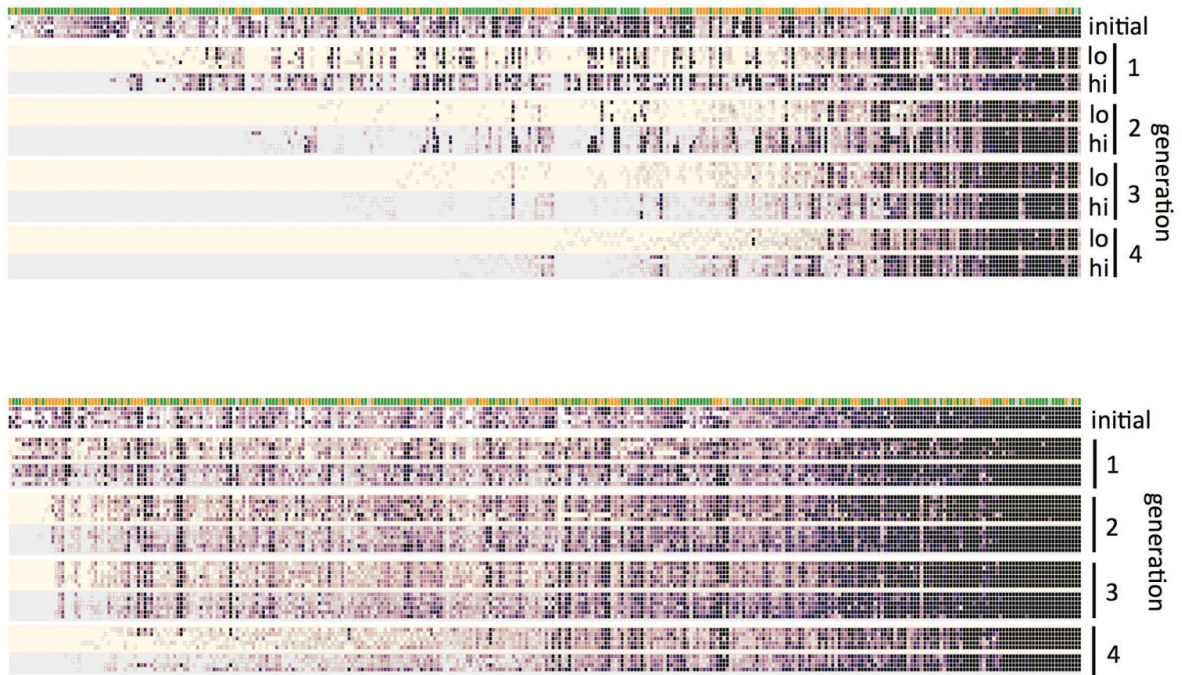


Figure 21 : Diversité du microbiote intestinal des souris de différentes générations (a : test ; b : témoin) (66)

La transmission du microbiote appauvri se fait de génération en génération, et une réintroduction alimentaire ne permet pas de résoudre le problème. Cependant une introduction des bactéries manquantes accompagnée d'un régime alimentaire riche en fibres permet de récupérer un microbiote intestinal diversifié comme on peut le voir sur la figure 22. Dans le schéma a, on note que la réparation des proportions des bactéries intestinales se normalise par rapport aux souris témoins. Dans le schéma b, on note que la diversité microbienne intestinale se rapproche de celle du microbiote intestinal de souris témoins.

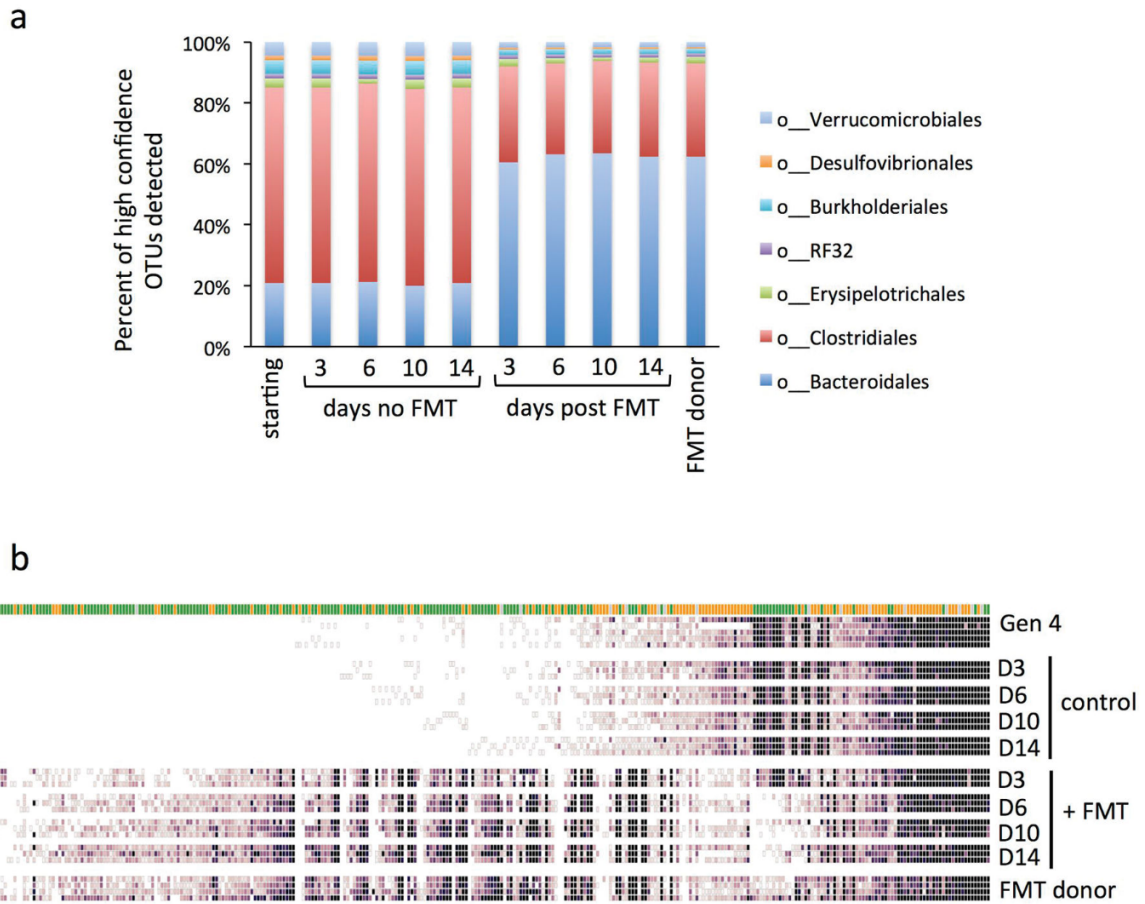


Figure 22 : Observation de la composition des bactéries intestinales après réintroduction des fibres alimentaires (66).

On observe donc que les variations du microbiote digestif suite à une modification de l'alimentation vers une alimentation moderne déséquilibrée est très rapide et se transmet de génération en génération. Une perte de diversité reste en quelque sorte en mémoire et une modification de l'alimentation vers un régime riche en fibres alimentaires ne permet pas d'obtenir une normalisation totale. Le microbiote digestif a donc une résilience.

L'évolution de l'alimentation et notamment l'appauvrissement des apports de fibres alimentaire laisse penser que le microbiote intestinal humain est nettement moins diversifié que celui de nos ancêtres, et que cet appauvrissement s'est transmis de génération en génération comme on a pu le voir chez les souris dans cette étude.

B. WESTERN DIET ET MICROBIOTE INTESTINAL

1) *Western diet*

L'alimentation a énormément changé après la seconde guerre mondiale avec la production en masse pour essayer de nourrir un monde en ruine au lendemain de la guerre. Mais à vouloir produire en masse on a poussé le schéma un peu trop loin souvent au détriment de la qualité des aliments. De plus la production alimentaire des produits industrialisés en grande quantité et à bas prix nous pousse à consommer souvent plus que nécessaire, et notamment à grignoter.

Aujourd'hui avec le phénomène de la mondialisation, le mode alimentaire américain, appelé Western diet, se généralise un peu partout dans le monde. Malheureusement avec lui les problèmes de santé et l'apparition des pathologies modernes se généralise (67).

a) Consommation d'aliments modernes

Le Western diet est associé à la consommation d'aliments nouveaux dans l'histoire alimentaire de l'Homme.

Les produits laitiers

La consommation de produits laitiers d'autres espèces animales par l'Homme est une pratique assez récente dans son histoire. En effet avant la domestication des animaux d'élevage il était assez compliqué pour l'Homme de chasser un animal pour recueillir son lait afin de le consommer. Leur consommation remonte à il y a environ 6 000 ans. (68)

Les céréales raffinées

La consommation des céréales est également une pratique assez récente dans l'histoire de l'Homme. On estime que l'Homme commence à en consommer il y a environ 10 000 ans. C'est à cette période où il commence à maîtriser leur préparation pour les rendre plus digestes c'est à dire le broyage et la cuisson, mais aussi à maîtriser leur culture. Cependant à cette époque, les céréales étaient consommées dans leur ensemble avec le germe, le son et l'endosperme. Aujourd'hui, l'Homme consomme des céréales raffinées hautement transformées. Le germe et le son sont retirés au cours de la mouture par les techniques de broyeurs mécanisés en acier et les dispositifs de criblage automatisé. La conséquence est une modification drastique des caractéristiques nutritionnelles. Cette modification est très récente puisqu'elle date de 100 - 150 ans (68).

Le sucre raffiné

Depuis la révolution industrielle il y a 200 ans, la consommation de sucre raffiné ne cesse d'augmenter dans le monde, comme on peut le voir sur la figure 23 qui représente la consommation de sucre en Angleterre.

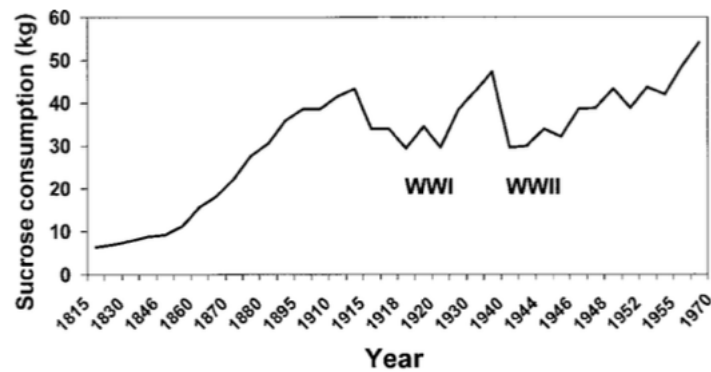


Figure 23 : Consommation du sucre en Angleterre de 1815 à 1970 (69)

La première preuve de consommation de sucre cristalline se trouve en Inde et remonte à 500 avant J-C. Avant la consommation de miel était la seule forme de sucre consommée bien que rare. La qualité de la consommation du sucre a également changé au cours de ces 30 dernières années. En effet la technologie d'enrichissement chromatographique en fructose a permis de fabriquer en masse du sirop de maïs à haute teneur en fructose. C'est un mélange de fructose et de glucose. Très rapidement la consommation du sirop de maïs à haute teneur en fructose a considérablement augmenté aux dépens de celle du saccharose. (68)

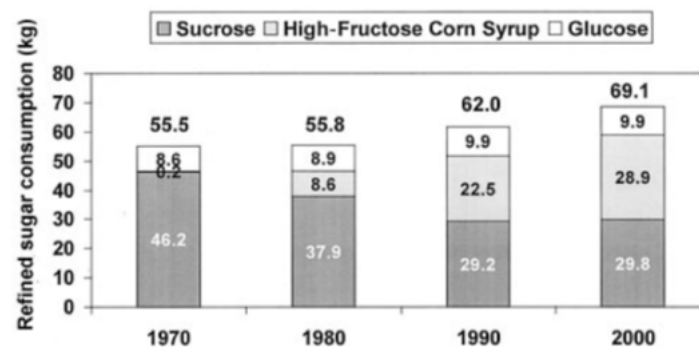


Figure 24 : Consommation des sucres raffinées aux États-Unis de 1970 à 2000 (69)

Les huiles végétales raffinées

La consommation des huiles végétales raffinées a considérablement augmenté depuis les années 1990, notamment avec l'industrialisation et la mécanisation de l'industrie des oléagineux. Les premières huiles produites par compression et pressage ont été probablement faites il y a 5 000 ans à partir de noix, amandes, olives, graines de sésame, graines de lin. Leur utilisation semblait toutefois non alimentaire (à l'exception de l'huile d'olive), mais plus pour l'éclairage, la lubrification et la médecine.

L'invention des expulseurs mécaniques en acier, les procédés d'extraction par l'hexane ont permis une production en masse d'huile végétale ainsi que la création de nouvelles huiles comme celle issue des graines de coton. De nouveaux procédés de fabrication ont également permis la création de nouveaux produits en terme structurel par la solidification partielle des huiles végétales (margarine), notamment avec l'hydrogénation mis au point en 1897. C'est l'apparition de nouveaux isomères d'acides gras trans, qui n'existaient pas dans l'alimentation de l'Homme auparavant. (68).

Le sel

C'est à la période du néolithique que le sel commence à être extrait, fabriqué et transporté de façon systémique (68). C'est donc au néolithique de l'Homme comme à le consommer. De plus sa consommation a énormément augmenté après la seconde guerre mondiale, notamment avec les plats industriels riches en sel et par le fait de saler son repas à table.

La viande d'élevage

La consommation de viande a énormément varié. En effet avant le néolithique, l'Homme chassait sa viande. C'était une viande plutôt maigre, puisque la plupart du temps les animaux sauvages chassés n'avaient pas beaucoup de réserve de graisses. La graisse animale est plus abondante chez les gros animaux sauvages que chez les petits, or les petits étant plus faciles à chasser et donc étaient les plus consommés. De plus il existe une variation cyclique annuelle de la quantité de graisse chez l'animal. Ainsi sur l'année il n'y a que quelques mois où l'animal a un stock de graisse plus important, généralement avant l'hiver. La quantité de graisse trouvée chez l'animal sauvage chassé est donc relativement faible la plupart du temps.

L'élevage a permis à l'Homme de prévenir ou d'atténuer le déclin saisonnier des graisses corporelles. En effet les animaux d'élevage sont approvisionnés de manière constante et abondante d'aliments végétaux stockés. Ce qui permet d'abattre systématiquement un animal avec un maximum de graisse, et donc plus rentable pour l'éleveur. De plus à partir du néolithique l'Homme a développé des procédés de transformation et de conservation des aliments, ce qui permet de stocker des aliments d'origine animale riche en acide gras saturés, tels que le fromage, le beurre, les viandes grasses salées...

A partir du XIX^{ème} siècle, le développement technologique (machine à vapeur, moissonneuse mécanique, chemins de fer) a permis la possibilité d'une production et d'une exportation plus facile de la viande et donc une nécessité de production supérieure. Les parcs d'engraissement sont apparus. En 1850, il fallait 4 - 5 ans à un bovin pour atteindre une taille suffisante pour être abattu. Il se nourrissait au pâturage, en plein air. Aujourd'hui dans les parcs d'engraissement, il faut 14 mois pour produire

un bovin de 545 kg prêt à être abattu. La viande obtenue est marbrée due à l'accumulation excessive de triacylglycérol dans les adipocytes inter-fasculaires musculaires. Elle apporte un excès d'acide gras n-6 ce qui déséquilibre la balance des oméga3-oméga6. (68).

Conséquences nutritionnelles de ces changements

L'introduction de ces nouveaux aliments, ou leur modification entraînent des modifications nutritionnelles par rapport au régime ancestral. En effet on observe des modifications au niveau de la charge glycémique, de la composition en acides gras, de la composition en macronutriments, de la densité en micronutriments, de l'équilibre acido-basique, du rapport sodium-potassium, et de la teneur en fibres. (68)

Les céréales raffinées et les produits à base de sucre ont toujours des charges glycémiques beaucoup plus élevées que celles des légumes ou des fruits bruts.

La conséquence d'une consommation trop importante de produits à charge glycémique élevée est l'augmentation rapide de la glycémie, et l'augmentation rapide et massive de la production d'insuline en réponse. Ce qui conduit à une prise de poids et une insulino-résistance, l'apparition de future maladie de civilisation à cause du syndrome métabolique (70).

Le fructose bien qu'aliment à charge glycémique bas, a cependant la capacité d'entraîner un insulino-résistance. En effet il a été démontré dans une étude que la perfusion de fructose chez des hommes et femmes sains en bonne santé entraînait une résistance à l'insuline (71).

Malheureusement la consommation de ces aliments à charge glycémique élevée tient une place importante dans le régime alimentaire des Hommes d'aujourd'hui alors qu'il y a à peine 200 ans ces aliments n'étaient que peu, voire pas consommés.

Presque tous les gras alimentaires et de stockage sont des triacylglycérols, c'est à dire trois molécules d'acide gras (groupe acyle) et une molécule de glycérol.

Pour la santé, la quantité de gras est moins importante que sa qualité. En effet s'il est admis que les acides gras monoinsaturés et certains polyinsaturés sont bénéfiques pour la santé, les acides gras saturés et les acides gras trans sont nocifs pour la santé.

Or le régime occidental actuel contient de nombreux acides gras saturés et trans et pas assez d'acide gras polyinsaturé 3 (bénéfique pour la santé) et trop d'acide gras polyinsaturé 6. Les 6 principales sources d'acide gras saturé dans le régime western diet sont les viandes grasses, les produits de boulangerie, le fromage, le lait, la margarine, le beurre. Ces aliments ne se trouvaient pas dans l'alimentation de l'Homme il y a encore quelques centaines d'années, alors qu'aujourd'hui c'est la base du régime alimentaire de l'Homme moderne. (68)

Dans le régime western diet la provenance de l'énergie alimentaire est divisée de la sorte : 51,8% pour les hydrates de carbone, 32,8% pour les lipides, 15,4% pour les protéines. Aujourd'hui il est recommandé de ne pas dépasser 30% d'apport énergétique

provenant des lipides pour être en bonne santé, de maintenir la part des protéines, et donc d'augmenter la part accordée aux hydrates de carbone à environ 55-60%. (68)

Les sucres raffinés sont dépourvus de toute vitamine et minéral. Ils sont appelés « calorie vide », puisqu'ils apportent de l'énergie sans micronutriment et donc sans intérêt pour la santé. On observe des carences assez fréquemment chez les personnes qui ont un régime alimentaire occidental, surtout en vitB6, en vitamine A, en magnésium, en calcium et en zinc. Depuis le néolithique et surtout depuis la révolution industrielles les aliments raffinés prennent une place de plus en plus importante dans le régime alimentaire, or ils sont plus pauvres en micronutriments que les aliments bruts. (68)

Après la digestion, l'absorption et le métabolisme, presque tous les aliments libèrent de l'acide ou du bicarbonate dans la circulation générale comme on peut le voir sur le tableau 5 :

	Net acid load ²	Net acid load ²	Potassium	Protein	Protein
	mEq/418 kJ	mEq/10 460 kJ	mEq/418 kJ	g/418 kJ	g/100 mEq potassium
Acid-producing foods					
Fish (n = 8)	14.6	398	8.1	16.8	207
Meat (n = 3)	12.4	342	7.6	18.4	242
Poultry (n = 2)	7.8	227	4.7	13.4	287
Egg (n = 1)	7.3	215	2.4	8.3	339
Shellfish (n = 3)	7.3	215	18.4	18.0	159
Cheese (n = 9)	3.3	115	0.8	7.1	982
Milk (n = 4)	1.3	64	6.4	5.7	90
Cereal grains (n = 7)	1.1	60	2.6	3.2	153
Near-neutral foods					
Legumes (n = 6)	-0.4	24	12.6	10.6	100
Base-producing foods					
Nut (n = 6)	-1.1	6	3.8	2.5	86
Fresh fruit (n = 11)	-5.2	-98	9.4	1.6	16
Tuber (n = 2)	-5.4	-102	11.8	2.2	18
Mushroom (n = 1)	-11.2	-247	62.3	25.7	41
Root (n = 5)	-17.1	-395	34.3	6.8	21
Vegetable fruit (n = 1)	-17.5	-404	35.5	5.6	15
Leafy greens (n = 6)	-23.4	-553	43.5	10.0	24
Plant stalks (n = 1)	-24.9	-590	54.8	4.6	8

¹ Daily net acid load per 10 460-kJ hypothetical diet, for which a single food group is solely consumed; 32.9 mEq/d was added to baseline to account for diet-independent organic acid production. For example, the total net endogenous acid production for a 10 460-kJ diet of cereal grains = (1.1 mEq) × (10 460 kJ/418 kJ) + 32.9 mEq = 60.4 mEq/d.

² Calculations were made with the use of previously described procedures (148). Positive and negative values represent acid-producing and base-producing equivalents, respectively.

Tableau 5 : Potentiel acido-basique des aliments ingérés (68).

Le régime occidental est plutôt acide et estimé à 50mEq/j. Par conséquent il induit une acidose métabolique pathogène chronique de bas grade qui s'aggrave avec l'âge lorsque la fonction rénale diminue.

Au contraire avant le néolithique et donc pendant la grande majorité de l'histoire de l'Homme sur terre, le régime alimentaire était plutôt basique. (68).

Le régime actuel est riche en sel notamment en sel ajouté (les aliments bruts sont pauvres en sel), et pauvre en potassium. En effet les aliments riches en potassium

comme les fruits et les légumes ont été remplacés par des aliments pauvres comme les céréales raffinées et les laitages. (68)

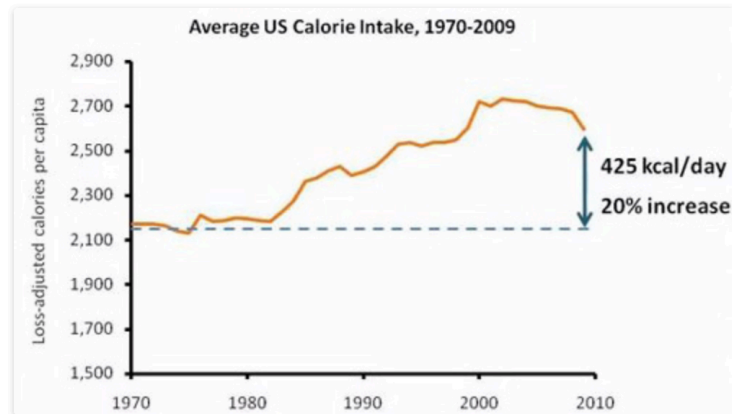
Il est recommandé de consommer entre 25 et 30 g de fibres par jour. Or la consommation actuelle apportée par le western diet est bien inférieure, elle se situe autour de 15g/j. Ceci peut s'expliquer par le raffinage des céréales qui perdent ainsi en concentration de fibres. Mais aussi par une diminution de la consommation de fruits et légumes riches en fibres. La part des aliments pauvres en fibres est plus importante. (68).

L'alimentation moderne soulève également un autre problème : celui de la qualité nutritive des aliments. En effet il a été mis en avant dans de nombreuses études, et notamment dans celle de Donald Davis, que la quantité des nutriments dans les fruits et légumes était en diminution par exemple moins 20% pour la vitamine C, moins 15% pour le fer, moins 16% pour le calcium, moins 6% pour les protéines (72).

Ces observations peuvent s'expliquer par la sélection des espèces. En effet, l'Homme a choisi de privilégier des espèces plus résistantes plus jolies esthétiquement, plus grosses pour augmenter le rendement au détriment le plus souvent de la qualité nutritionnelle des produits. Le fait que les fruits et légumes sont ramassés bien avant d'être à maturité pour supporter mieux les longs voyages explique également cette perte en nutriments.

b) Augmentation de la consommation

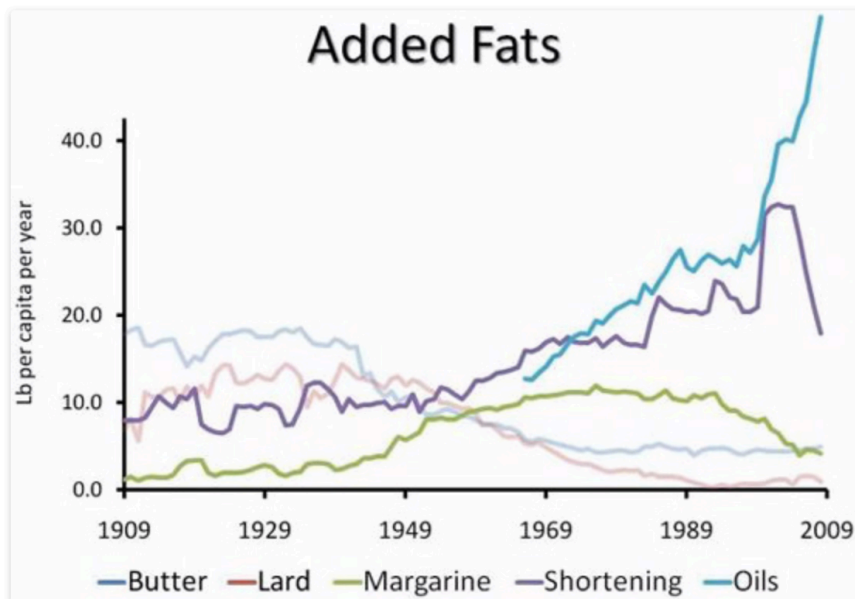
En plus de la consommation de nouveaux aliments, le western diet est caractérisée par une alimentation riche en sucres, graisses et sel. Il est très calorique, composé d'aliments pauvres en vitamines et micronutriments. Comme on peut le voir sur la figure 25, on observe une augmentation de 20% de l'apport énergétique par jour entre 1970 et 2010 (73).



Source: Dr. Stephan Guyenet. *Le régime américain*. 2012.

Figure 25 : Consommation calorifique journalière des américains entre 1970 et 2010

On voit aussi sur la figure 26 que les américains consomment de plus en plus de graisse et notamment de beurre, que l'on retrouve en grande quantité dans de nombreux produits industriels (73).



Source: Dr. Stephan Guyenet. *Le régime américain*. 2012.

Figure 26 : Consommation des lipides ajoutés aux États-Unis de 1909 à 2009

Une étude de la population américaine montre que la consommation des sodas a doublé entre 1977 et 2006 comme on peut le voir sur la figure 27 (74).

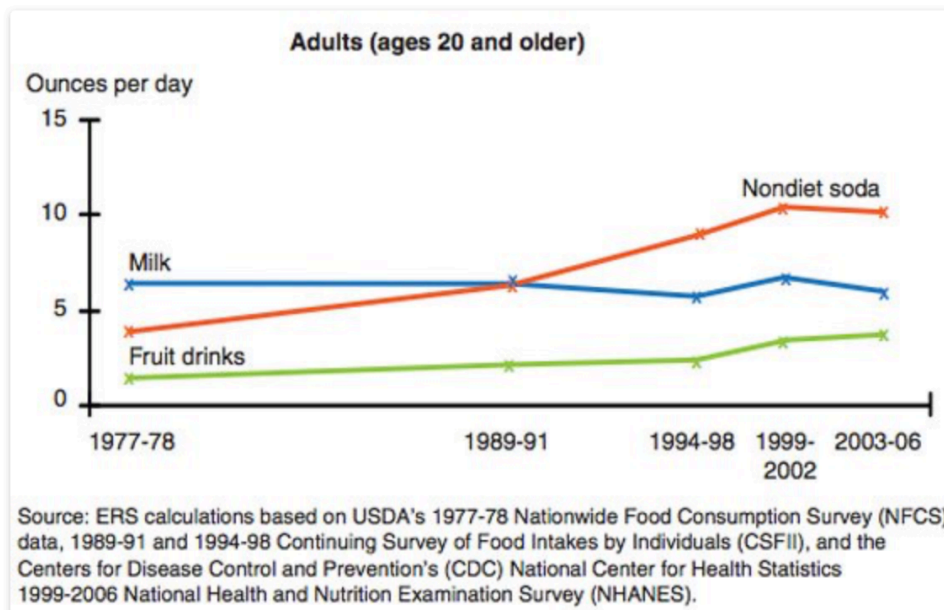
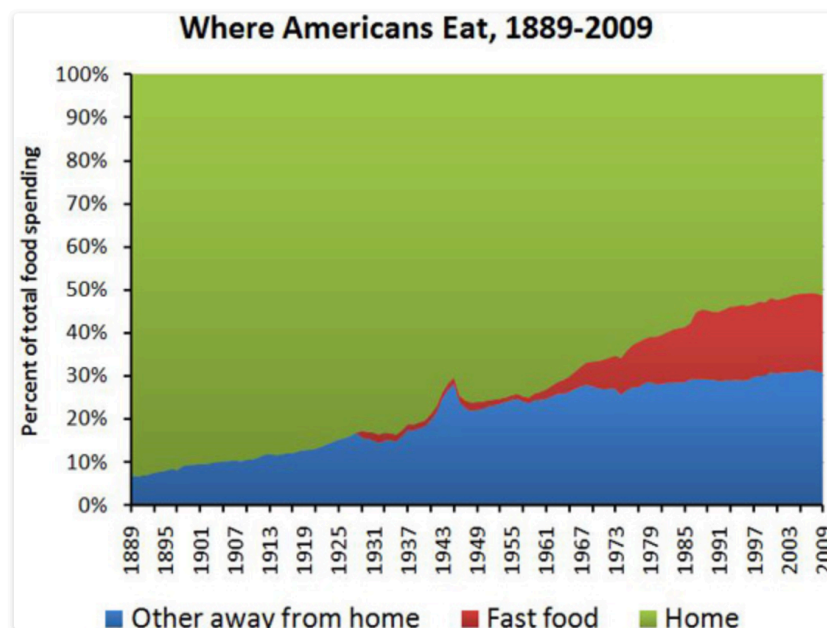


Figure 27 : Évolution de la consommation des jus de fruits, des sodas et du lait chez les adultes américains (74).

La figure 28 montre que la part des aliments frais préparés à la maison diminue au profit des aliments industriels et des repas à l'extérieur entre 1889 et 2009 (73).



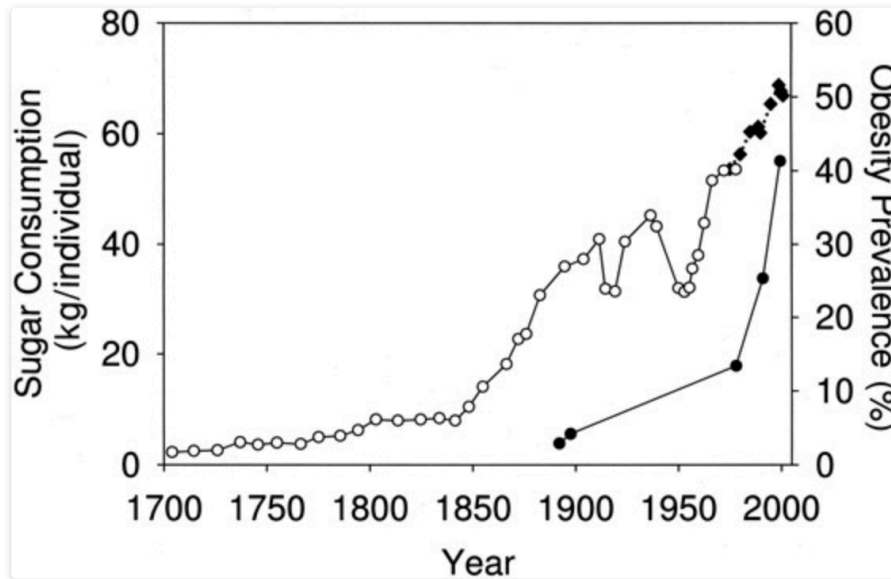
Source: Dr. Stephan Guyenet. *Le fast-food, le gain de poids et la résistance à l'insuline*. Whole Health Source.

Figure 28 : Lieu de consommation des américains de 1889 à 2009 (73).

C'est un phénomène qui se généralise puisqu'au Royaume Uni on observe une augmentation de 64% de la consommation par les enfants de boissons sucrées entre

1983 et 1997. Entre 1998 et 2002, la consommation de fritures, chocolat, chewing-gum a augmenté également de 68% (73).

Comme on peut le voir sur la figure 29 la consommation de sucre raffiné a énormément augmenté en parallèle avec l'obésité.



Source: Johnson RJ, et al. Rôle potentiel du sucre (fructose) dans l'épidémie d'hypertension, d'obésité et de syndrome métabolique, de diabète, des maladies rénales et des maladies cardiovasculaires. The American Journal of Clinical Nutrition, 2007.

Figure 29 : Consommation de sucre entre 1700 et 2000 aux États-Unis et évolution de la prévalence de l'obésité (73).

Une des conséquences du western diet est l'obésité. Selon l'OMS en 1995 il y avait 200 millions d'obèses, en 2012 on en comptait 500 millions. En France, comme partout dans le monde, les enfants deviennent obèses de plus en plus tôt. Ce phénomène peut être expliqué par une attirance toujours plus grande pour les aliments industriels trop sucrés et trop gras (75).

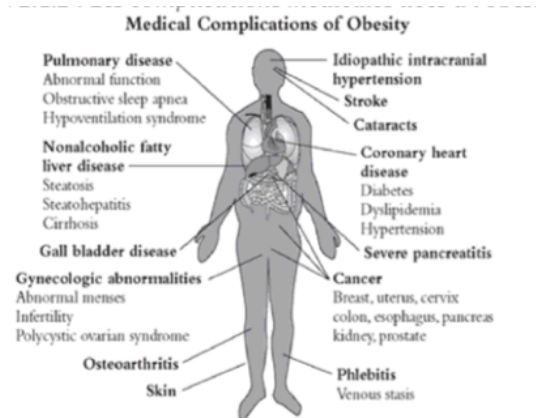
Aujourd'hui on parle très nettement d'une épidémie d'obésité. Les pays les plus touchés sont les émergents qui passent brutalement d'une sous-alimentation à de la suralimentation nutritionnellement moins adaptée et beaucoup trop riche. On voit aussi apparaître le phénomène de personne sous-alimentées à cause du manque alimentaire, et en parallèle des personnes malnutries parce qu'en surconsommation d'aliments très pauvres en vitamines et minéraux.

On observe ce phénomène au sein d'un même pays. En effet ce sont les classes les plus pauvres de la population qui sont le plus touchées. On peut l'expliquer par les prix

plus attractifs des aliments industriels, en effet les produits à hautes teneurs en calories sont moins chers que les produits frais comme les fruits, légumes, poissons par exemple.

De plus la baisse du temps de préparation culinaire apportée par les plats industriels tout prêts et la multiplication des restaurants rapides incite le consommateur à manger plus en termes de quantité mais aussi en termes de fréquence. Le grignotage devient ainsi une habitude de vie dans le mode alimentaire moderne.

L'obésité engendre de nombreux problèmes de santé comme les maladies coronarienne, le diabète de type 2, les cancers, l'augmentation du cholestérol, les problèmes respiratoires, l'ostéoporose, l'infertilité... (schéma ci-dessous).



Source : NAASO. the Obesity society

Figure 30 : Les complications médicales liées à l'obésité (75)

Ainsi les premières causes de mortalité ont changé et ne sont plus les maladies infectieuses, mais les maladies modernes non transmissibles comme on peut le voir sur le tableau 6.

1900	% Total	2000	% Total
Tuberculose	11,3%	Maladie du cœur	31,4%
Pneumonie	10,2%	Cancer	23,3%
Diarrhée	8,1%	Attaque	6,9%
Maladie du cœur	8,0%	Maladie de poumon	4,7%
Maladie du foie	5,2%	Accidents	4,1%
Blessures	5,1%	Pneumonie et Influenza	3,7%
Attaque	4,5%	Diabète sucré	2,7%
Cancer	3,7%	Suicide	1,3%
Bronchite	2,6%	Maladie du rein	1,0%
Diphthérie	2,3%	Maladie du foie et Cirrhose	1,0%

Source : NESTLE, Marion, Food Politics, 2007

Tableau 6 : Les dix principales causes de mort en 1900 et 2000 (75)

2) *Impact du Western diet sur le microbiote et conséquence pour la santé*

Aujourd'hui on sait que l'alimentation moderne hypercalorique riche en graisse et en sucre entraîne de nombreux problèmes de santé notamment les maladies chroniques non inflammatoires. Mais on sait également qu'elle impacte le microbiote intestinal qui lui-même joue un rôle important dans ces maladies modernes.

De nombreuses recherches sont en cours pour essayer de mieux comprendre et ainsi pouvoir traiter la dysbiose induite par une mauvaise alimentation. Cependant les résultats ne vont pas tous dans le même sens. Certaines études mettent en évidence une augmentation de Firmicutes au détriment des Bactéroidete chez des individus obèses, alors que d'autres études ne mettent pas en évidence de telles modifications du microbiote intestinal. (68).

a) *Lipide*

Comme on vient de le voir, le Western Diet est très riche en lipides et notamment avec ceux nocifs pour la santé.

Turnbaugh et al ont démontré qu'un régime hyperlipidique chez la souris entraînait l'augmentation de Firmicutes et notamment Erysipelotrichi, ainsi que la perte de la diversité du microbiote intestinal. Le retour à une alimentation équilibrée permet un retour à une normobiose (76).

D'autre part d'autres études ont montré que le type de lipides apportés dans l'alimentation avait son importance dans l'impact sur le microbiote. Ainsi par exemple l'apport de lipides saturés apporté par le lait favorise *Bilophila wadsworthia*. Or cette bactérie est pro-inflammatoire.

Alors que l'apport acide gras n-3 ne permet pas de corriger les modifications du microbiote intestinal suite à une consommation d'une alimentation hyperlipidique, la consommation d'huile de poisson permet de protéger contre les désordres métaboliques induits (76).

La consommation d'un régime riche en lipides entraîne l'augmentation des lipopolysaccharides circulants dans le sang. Les LPS sont produites de façon physiologique au niveau de l'intestin suite à la lyse des bactéries gram négative. Elles sont ensuite absorbées de l'intestin pour être transportées vers les tissus cibles.

La consommation de lipides en excès s'accompagne donc d'une augmentation de la perméabilité intestinale et d'une augmentation des LPS circulants qu'on appelle endotoxémie métabolique. (76, 77).

b) *Édulcorants artificiels non-caloriques (78)*

Le Western Diet est aussi caractérisé par sa grande consommation de sucre. Cependant suite à l'épidémie d'obésité mondiale, les industriels ont proposé une solution à savoir les édulcorants artificiels non-caloriques tel que l'aspartame ou la saccharine.

La consommation des édulcorants artificiels non-caloriques a très largement augmenté à travers le monde ces dernières décennies. Ils permettent d'apporter aux aliments industriels un goût sucré, sans pour autant augmenter le nombre de calories. Leur introduction dans l'alimentation moderne a été bien accueillie en raison de leur faible coût, leur faible apport en calories, et leur objectif de lutte contre le surpoids et l'obésité. Bien que largement utilisés et déclarés comme sûrs, les édulcorants artificiels non-caloriques font l'objet de controverses scientifiques notamment au niveau de leur impact sur la santé comme l'intolérance au glucose.

La plupart des édulcorants artificiels non-caloriques traversent le tractus gastro-intestinal humain sans être digérés par l'hôte et arrivent ainsi directement au niveau du microbiote intestinal. Il est donc légitime de se demander quel est leur impact sur la composition du microbiote intestinal. Pour répondre à cette question, des chercheurs ont fait des études chez les souris et chez l'Homme.

Ils ont réalisé de nombreuses études comparant des souris témoins consommant du glucose et des souris tests consommant de la saccharine à 0,1 mg/mL (ce qui correspond à la dose journalière admissible selon la FDA chez l'Homme, soit 5mg/kg de poids corporel, ajustée au poids de la souris). Ces souris ont été soumises à un régime riche en graisse, les souris tests ont montré une intolérance marquée au glucose contrairement à celles témoins. Ce résultat a été vérifié chez des souris maigres et des souris obèses.

Pour montrer l'implication du microbiote intestinal, ils ont administré des antibiotiques aux souris tests et témoins. Dans un premier temps ils ont utilisé un antibiotique à large spectre ciblant les Gram négatif soit de la ciprofloxacine (0,2 g/L) et le métronidazole (1 g/L). Après quatre semaines d'expérience, les différences d'intolérance au glucose entre les souris témoins et les souris tests ont été abolies à la fois chez les souris maigres et obèses. Ces résultats ont été vérifiés et corroborés dans un deuxième temps avec l'utilisation d'un antibiotique ciblant les bactéries Gram positif, soit la vancomycine (0,5 g/L).

On peut donc conclure que l'intolérance au glucose induite par la saccharine est médiée par des altérations du microbiote intestinal, avec une implication de divers taxons bactériens.

De plus la transplantation fécale des souris tests et témoins chez des souris axéniques a reproduit le phénotype d'intolérance au glucose, ce qui confirme la causalité du microbiote intestinal dans l'intolérance au glucose.

Ils ont ensuite réalisé des séquençages des gènes bactériens à l'aide de l'ARN ribosomal 16S. Ils ont pu démontrer que les microbiotes des groupes tests présentaient

des dysbioses considérables contrairement à ceux des témoins. Ce séquençage a été complété par une analyse métagénomique qui a montré une modification non négligeable des fonctions du microbiote intestinal chez les souris consommant de la saccharine. Ils ont mis en évidence une forte augmentation des voies de dégradation des glycanes. Les glycanes sont fermentés pour former divers composés incluant les acides gras à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate). Les taux de propionate et d'acétate mesurés dans les selles étaient nettement plus élevés chez les souris consommant de la saccharine que chez les souris consommant de glucose. Cependant les niveaux de butyrate étaient similaires entre les groupes.

Pour étudier l'effet des édulcorants artificiels non-caloriques chez l'homme, ils ont examiné la relation entre leur consommation à long terme (basée sur un questionnaire de fréquence alimentaire) et divers paramètres cliniques auprès de 381 individus non diabétiques (44% d'hommes et 56% de femmes). Des corrélations positives significatives sont ressorties entre la consommation d'édulcorants artificiels non-caloriques et plusieurs paramètres cliniques liés au syndrome métabolique (une augmentation du poids et du rapport taille-hanches, une glycémie à jeun élevée, une hémoglobine glyquée élevée, une intolérance au glucose...). L'étude du microbiote intestinal des individus consommant des édulcorants artificiels non-caloriques a révélé comme chez la souris une dysbiose.

c) Additif alimentaire

En plus de toutes les particularités vues précédemment dans le Western diet, on peut ajouter la consommation d'additifs alimentaires. En effet ils sont largement utilisés dans les produits industriels. Ils ont de nombreuses fonctions. On trouve les colorants, les conservateurs, les antioxydants, les agents de textures, les exhausteurs de goût, les acidifiants, les émulsifiants...

Selon l'ANSES, un additif alimentaire est une substance qui n'est pas habituellement consommée comme un aliment ou utilisée comme un ingrédient dans l'alimentation. Ils sont ajoutés aux denrées dans un but technologique au stade de fabrication, de transformation, de la préparation, du traitement, du conditionnement, du transport ou de l'entreposage des denrées et se retrouvent donc dans la composition du produit fini.

Il existe deux types de conservateurs : les naturels et ceux de synthèse.

L'additif n'est autorisé dans l'alimentation que s'il ne fait pas courir de risque au consommateur aux doses utilisées. Il doit également faire la preuve de son intérêt en démontrant son effet technologique sans tromper le consommateur.

Ils sont soumis à l'évaluation de l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). Après autorisation on leur attribue un numéro précédé de la lettre E (79).

Une étude a été réalisée sur des souris pour étudier l'impact des agents émulsifiants sur le microbiote intestinal. Les chercheurs en ont choisi deux largement utilisés dans l'alimentation humaine : le polysorbate-80 et le carboxyméthylcellulose à des doses équivalentes à celle autorisées pour l'Homme. Les souris après leur consommation ont vu leur microbiote se transformer. En effet on a pu observer une modification des espèces bactériennes ce qui a rendu le microbiote intestinal pro-inflammatoire. La conséquence est la possibilité du microbiote de digérer et d'infiltrer le mucus qui recouvre la paroi intestinale. Or à l'état physiologique il n'y pas de bactérie dans le mucus. On a aussi noté la présence de bactérie sécrétrice de flagelline et de lipopolysaccharide. Tout ceci a des effet pro-inflammatoire par le système immunitaire de l'hôte. Au niveau physique on a pu observer chez les souris des colites chroniques, syndrome métabolique caractérisé suite à l'inflammation intestinale, une augmentation du tissu adipeux et une hyperglycémie.

Ce qui est intéressant c'est que la même expérience réalisée chez des souris axéniques n'a pas entraîné d'effet sur la santé. Cependant le transfert du microbiote d'une souris qui a consommé des agents émulsifiants à une souris axéniques lui confère les mêmes troubles à savoir l'inflammation intestinale et le syndrome métabolique. (80).

V. Conseils associés en officine

1) Dépister les patients

Il est important de bien identifier les patients qui présentent une éventuelle dysbiose ou un risque potentiel d'en développer une. Il s'agit dans un premier temps de personnes présentant des troubles digestifs comme des ballonnements, des constipations, des diarrhées, une alternance des deux. Mais aussi de personnes présentant des signes extradigestifs comme les mycoses vaginales ou plantaires par exemple.

Il existe un outil d'aide au diagnostic que l'on peut utiliser lors d'un conseil au comptoir. Il se présente sous forme d'auto-questionnaire à faire remplir par le patient afin d'avoir une idée sur l'état de son microbiote. Le questionnaire de vulnérabilité digestive (Figure 31) a été créé par l'Institut Européen de Diététique et Micronutrition. Le patient coche les cases en fonction de sa situation. S'il en coche plus de quatre, on peut supposer qu'il y a potentiellement une dysbiose.

En fonction du résultat le pharmacien d'officine dirigera le patient vers un médecin qui pourra le prendre en charge de manière plus approfondie si son cas le nécessite. Cependant le pharmacien peut proposer au patient des conseils alimentaires (prébiotiques) et/ou proposer des probiotiques sous forme de compléments alimentaires.

A. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

Avez-vous un antécédent familial (père, mère ou frère, soeur), qui ait présenté une ou des infections suivantes :
(Cocher si réponse positive)

- Allergie
- Diabète
- Maladie de Crohn
- Maladie coeliaque
- Rhumatisme inflammatoire
- Psoriasis

TOTAL A
(nbre de cases cochées) = 0

B. ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

Avez-vous un antécédent personnel parmi les infections suivantes :
(Cocher si réponse positive)

- Allergie
- Intolérance au lait
- Eczéma
- Urticaire
- Asthme
- Infection digestive

TOTAL B
(nbre de cases cochées) = 0

C. ACTUELLEMENT, ÊTES-VOUS SUJET À UNE DES PERTURBATIONS SUIVANTES :

- Trouble digestif fréquent
- Fatigue permanente
- Troubles de l'humeur
- Infections récidivantes
- Problèmes de peau
- Douleurs traînantes des articulations
- Migraines récidivantes

TOTAL C
(nbre de cases cochées) = 0

D. ACTUELLEMENT PRÉSENTEZ-VOUS ?

- Une intolérance alimentaire
- Une intolérance au gluten
- Un rhumatisme inflammatoire
- Un diabète
- Une maladie digestive
- De l'asthme
- Une maladie de la peau

TOTAL C
(nbre de cases cochées) = 0

TOTAL Q. V. D. = 0

IEDM

Figure 31 : Questionnaire de vulnérabilité digestive

3) Les prébiotiques

L'alimentation moderne impacte la composition du microbiote intestinal en entraînant un appauvrissement de sa diversité. A l'inverse, il est possible d'augmenter la diversité bactérienne du microbiote intestinal en apportant dans son alimentation des prébiotiques.

Les prébiotiques induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal (81). Ils sont apportés par l'alimentation. On trouve les amidons résistants, les fructanes, les béta-glucane, les fibres, les polyphénols. Ils ne doivent pas être facilement assimilés, et avoir une influence positive sur la santé de l'Homme. Le concept de prébiotique a été mentionné pour la première fois en 1995 par Gibson et Roberfroid (81).

❖ Les amidons résistants

Les amidons résistants sont les sucres non digérés au niveau de l'intestin grêle, ils arrivent donc intacts au niveau du colon. On les retrouve dans de nombreux aliments (tableau 7) comme dans les céréales complètes, les légumineuses, les tubercules, les fruits, les fruits à coques.

Tableau 7 : Teneur en gramme d'amidons résistants pour 100 g d'aliments (81)

Aliments	Teneur en gramme d'amidons résistants pour 100 g d'aliments
Haricots blancs cuits et refroidis	6,2
Châtaignes cuites et refroidies	4,9
Lentilles cuites et refroidies	4,6
Haricots blancs cuits	4,2
Banane crue	4
Banane plantain cuite	3,5
Riz complet cuit et refroidi	3,5
Lentilles cuites	3,4
Flocons complets (avoine, blé, orge...)	3,3
Flocons de maïs	3,2
Pois cassés cuits et refroidis	3,2
Pomme de terre cuite à l'eau et refroidie	3,2
Haricots rouges cuits et refroidis	2,9
Haricots pinto cuits et refroidis	2,8
Orge perlée cuite et refroidie	2,8
Pois chiches cuits et refroidis	2,8
Pois chiches cuits	2,6

Pois cassés cuits	2,6
Haricots noirs cuits et refroidis	2,5
Haricots mungo cuits et refroidis	2,4
Orge perlée cuite	2,4
Pâtes complètes au blé cuites et refroidies	2,3
Sarrasin cuit et refroidi	2,1
Haricots rouges cuits	2
Millet cuit et refroidi	2
Haricots pinto cuits	1,9
Soupe de pois	1,9
Sarrasin cuit	1,8
Haricots noirs cuits	1,7
Millet cuit	1,7
Riz complet cuit	1,7
Haricots mungo cuits	1,6
Pâtes complètes au blé cuites	1,4
Pomme de terre cuite à l'eau	1,3
Pain complet à l'avoine	1,2
Pain complet	1
Son (avoine, blé...)	1
Polenta cuite et refroidie	0,9
Banane cuite	0,8
Polenta cuite	0,8

L'introduction des amidons résistants dans le régime alimentaire du patient à de nombreux effets positifs comme l'augmentation de la diversité bactérienne du microbiote intestinal, ainsi que le rétablissement du rapport entre Bacteroidetes et Firmicutes. Ils permettent également d'améliorer la sensibilité à l'insuline et donc de diminuer la quantité d'adipocytes et donc le poids. Ils réduisent aussi l'inflammation intestinale chronique et par conséquent améliorent l'étanchéité intestinale. De plus les bactéries qui métabolisent les amidons résistants synthétisent des métabolites qui permettent de protéger les cellules du côlon en évitant la formation de cellules cancéreuses.

❖ *Les fructanes*

Les fructanes sont des sucres lents et complexes composés de fructose et de saccharose. Il existe deux principales catégories : les fructo-oligosaccharides et l'inuline. L'inuline a un degré de polymérisation plus important que les fructo-oligosaccharides, et forme plus facilement un gel en milieu aqueux. En bouche ce gel forme un réseau tridimensionnel de fines particules insolubles qui donne la sensation d'onctuosité de la graisse. On le retrouve dans des légumes, les tubercules, les racines, les fruits, les céréales complètes (tableau 8).

Tableau 8 : Teneur en grammes de fructanes pour 100 g d'aliments (81)

Aliments	Teneur en grammes de fructanes pour 100 g d'aliments
Ail séché	28,2
Chicorée (racine)	16,2
Pissenlit vert cru	13,5
Ail cru	13
Topinambour	12,2
Pissenlit vert cuit	9,1
Poireau	6,5
Oignon cru	4,3
Salsifis cuit	3,8
Oignon cuit	3
Son de blé	2,5
Blé cuit	2,4
Artichaut cuit	1,7
Asperge cuite	1,7
Banane séchée	1,4
Seigle cuit	0,7
Banane crue	0,5
Pain de seigle	0,5
Betterave rouge	0,4
Pêche blanche	0,4
Chou de Bruxelles	0,3
Courgette	0,3
Kaki	0,3
Pastèque	0,3
Melon	0,2
Nectarine	0,2
Orge cuite	0,2
Pamplemousse	0,2

Les fructanes sont digérés par différentes bactéries et notamment les bifidobactéries. Leur introduction dans l'alimentation augmente donc la quantité de bifidobactéries intestinales. Cette augmentation entraîne une amélioration de la tolérance au sucre et une sensibilité à l'insuline ce qui permet de protéger contre le risque de diabète gras. Le métabolisme de dégradation des fructanes entraîne la production de butyrate ce qui favorise le contrôle de l'appétit. Les fructanes permettent également d'améliorer l'étanchéité de la paroi intestinale ce qui permet de réduire l'inflammation intestinale chronique. De plus l'inuline renforce l'immunité du colon et donc prévient le cancer colorectal.

La fermentation du fructane entraîne la production par les cellules L endocrines de l'intestin certaines hormones comme le glucagon like peptide 1

(incrétine) qui permet de réguler l'appétit et de favoriser la sécrétion de l'insuline par le pancréas (82).

On observe également une diminution de LPS circulant et des cytokines inflammatoires (82).

❖ *Le bêta-glucane*

C'est un sucre lent complexe possédant une longue chaîne de glucoses reliés entre eux par des maillons bêta. Ils se trouvent principalement dans les parois cellulaires des céréales (tableau 9).

Tableau 9 : Teneur en grammes de bêta-glucane pour 100g d'aliments (81)

Aliments	Teneur en grammes de bêta-glucane pour 100 g d'aliments
Orge bêta complète	15
Seigle complet	6
Orge complète	5,2
Avoine complet	5,1
Son d'avoine	5
Flocons d'avoine complets	3,5
Sorgho complet	3,5

Leur consommation permet l'augmentation des lactobacilles aux dépens des bactéries pathogènes, ainsi qu'une augmentation de la production du butyrate. On observe également une diminution de l'absorption du cholestérol ainsi que sa fabrication hépatique.

La réglementation permet d'annoter sur un aliment à base d'avoine qui contient au moins 1g de bêta-glucane par portion l'allégation « les produits à base d'avoine contribuent au maintien d'un taux normal de cholestérol sanguin ». Cependant il faut consommer 3 g de bêta glucane par jour pour bénéficier de cet effet.

L'introduction de bêta-glucane dans le régime alimentaire permet aussi de ralentir le pic glycémique après la prise d'un repas. Une explication avancée est sa gélification dans l'intestin ce qui ralentit la digestion du bol alimentaire. Pour obtenir cet effet santé il faut cependant consommer au moins 4 g de bêta-glucane pour chaque 30 g de glucides présents dans l'alimentation et que l'aliment soit consommé au sein d'un repas.

On observe également une réduction de l'appétit avec une augmentation de la satiété qui se prolonge sur le repas suivant.

❖ *Les fibres*

Elles sont les parties comestibles non digérées des végétaux. Les fibres arrivent intactes dans le gros intestin et le colon. Il s'agit des sucres lents complexes, on retrouve l'amidon résistant, la cellulose, les gommes, les pectines, les fructanes, les galacto-oligosaccharides, le bêta-glucane, la lignine.

Les fibres peuvent être solubles ou insolubles. Lorsqu'elles sont dites solubles, elles se dissolvent dans l'eau, contrairement aux fibres insolubles.

Les fibres se trouvent dans les légumes, les légumineuses, les fruits, les céréales complètes, les fruits séchés, les fruits à coque, les légumes à tubercule (tableau 10).

Tableau 10 : Teneur en grammes de fibres pour 100 g d'aliments (81)

Aliments	Teneur en grammes de fibres pour 100 g d'aliments
Coriandre graine	41,90
Thym sec	27,80
Poivre noir moulu	26,50
Gingembre moulu	14,10
Farine de châtaigne	12,60
Amande (avec peau)	12,60
Figue séchée	11,40
Cacahuète, grillé, salée	11,40
Farine de blé tendre T150	11,00
Pois cassés cuits	10,60
Farine de seigle T130	10,60
Cumin graine	10,50
Fruit de la passion	10,40
Biscotte complète ou riche en fibres	9,20
Flocons (avoine, orge) complets	8,82
Noisette	8,20
Noix du Brésil	8,10
Datte séchée	8,00
Cassis	7,80
Pain grillé suédois au blé complet	7,51
Groseille	7,40
Haricot rouge cuit	7,34
Pain de mie complet	7,23
Menthe fraîche	6,80
Framboise fraîche	6,70
Mure de ronce	6,60
Farine de blé tendre T110	6,35

Haricot blanc cuit	6,30
Petit pois cuit	6,00
Pain de seigle et froment	5,93
Pruneau	5,83
Châtaigne grillée	5,80
Abricot séché	5,70
Noix cerneaux	5,70
Pain complet ou intégral (Farine T150)	5,60
Pain, baguette ou boule aux céréales et graines, artisanal	5,57
Avocat frais, pulpe	5,18
Artichaut cuit	5,05
Pois chiches cuits	4,80
Farine de blé tendre T80	4,60
Fève cuite	4,40
Lentille cuite	4,20
Farine de sarrasin	4,20
Kaki frais, pulpe	4,00
Riz rouge cuit	4,00
Farine de blé tendre T55	3,90
Biscotte classique	3,89
Pâtes alimentaires au blé complet, cuites	3,60
Mais en épis cuit	3,56
Pain, baguette ou boule de campagne	3,37
Coing frais	3,23
Céleri rave cru	3,20
Poireau cuit	3,20
Riz sauvage cuit	3,10
Epinard cuit	3,07
Haricot vert cuit	3,07
Raisin sec	3,07
Poire fraîche, pulpe et peau	3,03
Pain, baguette courante	3,02
Patate douce cuite	2,90
Pêche fraîche, pulpe et peau	2,85
Topinambour cuit	2,85
Céleri rave cuit	2,60
Aubergine cuite	2,50
Chou vert cuit	2,40
Betterave rouge cuite	2,30
Figue fraîche	2,30
Pâtes alimentaires cuites	2,28
Brocoli cuit	2,23
Pomme de terre de conservation, cuite à l'eau, sans peau	2,21
Carotte crue	2,17
Riz complet, cuit	2,16
Pomme de terre primeur cuite à l'eau sans peau	2,13
Nectarine	2,12
Bettes cuites	2,10

Carotte cuite	2,00
Chou-fleur cuit	2,00
Fenouil cuit à l'eau	2,00
Pomme fraîche, pulpe et peau	1,95
Orange fraîche, pulpe	1,82
Pomme de terre cuite vapeur avec peau	1,80
Asperge cuite	1,70
Ratatouille niçoise	1,70
Potiron cuit	1,60
Ananas frais, pulpe	1,52
Tomate crue	1,41
Pomme de terre purée avec lait et beurre	1,40
Poivron vert, rouge et jaune	1,20

Les effets des fibres dépendent en partie de la diversité du microbiote intestinal, en effet toutes les bactéries intestinales ne sont pas capables de les métaboliser. Les fibres permettent d'améliorer le transit notamment en augmentant le volume des selles en retenant l'eau ou en augmentant la motricité du colon. Elles permettent également de prévenir le risque de diverticulose, de prévenir les maladies cardiovasculaires. Elles diminuent aussi les risques de diabète gras par diminution de la vitesse de digestion des aliments notamment du sucre et des graisses, et le risque de cancer colorectal.

La réglementation impose l'allégation « source de fibres » si l'aliment contient au moins 3 g de fibres pour 100 g ou 1,5 g de fibres pour 100 kcal. L'allégation « riche en fibres » est annotée sur les aliments contenant au moins 6 g de fibres pour 100 g ou 3 g de fibres pour 100 kcal.

❖ *Les polyphénols*

Les polyphénols sont nombreux et chacun possède sur la santé des effets particuliers, il est donc important de varier leur consommation. Il existe par exemple les flavonoïdes (pigments végétaux jaunes-orangés), les anthocyanes (couleur rouge violet), les tannins.

On les trouve dans les fruits, les fruits secs, les épices, les fruits à coque, les aromates, les légumes, les légumineuses, les céréales complètes, les boissons, le chocolat noir, le cacao (tableau 11).

Tableau 11 : Teneur en milligrammes de polyphénols pour 100 grammes d'aliments (81)

Aliments	Teneur en milligrammes de polyphénols pour 100 grammes d'aliments
Cacao	6729
Carvi	2913
Curcuma	2117
Muscade (épice)	1905
Chocolat noir	1860
Noix	1576
Pistache	1420
Pruneau	1195
Thym frais	1173
Romarin frais	1082
Curry	1075
Poivre noir	1000
Datte séchée	988
Figue séchée	960
Origan frais	935
Cassis	821
Noisette	687
Mûre	569
Myrtille	525
Groseille	448
Prune	410
Lentilles cuites	360
Coriandre (épice)	357
Pois d'Angole cuite	321
Fraise	289
Amande	287
Pêche entière	279
Café	267
Aubergine cuite	254
Basilic frais	232
Grenade (jus)	229
Epinards crus	220
Confiture de framboises	219
Brocoli cuit	217
Vin rouge	215
Pomme entière	202
Poivron rouge cuit	200
Chou de Bruxelles cuit	197
Mandarine	192
Raisin noir	185
Epinards cuits	182
Kiwi	180
Poivron vert cuit	176

Cerise	173
Betterave rouge	164
Pomelo	163
Coriandre fraîche	159
Banane	155
Pain complet	154
Avocat	152
Ananas	148
Framboise	148
Mangue	145
Roquette	136
Abricot	133
Poivron jaune cuit	131
Pomme pelée	131
Poire pelée	126
Raisin vert	122
Oignon blanc cru	114
Poire entière	108
Pêche pelée	107
Echalote crue	104
Thé noir	104
Chou-fleur cuit	102
Pois chiche cuit	92
Persil frais	89
Navet jaune cuit	88
Ail frais	87
Chou rouge cuit	81
Ciboulette fraîche	81
Carotte cuite	79
Fruit de la passion	72
Laitue crue	66
Navet blanc cuit	62
Thé vert	62
Citron	60
Oignon blanc cuit	57
Huile d'olive extra vierge	55
Nectarine entière	55
Pastèque	51
Jus d'orange 100%	49
Tomate cuite	48
Nectarine pelée	47
Radis	44
Carotte crue	40
Cumin	38
Flageolet cuit	36
Pomme de terre cuite	35
Tomate crue	35

Asperge cuite	33
Infusion menthe poivrée	31
Litchi	29
Infusion camomille	23
Infusion tilleul	23
Concombre	21
Huile de colza	18
Poireau cuit	17
Infusion verveine	8

Les polyphénols peuvent diversifier et rétablir le microbiote intestinal. Par exemple les polyphénols des pommes, cassis, raisin rouge, cacao augmentent les bifidobactéries. La consommation de canneberge augmente la quantité d'Akkermansia.

Les polyphénols permettent de réduire l'inflammation chronique intestinale en restant au niveau de la paroi intestinale, et en luttant contre la perméabilité intestinale. (81). Leur consommation permet également de prévenir des infections chroniques, des risques cardiovasculaires, du risque d'inulino-résistance.

❖ *Les quantités*

S'il est important de consommer des prébiotiques en quantité suffisante, il est néfaste d'en consommer trop. Il est recommandé de consommer 7 à 12 grammes par jour d'amidons résistants et de fructanes, 3 à 4 grammes par jour de béta-glucane, 25 grammes pour jour de fibres, et 1,3 à 2,5 grammes par jour de polyphénols en diversifiant au maximum les sources. En effet consommer trop de prébiotiques peut favoriser le développement des bactéries intestinales pathogènes.

Le fait de cuire un aliment puis de le laisser refroidir augmente sa quantité d'amidon résistant, comme on peut le voir sur le tableau 7. En effet le fait de cuire les aliments fait gonfler et éclater les granules d'amidons ce qui forme une pâte c'est la gélatinisation. Ce processus permet de rendre l'amidon plus digeste. Il est plus rapidement et facilement assimilé et par conséquent la glycémie est plus élevée après le repas. Quand l'aliment refroidit, la pâte s'épaissit c'est la rétrogradation. Il se forme une enveloppe de protection autour des granules d'amidons ce qu'il le rend moins digeste et donc fait monter la glycémie moins rapidement. Il devient un aliment de choix pour les bactéries du microbiote intestinal.

Les amidons résistants et les fructanes ont le même effet santé : ils augmentent la synthèse des acides gras (butyrate, acétate, propionate) par les bactéries intestinales. Alors que le béta-glucane a trois allégations santé : réduire la glycémie, le cholestérol, prévenir le transit ralenti.

Il faut déconseiller au patient d'avoir un changement trop brutal dans son alimentation. Dans un premier temps il faut qu'il pèse ses aliments sur quelques journées pour avoir une idée assez réaliste de la quantité de prébiotiques qu'il consomme. Ensuite il faut lui conseiller d'augmenter progressivement les quantités pour éviter d'avoir des troubles digestifs comme par exemple des gaz et des ballonnements produits par les métabolismes des prébiotiques par les bactéries intestinales (fermentation). Cette augmentation progressive est la phase d'adaptation, elle peut prendre entre 3 mois et 1 an en fonction de l'alimentation de départ de la personne. Il faut ajouter progressivement des aliments prébiotiques en commençant par un repas puis un autre... Si des signes digestifs arrivent, il faut alors diminuer la quantité d'aliments prébiotiques introduite pendant quelques jours puis la ré-augmenter progressivement.

Pour limiter ces désagréments, on peut conseiller également aux patients de bien préparer les légumineuses et les céréales complètes par trempage et de respecter le bon temps de cuisson (81, 83).

4) Les Probiotiques

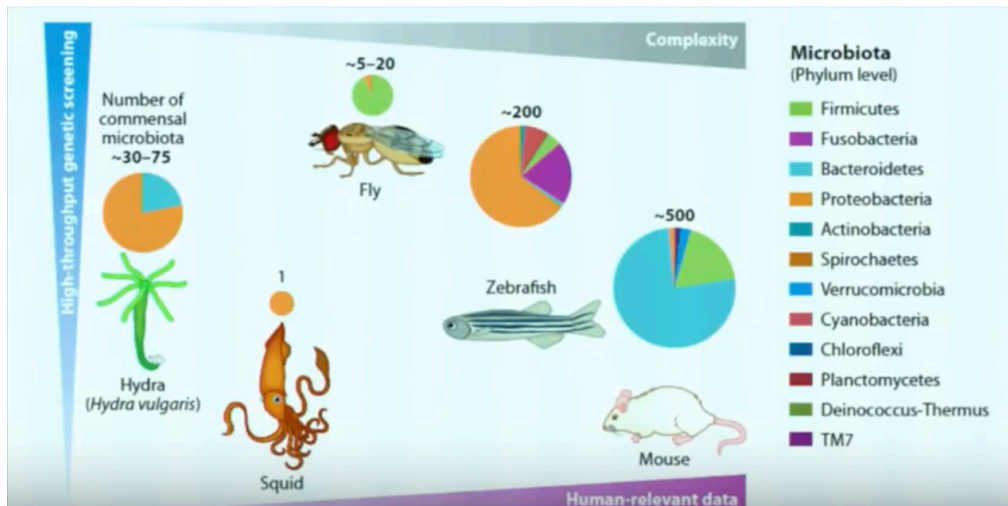
En association à une alimentation prébiotique, on peut proposer aux patients des probiotiques (« pro » = pour et « biotique » = vie). Selon l'OMS, le probiotique désigne un microorganisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique pour la santé (84).

Il existe aujourd'hui de nombreux laboratoires pharmaceutiques qui proposent de nombreux produits composés de probiotiques, c'est le cas par exemple de Lactibiane® (Pileje), Ergyphilus® (Nutergia), µB® (Well and Well), Probiolog® (Mayoly Pindler). On trouve à l'intérieur de ces compléments alimentaires de nombreuses souches bactériennes.

Les probiotiques doivent être sans danger et bénéfiques pour la santé. Ils doivent résister à l'acidité gastrique et aux acides biliaires pour arriver au niveau du colon là où le microbiote intestinal est le plus abondant (85). Ils doivent pouvoir former une couche protectrice en se fixant à la paroi intestinale et en colonisant temporairement le microbiote intestinal, afin de pouvoir remplacer les micro-organismes indésirables.

Au niveau réglementaire, les souches probiotiques sont identifiées par des caractères alphanumériques comme par exemple GG pour *Lactobacillus rhamnosus*.

Il est important de pouvoir déterminer le bénéfice d'une souche pour la santé de l'Homme afin de pouvoir l'utiliser au mieux comme probiotique. Pour étudier l'effet d'une souche en particulier, les chercheurs utilisent des modèles animaux comme les souris ou encore la drosophile. L'avantage de ces modèles est un microbiote plus petit, la drosophile possède par exemple seulement une vingtaine d'espèces microbiennes différentes, comme on peut le voir sur la figure 32.



Cependant il semblerait que les mécanismes des probiotiques soient partagés entre plusieurs souches, espèces ou genres. Sur le tableau 12 on peut voir les principaux mécanismes d'action des probiotiques.

Probiotiques	
Effets immunologiques positifs	<ul style="list-style-type: none"> • Activation des macrophages locaux pour augmenter la présentation des antigènes aux lymphocytes B et augmenter la production d'immunoglobulines sécrétées (IgA) à la fois sur un plan local et systémique • Modulation du profil des cytokines • Induction d'une tolérance aux antigènes alimentaires
Effets non immunologiques positifs	<ul style="list-style-type: none"> • Digestion de la nourriture et compétition avec les pathogènes pour les nutriments • Modification du pH local de manière à créer un environnement défavorable aux pathogènes • Production de bactériocines pour inhiber les pathogènes • Eliminer les radicaux superoxydes • Stimulation de la production de mucus par l'épithélium • Amélioration de la fonction de la barrière intestinale • Compétition pour l'adhésion avec les pathogènes • Modification des toxines dérivées des pathogènes
Prébiotiques	
	<ul style="list-style-type: none"> • Effets métaboliques: production d'acides gras à chaîne courte, absorption de ions (Ca, Fe, Mg) • Renforcement de l'immunité de l'hôte (production d'IgA, modulation des cytokines, etc.)

Tableau 12 : Mécanismes des interactions probiotiques et prébiotiques/hôte

Les probiotiques ne sont pas des médicaments, ils sont plutôt considérés comme des aliments ou des compléments alimentaires. Ils ne répondent donc pas aux normes pharmaceutiques et leur qualité dépend du fabricant.

Ce qui est important c'est le maintien de la viabilité des micro-organismes qui le composent, ainsi qu'une bonne nomenclature du produit. La dose de probiotiques nécessaire pour avoir un effet santé dépend de la souche mais aussi du produit. En effet la conservation du produit peut influencer sur la quantité de probiotique lors de la prise.

Aujourd'hui la grande majorité des probiotiques fabriqués provient soit d'aliments fermentés soit de microbiote intestinal de porteur sain. Ce sont des organismes vivants qui peuvent être potentiellement pathogènes. Chez une population saine le risque est toutefois très faible voire quasiment nul. Cependant chez les personnes immuno-déprimées, la prudence est de rigueur.

Les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* sont les souches les plus utilisées comme probiotiques (tableau 13). On trouve aussi la levure *Saccharomyces boulardii* et quelques souches de *E. coli* (87).

Souche probiotique	Effets cliniques sur l'Homme
<i>Lactobacillus GG ATCC 53103</i>	Adhésion aux cellules intestinales humaines, réduction de l'activité des enzymes fécales, prévention des diarrhées associées aux antibiotiques, prévention et traitement des diarrhées à rotavirus et autres diarrhées, modulation de la réponse immunitaire
<i>Lactobacillus johnsonii Lj-1 (LA-1)</i>	Prévention de la diarrhée du voyageur, modulation de la flore intestinale, réduction des symptômes de l'intolérance au lactose, traitement de la constipation, amélioration de l'immunité, adjuvant dans le traitement de <i>Helicobacter pylori</i>
<i>Bifidobacterium lactis (bifidum) Bb-12</i>	Prévention de la diarrhée du voyageur, traitement des diarrhées virales (rotavirus), modulation de la flore intestinale, traitement de la constipation, modulation de la réponse immunitaire.
<i>Lactobacillus reuteri ATCC 55730</i>	Colonisation du tractus intestinal, réduction de la durée des diarrhées aux rotavirus, traitement des diarrhées virales
<i>Lactobacillus casei Shirota</i>	Modulation de la flore intestinale, réduction de l'activité des enzymes fécales, effets positifs sur le cancer superficiel.
<i>Lactobacillus plantarum DSM 9843</i>	Adhésion aux cellules intestinales humaines, modulation de la flore intestinale
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Prévention et traitement des diarrhées associées aux antibiotiques (ex. <i>Clostridium difficile colitis</i>)

Tableau 13 : Effets cliniques des souches probiotiques sur l'Homme (87)

Aujourd'hui certaines souches de probiotiques ont montré leur efficacité (88) :

- *Saccharomyces cerevisiae* var *boulardii* et *Lactobacillus* spp pour la diarrhée associée à la prise d'antibiotique
- *L. acidophilus*, *L. bulgarius*, *B. bifidum* et *S. thermophilus* pour les diarrhées des voyageurs
- *L. GG*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum*, *S. thermophilus* et *S. cerevisiae* var *boulardii* pour les troubles fonctionnels intestinaux

Dans l'alimentation on peut aussi trouver des aliments probiotiques. En effet les aliments fermentés contiennent des micro-organismes bénéfiques pour la santé. C'est le cas par exemple du kéfir, de la choucroute, des fromages fermentés, du tempeh, des yaourts. Selon la réglementation, on ne peut appeler un produit laitier « yaourt » que s'il estensemencé seulement par des bactéries lactiques *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*, et en contient au moins 10 millions par grammes.

5) La transplantation fécale

On vient de voir que lorsque le microbiote est appauvri, notamment par une mauvaise alimentation occidentale, il est possible d'augmenter sa diversité par la consommation de prébiotiques et/ou de probiotiques. Cependant dans certains cas cela ne suffit pas. En effet on a vu que l'appauvrissement du microbiote intestinal intervient assez rapidement après un changement alimentaire riche en sucre et graisse. Cet appauvrissement peut être réversible après la mise en place d'une alimentation équilibrée, cependant le microbiote intestinal peut garder une cicatrice qui peut être transmise à la descendance.

Il existe des méthodes plus radicales pour changer un microbiote intestinal : le transfert de microbiote fécal. Elle est aussi appelée transplantation fécale ou bactériothérapie fécale ou transfert de flore (89). A partir des selles d'un donneur sain, on fait une préparation diluée qui est administrée au patient atteint d'une dysbiose.

C'est une pratique ancestrale utilisée en chine dès le IVème siècle (89). Depuis quelques décennies les chercheurs se penchent sur la transplantation fécale notamment dans le cadre du traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile*. En effet en 2013 une équipe néerlandaise a démontré la plus grande efficacité de la transplantation fécale par rapport au traitement antibiotique. Cette technique apparaît dans de nombreuses recommandations internationales grâce à son niveau de preuve clinique élevé.

Dans le cadre du traitement d'autres pathologies faisant intervenir une dysbiose, comme le diabète, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'utilisation de la transplantation fécale reste en cours d'étude (90).

Au niveau réglementaire, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé considère que la transplantation fécale peut être utilisée dans le cadre

législatif et réglementaire applicable aux préparations magistrales et hospitalières (L. 5121-1 CSP), ou des médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique (L. 5121-1-1 CSP). L'Homme est considéré comme le bioréacteur qui permet la production du substrat fécal d'intérêt thérapeutique, dans ce cadre le microbiote intestinal est vu comme un médicament biologique.

Cependant ce n'est pas le cas dans certains pays de l'union européenne comme le Royaume-Uni, le Danemark et les Pays Bas. En effet certains médecins considèrent le microbiote intestinal comme un organe humain et donc par conséquent il dépendrait de la réglementation des greffes.

L'agence Européenne n'a pas de position pour le moment sur la question.

Le donneur sain est de préférence un membre de la famille. En effet le taux de succès à partir d'un conjoint est de 93,3%, il est supérieur à celui d'un donneur anonyme. Cependant dans le cadre de la réglementation sur le don (articles 16 et suivants du code civil L. 1211-5 du CSP pour les éléments et produits du corps humain et L. 1221-7 du CSP pour le sang), le don de selles doit rester anonyme. De plus il n'y a pas d'argument en faveur d'un donneur unique à l'heure actuelle (88).

Le donneur est soumis à un interrogatoire précis et à des tests biologiques de dépistage. Cependant à cause du manque de recul rien ne garantit que la transplantation fécale ne puisse pas transmettre de maladie connue ou non.

Il est préférable de faire le don de selle dans l'établissement qui réalise la préparation afin de limiter au maximum la durée de préparation. Il faut maximum 24h entre le recueil des selles et la transplantation fécale.

Les selles après le recueil sont diluées en une bouillie liquide avec le moins d'air possible, puis filtrée et conditionnée soit dans une seringue soit dans une poche en fonction du mode d'administration. La préparation doit être conservé entre +2°C et +8°C.

Le receveur suit une préparation avec un régime alimentaire et notamment un jeûne de 6h. La quantité administrée n'est pas encore fixée. Cependant il est admis qu'il faut une quantité plus importante si la voie rectale est choisie.

Les effets indésirables observés pour le moment sont dus à la manipulation en elle-même : risque de perforation et donc d'hémorragie, risque de vomissement si un volume trop important est administré rapidement.

Il a été aussi observé dans plusieurs études que le transfert du microbiote d'une souris obèse à une souris axénique entraînait la prise de poids chez cette dernière en moins de 15 jours (89). Le microbiote intestinal a entraîné des modifications métaboliques chez la souris qui a été transplantée, notamment en augmentant sa capacité à extraire l'énergie des aliments, et en augmentant sa capacité de stockage (modulation du génome de la souris transplantée).

Chez l'Homme une expérimentation a été faite dans le cadre du traitement du diabète de type 2 par Anne Vrieze et al. (???) L'étude était constituée de 18 patients dont un groupe a reçu une allogreffe à partir d'un donneur sain et l'autre groupe une autogreffe. Aucune amélioration n'a été observée pour le groupe de l'autogreffe. Pour le groupe de l'allogreffe au bout de 6 semaines, seulement une légère mais significative

amélioration de la sensibilité à l'insuline a été observée. Cependant cette amélioration n'a pas duré dans le temps (91). La transplantation fécale dans le cadre du traitement du diabète de type n'est donc pas encore d'actualité mais sur la bonne voie et nécessite quelques ajustements.

Une question se pose quant à la balance bénéfice risque. En effet le pronostic vital dans le cadre d'une infection à *Clostridium difficile* est engagé, ainsi la décision de faire une transplantation fécale, bien qu'on n'ait pas de recul, reste à l'heure actuelle en faveur du bénéfice. Ce qui n'est pas le cas pour le diabète de type 2 qui n'engage pas à court terme le pronostic vital.

6) Alternative en étude

Actuellement le CNRS travaille sur une alternative à l'utilisation de probiotiques et de transplantation fécale dans le cadre d'un traitement d'une dysbiose. C'est un projet de prématuration qui est en cours d'étude sur les souris et qui très rapidement pourrait être testé sur les Hommes.

Cette alternative étudiée est appelée un « réacteur » (figure 33). C'est un dispositif constitué de différentes parties considérée comme des habitats pour les bactéries, regroupées en forme de tube avec des compartiments (86).

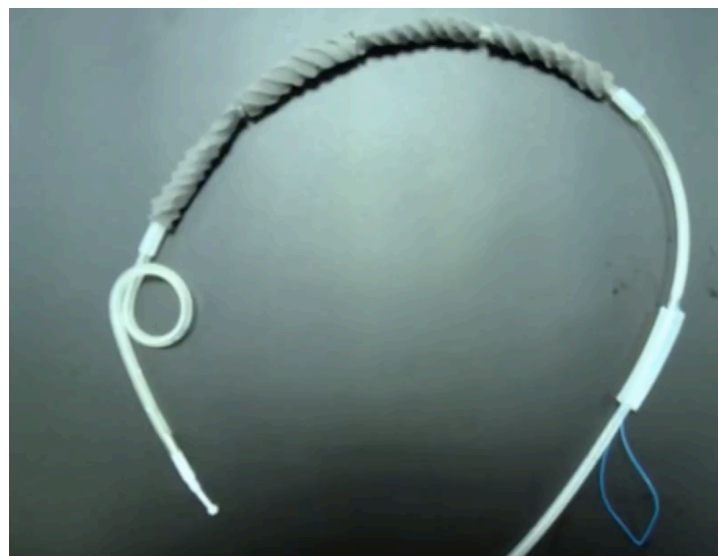


Figure 33 : Photo d'un réacteur (86)

Le réacteur est installé dans l'intestin via une endoscopie. Au préalable, on a implanté dans les différents habitats la ou les bactéries en fonction de la dysbiose à traiter. Ainsi ces nouvelles bactéries intégrées au microbiote intestinal, peuvent comme

toutes les autres intervenir. Elles peuvent notamment consommer les nutriments aux dépens des autres ce qui permet une régulation de la population du microbiote intestinal. Ces nouvelles bactéries implantées peuvent également jouer sur les propriétés physico-chimiques et notamment le pH en le rendant plus acide et donc en favorisant ou défavorisant certaines bactéries intestinales déjà présentes.

Le réacteur permet donc de jouer sur le phénomène de compétition des bactéries intestinales entre elles, en exerçant une pression de sélection.

Une hypothèse également en cours d'étude est l'utilisation de bactéries génétiquement modifiées, qui auraient la capacité de produire certains facteurs comme par exemple des facteurs de satiété.

L'évolution possible de ce réacteur serait la possibilité d'introduire des segments par voie orale, qui se fixeraient au réacteur, alors que d'autres segments auraient la possibilité de se détacher et d'être éliminés dans les selles.

Conclusion

Dans cette thèse nous avons mis en évidence la relation très étroite qui existe entre le microbiote intestinal et le régime alimentaire de son hôte. En effet les bactéries intestinales puisent leur énergie à travers les aliments qui arrivent intacts dans leur environnement et en échange, elles interviennent dans de nombreux processus qui permettent à l'hôte d'être en bonne santé (système immunitaire, production de vitamines, extraction d'énergie, barrière protectrice...).

Cette symbiose existe depuis l'apparition de l'Homme sur Terre, or les bactéries n'ont pas changé contrairement au régime alimentaire de l'Homme. Comme on a pu le démontrer l'impact de l'alimentation chez l'Homme est très importante jusqu'à jouer un rôle de sélection naturelle. Suite à cette thèse on peut se demander à quel point l'alimentation joue un rôle de sélection au niveau du microbiote intestinal, ceci pouvant avoir pour conséquence une dysbiose et une santé en déclin. Les recherches sont en cours et chaque jour le microbiote intestinal révèle de nouveaux secrets. Sa modulation rapide suite à une modification du régime alimentaire a été démontrée ainsi que sa résilience mais la maîtrise de ces deux phénomènes reste encore à explorer.

Le rôle du pharmacien d'officine est important face à l'impact du Western Diet sur le microbiote intestinal. En effet il peut proposer des solutions médicamenteuses avec les probiotiques, mais il peut également conseiller et accompagner son patient dans une alimentation santé riche en prébiotiques pour tendre vers une normobiose intestinale. Peu importe le choix du pré ou probiotique proposé, il est important de conseiller au patient d'entreprendre ce changement sur du long terme pour maintenir une normobiose.

De nombreux projets sont en cours d'étude pour modifier la composition du microbiote intestinal, comme la transplantation fécale, l'utilisation de réacteur, ou encore l'utilisation de « pilule caméra » pour mieux étudier le microbiote intestinal.

Le pharmacien officinal doit jouer son rôle d'acteur de santé et rester à l'affût des découvertes sur le microbiote intestinal afin de préserver le fragile équilibre qui réside entre le régime alimentaire et le microbiote intestinal de plus en plus menacé par la mondialisation du Western Diet.

Table des Figures

Figure 1 : Les différentes étapes du séquençage d'un génome bactérien (11).....	11
Figure 2 : Stratégie globale : L'ensemble des ADNs présents dans un échantillon de microbiote sont séquencés (14).....	12
Figure 3 : Stratégie ciblée : seuls les acides nucléiques du gène cible sont séquencés : l'ARN 16S (14).....	12
Figure 4 : Appareil digestif de l'Homme (19).....	14
Figure 5 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain (20).....	15
Figure 6 : Dynamique génomique d'une communauté bactérienne (23).....	18
Figure 7 : Évolution des 5 principaux groupes bactériens du microbiote intestinal des nouveau-nés prématurés durant les 8 premières semaines de vie (21).....	20
Figure 8 : Évolution des principales familles du microbiote intestinal dans la petite enfance (24).....	20
Figure 9 : Évolution des principaux phyla du microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte (24).....	21
Figure 10 : Interaction antigénique sur la muqueuse intestinale et homéostasie du chorion sous-muqueux : le rôle déterminant des bactéries sur l'orientation de l'immunité (32).....	25
Figure 11 : Digestion des sucres complexes par le microbiote intestinal (35).....	28
Figure 12 : Chaîne trophique de dégradation et de fermentation des polysides dans le côlon humain (36).....	29
Figure 13 : Les principales étapes de la préhistoire (52).....	36
Figure 14 : Composition du panier alimentaire en 1960, 1990 et 2014 (57).....	38
Figure 15 : Classification simplifiée des glucides ou hydrate de carbone (59).....	41
Figure 16 : Graphique représentant le taux de sucre sanguin en fonction du temps suite à une prise alimentaire d'aliment à IG différent (60).....	42

Figure 17 : La pyramide alimentaire (63).....	45
Figure 18 : Représentation assiette équilibrée (63).....	45
Figure 19 : Pourcentage de bactéries intestinales retrouvées dans les selles de souris de différentes générations (a : test, b : témoin) (66).....	48
Figure 20 : Schéma de description de l'expérience (66).....	49
Figure 21 : Diversité du microbiote intestinal des souris de différentes générations (a : test ; b : témoin) (66).....	50
Figure 22 : Observation de la composition des bactéries intestinales après réintroduction des fibres alimentaires (66).....	51
Figure 23 : Consommation du sucre en Angleterre de 1815 à 1970 (69).....	53
Figure 24 : Consommation des sucres raffinés aux États-Unis de 1970 à 2000 (69).....	53
Figure 25 : Consommation calorifique journalière des américains entre 1970 et 2010.....	58
Figure 26 : Consommation des lipides ajoutés aux États-Unis de 1909 à 2009.....	58
Figure 27 : Évolution de la consommation des jus de fruits, des sodas et du lait chez les adultes américains (74).....	59
Figure 28 : Lieu de consommation des américains de 1889 à 2009 (73).....	59
Figure 29 : Consommation de sucre entre 1700 et 2000 aux États-Unis et évolution de la prévalence de l'obésité (73).....	60
Figure 30 : Les complications médicales liées à l'obésité (75).....	61
Figure 31 : Questionnaire de vulnérabilité digestive.....	67
Figure 32 : Composition du microbiote intestinal de différentes espèces animales (86).....	79
Figure 33 : Photo d'un réacteur (86).....	83

Table des tableaux

Tableau 1 : tableau récapitulatif des différentes familles de bactéries retrouvées dans le microbiote intestinal chez l'Homme, et leur classification (21).....	17
Tableau 2 : Composition du repas moyen de l'Homo Sapiens du paléolithique supérieur (46).....	35
Tableau 3 : Principaux acides gras (35).....	40
Tableau 4 : Indices glycémiques des aliments (61).....	43
Tableau 5 : Potentiel acido-basique des aliments ingérés (68).....	56
Tableau 6 : Les dix principales causes de mort en 1900 et 2000 (75).....	61
Tableau 7 : Teneur en gramme d'amidons résistants pour 100 g d'aliments (81).....	68
Tableau 8 : Teneur en grammes de fructanes pour 100 g d'aliments (81).....	70
Tableau 9 : Teneur en grammes de béta-glucane pour 100g d'aliments (81)	71
Tableau 10 : Teneur en grammes de fibres pour 100 g d'aliments (81)	72
Tableau 11 : Teneur en milligrammes de polyphénols pour 100 grammes d'aliments (81).....	75
Tableau 12 : Mécanismes des interactions probiotiques et prébiotiques/hôte	79
Tableau 13 : Effets cliniques des souches probiotiques sur l'Homme (87)	80

Bibliographie

- 1 - <http://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
- 2 - <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
- 3 – O. Goulet.
La flore intestinale : un monde vivant à préserver.
2009. Journal de pédiatrie et de puériculture. 22, 102-106.
- 4 – Déclaration de l’OMS sur les taux de césarienne.
2014.
- 5 – Florence Campeotto, Anne-Judith Waligora-Dupriet, et al.
Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né.
2007. Gastroenterol Clin Biol. 31, 533 – 542.
- 6 – Camille Brehin.
Microbiote, colonisation intestinale, enfant.
2017. Médecine thérapeutique/pédiatrique. 20,3.
- 7 – Marie G Dominguez-Bello, Kassandra M DE Jesus-LLaboy, Nan Shen, et al.
Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer.
2016. Nature medicine. 10. 1038-4039.
- 8 – Martine Armand.
Un nouvel organe : notre microbiote.
54èmes journées nationales de diététique et nutrition.
- 9 – Joël Doré, Marie-Christine Multon, Jean-Michel Béhier et al.
Microbiote intestinal : qu’en attendre au plan physiologique et thérapeutique ?
2017. Thérapie. 72, 1-19.
- 10 – P. Lepage.
Le microbiome digestif humain : interactions avec l’hôte et dysfonctions.
2017. Revue des maladies Respiratoires.
- 11 – S. M. Diene, C. Bertelli, T. Pillonel, et al.
Génomique et métagénomique bactériennes : applications cliniques et importance médicale.
2014. Revue médicale suisse. 10, 2155-61.

- 12 - Bardut Frédéric, Joly Francisca.
Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose.
Hepato-gastro et oncologie digestive. 2010. 17-6.
- 13 – Professeur Dufourcq
Cours de pharmacie. Biologie moléculaire. 2012.
- 14 - <http://dridk.me/metagenomique.html>
- 15 – S. Dusko Ehrlich.
Métagénomique du microbiote intestinal : les applications potentielles.
2010. Gastroentérologie clinique et biologique. 34, 24-30.
- 16 - <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
- 17 - <http://www.inra.fr/Chercheurs-etudiants/Mecanismes-du-vivant/Toutes-les-actualites/Regards-d-expert-Y-a-t-il-un-cerveau-dans-notre-intestin>
- 18 – Gladys Ferrere
Rôle des cellules de Kupffer et du microbiote intestinal dans les hépatopathies métaboliques.
Hépatologie et Gastroentérologie. Université Paris-saclay. 2015.
- 19 - Professeur Henaff Morgana.
Cours de pharmacie. Physiologie digestive. 2012.
- 20 - Cherbuy C, Thomas M., Langella P.
Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge.
2013. Innovations agronomiques. 33, 37-46.
- 21 – Marie-Nathalie Kolopp-Sarda.
Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : histoire d'une symbiose.
2016. Revue francophone des laboratoires. 484.
- 22 – G. T. Macfarlane, S. Macfarlane.
Human colonic microbiota : ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria.
2016. Scandinavian journal of gastroenterology. 32, 1997.
- 23 – Anne Filleron, Estelle Jumas-Bilak.
Implantation du microbiote intestinal chez l'enfant : ontogenèse d'une niche écologie.
2015. Revue francophone des laboratoires. 469.
- 24 - La revue des microbiotes.
2015. N°3.

- 25 – S. Hazebrouck.
Allergies alimentaires : influence de l'allaitement et du microbiote intestinal.
2017. Revue française d'allergologie.
- 26 - Gary D. Wu, Jun Chen, Christian Hoffmann, Kyle Bittinger, et al.
Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes.
2011. Sciences. 334, 105-8.
- 27 - J. Doré, G. Corthier.
Le microbiote intestinal humain.
2010. Gastroentérologie clinique et biologique. 34, 7-16.
- 28 – C. Cherbuy, M. Thomas, P. Langella.
Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge.
2013. Innovations agronomiques. 33, 37-46.
- 29 – R. Martin, P. Langella, J.-M. Chatel.
Microbiote et vieillissement.
2018. Innovations agronomiques. 65, 55-66.
- 30 - P. Bourlioux.
Actualité du microbiote intestinal.
2014. Annales Pharmaceutiques Française. 72, 15-21.
- 31 - <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-theorie-hologenomique-13848/>
- 32 – C. Landman, E. Quévrain.
Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique.
2016. La revue de médecine interne. 37, 418-423.
- 33 - Clément Karine.
Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la nutrition ?
2015. Cahiers de nutrition et diététique. 50, 6S22-6S29.
- 34 – El Kaoutari Abdessamad, Armougom Fabrice, Raoult Didier, Henrissat Bernard.
Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides.
2014. Médecine/Sciences. 30, 259-65.
- 35 - Nutrition préventive et thérapeutique. Chapitre 1.
- 36 - Gérard Philippe, Bernalier-Donadille Annick.
Le microbiote : un monde polymorphe aux fonctions multiples. Les fonctions majeures du microbiote intestinal.
2007. Cahier nutrition Diététique. 42 hors-série 2.
- 37 – P. Mosoni.
Dégradation des fibres alimentaires par le microbiote colique de l'Homme.
2014. Innovations agronomiques. 36, 83-96.

- 38 - A. Bernalier-Donadille.
Activités métaboliques du microbiote intestinal humain.
2010. Gastroentérologie clinique et biologique. 34, 17-23.
- 39 - Harry J. Flint, Karen P. Scott, Sylvia H. Duncan, et al.
Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut.
2012. Gut microbes. 3(4), 289-306.
- 40 - Philippe Gérard.
Les relations entre microbiote intestinal et lipides.
2014. Cahiers de nutrition et de diététique. 49, 213-217.
- 41 - Philippe Gérard.
Microbiote intestinal et lipides.
2015. Lipid'Nutri. N°28
- 42 - Philippe-Gaston Besson
Je me sens mal, mais je ne sais pas pourquoi... !
2011. Éditions Jouvence.
- 43 - G. Corthier, J. Doré.
Une ère nouvelle dans le domaine des interactions entre le microbiote et la santé humaine.
2010. Gastroentérologie clinique et biologique. 34, 1-6.
- 44 - Laurence Godin.
Le mangeur en équilibre entre plaisir et contrôle. Les formes de la normativité dans l'alimentation contemporaine.
2010. Mémoire.
- 45 - Jean-Louis Flandrin, Massimo Montanari.
Histoire de l'alimentation.
1996. Fayard.
- 46 - Di Costanzo Jacques.
L'alimentation préhistorique : alimentation de demain ?
2001. Nutrition clinique métabolique. 15, 124-30.
- 47 - <https://www.hominides.com/html/dossiers/alimentation-prehistoire-nutrition-prehistorique.php>
- 48 - <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/les-regimes-sante/le-regime-prehistorique/ce-que-mangeaient-nos-ancetres>
- 49 - <https://www.hominides.com/html/actualites/alimentation-omnivore-790000-ans-1092.php>

- 50 – Stephanie L. Schnorr, Marco Candela, Simone Rampelli, et al.
Gut microbiome of Hadza hunter-gatherers.
2014. Nature. 5, 3654.
- 51 - Programme éducation nationale. Cours CE2.
2018.
- 52 - <https://www.hominides.com/html/prehistoire/prehistoire.php>
- 53 – Jacques Battin
Le feu Saint-Antoine ou ergotisme gangreneux et son iconographie médiévale.
2010. Histoire des sciences médicales. 44, 4.
- 54 – Jean vitaux
La mondialisation à table. Chapitre 7.
- 55 – <https://www.letemps.ch/societe/habitudes-alimentaires-travers-ages>
- 56 - <http://www.fao.org/docrep/x4400f/x4400f09.htm>
- 57 – Brigitte Larochette, Joan Sanchez-Gonzalez.
Cinquante ans de consommation alimentaire : une croissance modérée, mais de
profonds changements.
2015. Insee. 1568.
- 58 - Professeur Catherine Cheze.
Cours de pharmacie. Nutrition. 2016.
- 59 – <https://www.dictionnaire-medical.net/term/11671,1,xhtml>
- 60 - <http://www.monmenu.fr/s/Les-aliments-et-leur-index-glycemique-pid106>
- 61 – Formation insudiet. 2017.
- 62 - <https://www.foodinaction.com/telechargez-pyramide-alimentaire/>
- 63 - <https://www.icm-mhi.org/fr/blogue/lassiette-sante>
- 64 - Angelakis Emmanouil, Yasir Muhammad, Bachar Dipankar, et al.
Gut microbiome and dietary patterns in different Saudi populations and
monkeys.
2016. Scientific reports. 6, 32191.
- 65 - Shankar V., Gouda M., Moncivaiz J., et al.
Differences in gut metabolites and microbial composition and functions between
Egyptian an U.S. children are consistent with their diets.
2017. mSystems. 2:e00169-16.

- 66 - Sonnenburg Erica D., Smits Samuel A., Tikhonov Mikhail, et al.
Diet-induced extinction in the gut microbiota compounds over generations.
2016. Nature. 14; 529: 212 – 215.
- 67 – Donjete Statovci, Monica Aguilera, John Macsharry, Silvia Melgar.
The impact of western diet and nutrients on the microbiota and immune response at mucosal interfaces.
2017. Frontiers in immunology. 8, 838.
- 68 - Cordain Loren, Eaton S Boyd, Sebastian Antony, et al.
Origins an evolution of the Western diet health implications for the 21st century.
2005. The american journal of clinical nutrition. 81, 2, pp341-354.
- 69 - Cordain Loren, Eades Michael R, Eades Mary Dan.
Hyperinsulinemic diseases of civilization : more than just syndrome X. 2003.
Comparative biochemistry and physiology Part A. 136 1, 95-112.
- 70 – Angélique Houlbert, Elvire Nérin.
Le nouveau régime IG. 2011. Thierry Souccar Editions.
- 71 – Varman T Samuel.
Fructose induced lipogenesis : from sugar to fat to insulin resistance.
2011. Endocrinology and metabolism. 22(2) :60-65.
- 72 – Gary Dagorn.
Qualité nutritive des aliments : des inquiétudes et des exagérations.
2016. Le monde.
- 73 - <http://www.sante-nutrition.org/11-graphiques-montrent-ce-mauvais-notre-alimentation-moderne/>
- 74 - <http://philbellefeuille.com/10-graphiques-qui-montrent-pourquoi-nous-sommes-obeses>
- 75 – Professeur Harbulot.
La malbouffe aux Etats-Unis, les causes et les conséquences.
2011-2012. Intelligence Economique. ESSEC.
- 76 – Claudia Sanmiguel, Arpana Gupta, Emeran A. Mayer.
Gut microbiome and obesity : a plausible explanation for obesity.
2015. Curr obes. 4(2), 250-261.
- 77 - J.M Lecerf.
Microbiote intestinal, poids et inflammation.
2011. Correspondances en métabolismes hormones diabètes et nutrition. 15, 4.
- 78 – Suez J, Korem T, Zeevi D, et al.
Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota.
2014. Nature. 514, 181-186.

- 79 - <https://www.anses.fr/fr/content/le-point-sur-les-additifs-alimentaires>
- 80 - Chassaing Benoit.
Rôle de certains additifs alimentaires dans l'apparition d'une inflammation intestinale et du syndrome métabolique chez la souris.
2016. *Medecine/Sciences*. Vol 31 n°6-7.
- 81 – André Burckel
Le régime microbiote. La santé passe par nos intestins.
- 82 – Delzenne Nathalie M, Cani Patrice D.
Modulation nutritionnelle de la flore intestinale : une nouvelle approche diététique dans la prise en charge de l'obésité ?
2009. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 44, 42-46
- 83 – M. Delzenne.
La modulation du microbiote par les prébiotiques est-elle possible ?
2015. *Pratiques en nutrition*. 43
- 84 – Laurence Martin.
Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques et « métabiotiques » ce qu'il faut savoir.
Cours Inserm. Centre de physiopathologie Toulouse Purpan.
Université François Rabelais Tours.
- 85 - M.-J Butel.
Les probiotiques et leur place en médecine humaine.
2014. *Journal des anti-infectieux* 16, 33-43.
- 86 - Les secrets du microbiote intestinal – Grand débats
https://www.youtube.com/watch?v=mJD6yNiQ_fc
- 87 – Tahar Amrouche
Contribution à l'étude du pouvoir immunomodulateur des bifidobactéries : analyse in vitro et étude ex vivo des mécanismes moléculaires impliqués.
2005. Thèse
- 88 – Faure Sébastien, Pubert Claire, Rabiller Johanna, et al.
Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme.
2013. *Actualités pharmaceutiques*. 528.
- 89 – Batista R., Kapel N., Megerlin F., et al.
Le transfert de microbiote fécal lors d'infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Cadre et aspects pharmacotechniques.
2015. *Annales pharmaceutiques françaises*. 73, 323-331

- 90 – F. Barbut, A. Collignon, M.-J. Butel, P. Bourlioux.
Le transfert de flore digestive : une revue de la littérature.
2015. Annales pharmaceutiques françaises. 73, 13-21.
- 91 – Andreelli F., Amouyal C.
Transplantation de la flore intestinale et diabète de type 2.
2015. Médecine des maladies métaboliques. 9, 1.

Résumé

Le microbiote intestinal est aujourd'hui considéré comme un organe à part entière, de plus les découvertes de son impact sur la santé sont de plus en plus nombreuses. Du fait du contact étroit du microbiote intestinal avec l'alimentation, on peut s'interroger sur la relation entre le régime alimentaire de l'individu et la composition bactérienne du microbiote intestinal. De nos jours l'alimentation de l'Homme a changé de façon brutale au profit d'une alimentation industrielle déséquilibrée. On peut donc se demander quelle est l'impact de ce nouveau régime alimentaire sur le microbiote intestinal.

Dans un premier temps, on parlera du microbiote intestinal à travers son acquisition et son évolution au cours de la vie. On verra les méthodes pour l'étudier, puis on abordera les fonctions du microbiote intestinal lorsqu'il est en normobiose. Enfin on parlera de la dysbiose intestinale et ses conséquences pour la santé.

Dans un second temps, on étudiera l'alimentation. On montrera l'impact de l'environnement sur l'alimentation, puis on parlera des grands bouleversements dans l'histoire de l'Homme qui ont impacté son régime alimentaire. On abordera les principes d'une alimentation équilibrée en se référant aux recommandations officielles.

Dans un troisième temps on verra l'impact de l'alimentation moderne appelée Western diet sur le microbiote intestinal, ainsi que sa transmission à la descendance. Enfin nous proposerons des conseils à l'officine, notamment des outils pour dépister une dysbiose, des prébiotiques et des probiotiques à proposer pour tendre vers une normobiose.

Discipline : Pharmacie

Mots clés : Microbiote intestinal, Western diet, Alimentation, Dysbiose, Transmission, Edulcorant, Lipides, Prébiotiques

Intitulé et adresse de l'U.F.R.

UFR des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux – Collège Sciences de la Santé
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX