

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE IBN KHALDOUN DE TIARET

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES



Mémoire de fin d'études
en vue de l'obtention du diplôme de docteur vétérinaire

THEME

Les microbiotes

Présenté par Encadré par

- BOUDIAF KHAOULA

Dr. AHMED MOUSSA

Année universitaire : 2018 – 2019

Remerciement

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements et ma gratitude à Mr. Boucif qui m'a permis de finir mes études ici à Tiaret et qui avec son accueil m'a vraiment fait un grand plaisir que je n'oublie jamais qui a été un nouvel espoir dans ma vie

Je présente mes profonds respects et mes reconnaissances à Mr. Ahmed Moussa pour m'avoir encadré

Par la même volonté je tiens à remercier Mr. Ait

Amrane pour son aide

Ainsi qu'à Mr. Belhamiti

Son oublié Madame Assia

De tous cœur je dis merci à vous tous

Dédicace

*A l'éternel mon Dieu, le tout puissant de m'avoir
aidé a arriver au bout de mes études*

*A ma très chère maman aucune dédicace ne
saurait exprimer mon respect mon amour éternel
et ma considération pour les sacrifices que vous
avez consenti pour mon instruction et mon bien
être*

*A mon très chère père pour tous les sacrifices et
tous le soutien pour son amour sa patience et
surtout son encouragement*

Mes chères parents merci d'être là

A toute ma famille petit et grand

A mon frère Hamza

Et mon petit Abderrahmane

A mes sœurs Chaïma et Fato

Et Yamo, Kalto Habiba et Dadé

A toutes mes familles Boudiaf et Hammada

*A mon imite Mr. Karim Boussalem Yacine Habbí
et tout l'équipe de KB*

*A tous mes amis de journalisme Ma belle Hafida
Warda Salma Saïda Ikrame et Hoyame*

sans oublié Farid Omar Aymen et Naïme

*A Ismaïl Berbrî et Sarî Wahb qui mon toujours
encourager*

*A mes amies de livre chacun a son nom surtout
KIMO Fodhîl Kassime Ltîfo Ishaket Omar*

A mes amies Bouthaina Zeineb Rîma et Amîna

A mes chères Nadjet Oum Kelthoum et Salsabîl

Et un spéciale remersement

A Ma Moitié LILA

Et mes chères Asma et Hadjer

*A mes collègues Amel Fatîma Abderrahmane
Mohamed Monîr et Soma*

Et à toutes la promotion 18/19

*Je vous dédié ce modeste travail que j'espère qu'il
soit à la hauteur et je vous dis merci bien d'être à
mes cotés que dieu vous bénisse*

Khaoula

Table des matières

<i>Introduction générale</i>	5
CHAPITRE I Microbiote Cutané	Erreur ! Signet non défini.
<i>Introduction</i>	9
1. <i>La peau</i>	10
1.1. <i>Structure de la peau</i>	10
1.2. <i>Fonction de la peau</i>	11
1.3. <i>Fonction immunitaire de la peau</i>	11
2. <i>Microbiote Cutané</i>	13
2.1. <i>Définition</i>	13
2.1.1. <i>La flore Résidente</i>	13
2.1.2. <i>La Flore cutanée transitaire</i>	14
2.2. <i>L'identification de microbiote, la métagénomique</i>	16
2.3. <i>Répartition et constitution de cette flore</i>	17
2.3.1. <i>Régionalisation du peau</i>	17
2.3.2. <i>Variation intra-individuelle</i>	17
CHAPITRE II Microbiote intestinal	Erreur ! Signet non défini.
<i>Introduction</i>	21
1. <i>l'intestin</i>	22
1.1. <i>Structure de l'intestin</i>	22
1.2. <i>Fonction de l'intestin</i>	22
1.3. <i>Fonction immunitaire de l'intestin</i>	23
2. <i>Microbiote intestinal</i>	24
2.1. <i>Définition</i>	24
2.2. <i>Identification de microflore</i>	25
2.3. <i>La composition et la fonction de Microbiote intestinal</i>	26
2.3.1. <i>La composition du Microbiote</i>	26
2.3.2. <i>La fonction de la microflore</i>	27
2.3.3. <i>Fonction de barrière et de protection</i>	28

2.4. Les maladies métaboliques et le Microbiote	29
CHAPITRE III Microbiote respiratoire.....	Erreur ! Signet non défini.
<i>Introduction</i>	31
1. poumon	32
1.1. Structure du poumon.....	32
1.2. Fonction du poumon.....	33
1.3. Fonction immunitaire du poumon	34
2. Microbiote Respiratoire	35
2.1. Définition et rôle du Microbiote.....	35
2.2. Caractéristique de Microbiote respiratoire	36
2.3. Méthodes d'étude et de caractérisation du Microbiome bactérien respiratoire	36
2.4. La physiopathologie du Microbiote.....	36
2.5. Le Microbiote et la grippe	38
CONCLUSION	39
<i>Résumé</i>	40
<i>Références bibliographiques</i>	41

Liste de figures

<i>Figure 1 : Coupe Histologique de la peau</i>	<i>10</i>
<i>Figure2 : Constitution de l'épiderme.....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 3 : Fonction immunitaire de la peau.....</i>	<i>12</i>
<i>Figure4 : Composition des flores résidente et transitaires. (16).....</i>	<i>15</i>
<i>Figure5 : métagénomique bactérienne (18)</i>	<i>16</i>
<i>Figure 6 : Répartition du Microbiote au sein de la peau (22).....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 7 : Répartition et composition du microbiote selon l'étude en zone humide, sèche et sébacée. (29)</i>	<i>19</i>
<i>Figure 8:Microbiote intestinal (Photo © Inserm - Katy Haffen).....</i>	<i>21</i>
<i>Figure9 : structure de l'intestin.</i>	<i>22</i>
<i>Figure 10 : fonction immunitaire de l'intestin.</i>	<i>24</i>
<i>Figure 11 : les constituants d'un Microbiote intestinal.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 12 : méta génomique de Microbiote</i>	<i>26</i>
<i>Figure 13 : composition de la flore intestinale.....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 14 : fonction du Microbiote.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 15 : l'obésité chez les souris</i>	<i>30</i>
<i>Figure 16 : Microbiote respiratoire.....</i>	<i>32</i>
<i>Figure 17 : structure du poumon.</i>	<i>33</i>
<i>Figure 18 : fonction du poumon.....</i>	<i>34</i>
<i>Figure 19 : Fonction immunitaire du l'appareil respiratoire.....</i>	<i>34</i>
<i>Figure20 : la physiologie du Microbiote respiratoire.....</i>	<i>37</i>
<i>Figure21 : réaction du Microbiote au virus du la grippe.....</i>	<i>38</i>

Introduction

Générale

Chez les êtres vivants, notamment les animaux, des communautés des microbes vivent aux interfaces entre l'organisme et des milieux extérieur, comme aux interfaces entre certains organes et de milieu interne. Elles couvrent notamment toutes les surfaces muqueuses de l'hôte ce sont les Microbiotes.

Le terme « MICROBIOTE » est utilisé pour désigner l'ensemble des micro-organismes présents au sein d'un écosystème (bactéries/arche/levures/champignons/virus/bactériophages).

Les microbiotes bactériens colonisent les différentes cavités du corps et remplissent des fonctions essentielles. Elles constituent les flores commensales résidentes et des écosystèmes complexes dont l'équilibre est constamment déplacé selon les conditions locales et environnementales.

Les bactéries commensales peuvent être réparties en 4 flores principales (Cutané, Respiratoire, Génitales et Digestive.) .

MICROBIOTE

Le microbiote: est un autre monde des micro-organismes invisible à l'œil nu qui vit dans le corps de l'être vivant quelque soit humain ou animal, il constitue de milliers d'espèces des différentes Bactéries des différentes compositions selon leur emplacement dans le corps: la peau, la bouche, poumon, intestin, vagin. Ces Bactéries interagissent avec le milieu extérieur et aussi avec le corps. Pour la plupart, les Bactéries qui le composent sont les partenaires de la santé.

Deux expressions pour désigner un même organe, voilà qui n'est pas rare dans l'histoire des sciences. Question de langue, question de mode, question de progrès dans les connaissances également. «*Flore*» est couramment utilisée en français que les anglo-saxons lui préfèrent le terme «Microbiote» (le contenu) qui désigne l'ensemble de microorganismes vivant dans un «Microbiote» (le contenant).

1. Microbiome

Le Microbiome nomme l'environnement dans laquelle évolue le Microbiote, c'est l'association de nombre de conditions de ces milieux spécifiques. Qui est caractérisé par : la température, le PH, les hormones, la richesse de graisse ou protéine, l'exposition au UV ou l'absence de lumière. Elles peuvent le modifier ou l'entretenir à court et moyen terme et aussi sur le long terme, c'est-à-dire celui de l'évolution ou plus précisément de la coévolution du Microbiote avec son ou ses hôtes.

Le terme anglais est concerné «le génome» (c'est qui donne les caractères génétiques), et en français c'est de «méta-génome».

2. Microbiote

Le Microbiote est défini comme les groupes de micro-organisme présent dans un tissu, qu'ils soient commensaux et symbiotiques, pathogène facultatifs ou obligatoires: bactéries, virus, parasites et espèces fongiques. Ces bactéries ne provoquent pas les maladies quand elles sont en symbiose, ce sont des bactéries commensales. Ils forment la partie extérieure de l'organisme. Qui présente plusieurs types dans le corps.

CHAPITRE I

Microbiote Cutané

Introduction

Le Microbiote cutané est composé d'un ensemble de micro-organismes qui observé à la diversité niveau du revêtement cutané.

Cedernier est le plus large organe du corps, cette peau permet de réguler les échanges entre le milieu extérieur et le corps lui-même en constituant une barrière plus ou moins perméable. C'est le premier linge de défense vis-à-vis de l'environnement externe et ce qu'il représente comme défis physiques, chimiques et biologique. Depuis quelques temps les scientifiques s'intéressent au microorganisme présent aux surfaces. Après un premier contacte dans les sphères génitale a la naissance, une flore va ensuite coloniser la peau et pour continuer d'évoluer jusqu'a la mort.

La peau hébergée des milliers bactéries, virus, champignons et acariens l'on colonisée depuis l'aurore de la vie et celui-ci composent ce que l'on appelle le <Microbiote cutané>. Le rôle est depuis peu élucidé et nous révèle que ces colonisateurs vivent en symbiose avec les cellules de notre manteau cutané ont une importance fondamentale pour la santé de la peau.

Et pour bien déterminé les microbiotes cutané on suppose les questions suivants: Quels sont les constituants de ce Microbiote ? Comment interagissent-ils avec la peau et entre eux ? Comment l'environnement peut-il Perturber les flores cutanés et quelles peuvent en être les conséquences ? Enfin, comment préserver ce fragile équilibre?

1. La peau

1. 1. Structure de la peau

La peau est la plus grande partie du corps et la première ligne de défense immunitaire ; Elle est constituée de 3 couches cellulaires bien distinctes et ayant des fonctions bien déterminées (1) (Figure 1). <1> L'épiderme est la couche superficielle, suivie du <2> derme qui est la couche intermédiaire et enfin <3> l'hypoderme qui constitue la couche profonde. (2)(3)

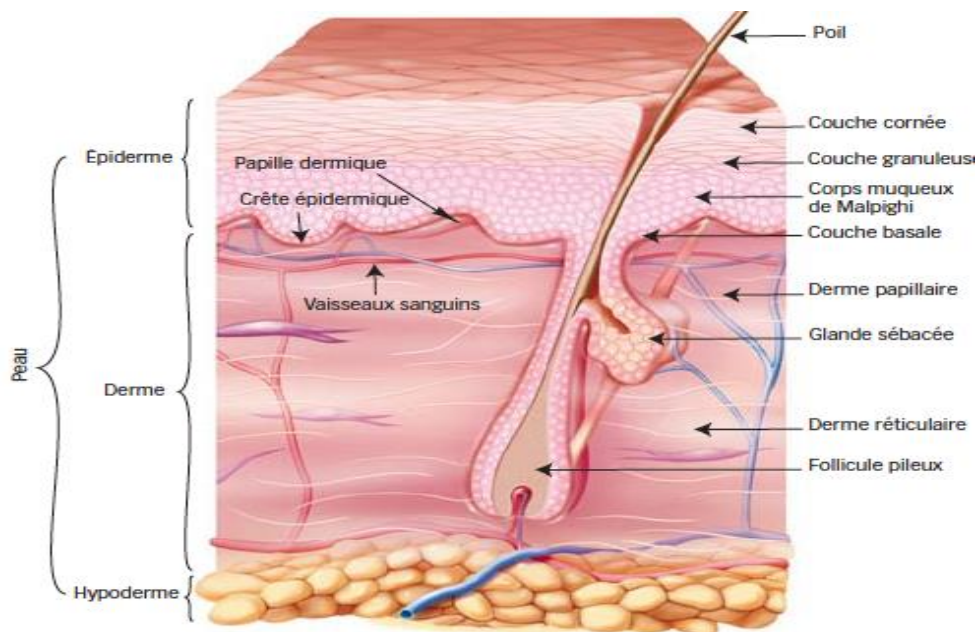


Figure 1 : Coupe Histologique de la peau

<1>**L'épiderme** : L'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé et pigmenté, c'est la couche la plus superficielle de la peau, et son épaisseur varie en fonction de sa localisation (4). L'épiderme se divise lui-même en 4 couches superposées de la surface vers la profondeur (figure 2) : *couche cornée*, *couche granuleuse*, *couche épineuse*, *couche basale*.

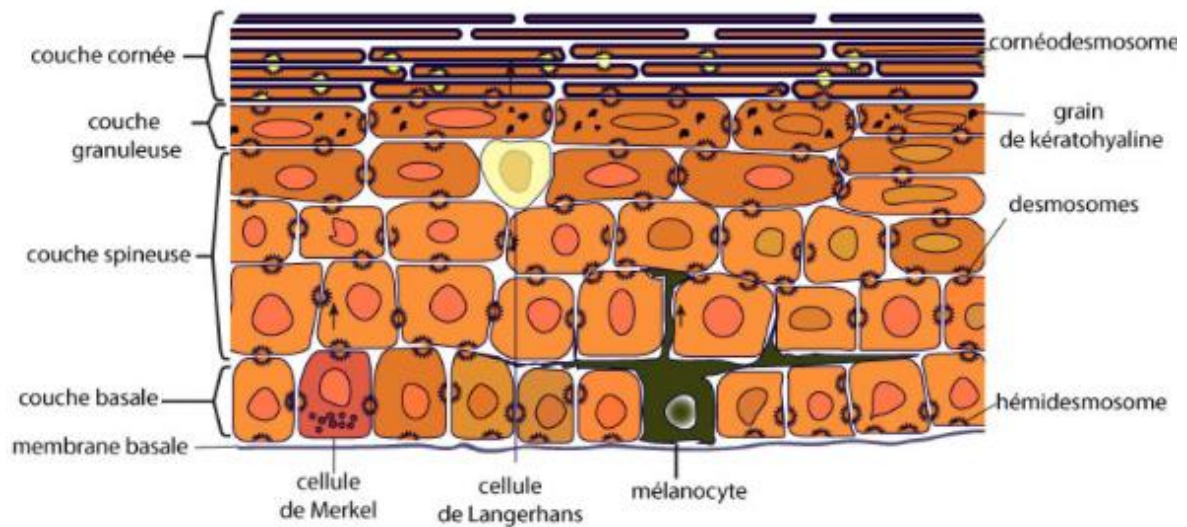


Figure2 : Constitution de l'épiderme

<2> **le derme** : couche intermédiaire séparée de l'épiderme par la jonction dermo-épidermique qui constitue une Barrière physico-chimique. Cette Barrière est un élément clé de la cohésion de la peau(5). Le derme est lui-même séparé en deux zones anatomiquement différentes : *le derme superficiel, le derme profond*.

<3> **L'hypoderme** : est la couche la plus profonde de la peau. Elle contient les adipocytes qui constituent les réserves énergétiques du corps et qui séparent le derme profond des fascias musculaires. Donner de l'élasticité à la peau et protéger du coup et du choc mécanique permet la thermorégulation du corps. (5)

1.2. Fonction de la peau

Les fonctions de la peau sont multiples et complexes : protection, perception, synthèse, réparation, support, miroir, etc. ... La peau est le support et l'organe nourricier des phanères (cheveux, sourcils et cils, poils)

1.3. Fonction immunitaire de la peau

L'épiderme est en contact permanent avec les molécules de l'environnement et les agents infectieux. En effet, il se situe à l'interface entre le corps et le milieu extérieur. Il doit donc être capable de se défendre contre des agressions potentielles. (4)(6)

Toutes les cellules cutanées ont un rôle dans l'immunité. Les kératinocytes et les corneocytes forment par leur union grâce aux desmosomes, hemidesmosomes et corneodesmosome une barrière physique solide. Ces mêmes kératinocytes sont capables de produire des peptides antimicrobiens, les défensives, mais sont aussi en mesure d'initier la réponse inflammatoire en cas de traumatisme physique ou chimique en produisant des facteurs solubles clés de l'immunité : les cytokines et les chimio kinés. La présence de cellules dendritiques forme un réseau de sentinelles immunologiques aux mailles très serrées dans l'épiderme, ces cellules sont aussi appelées cellules de Langherans et permettent d'être au premier plan a l'interface de l'immunité innée et acquise. Ils activent les Lymphocytes et le recrutement des leucocytes qui vont être des acteurs majeurs dans la lutte contre le pathogène. (7) (8) (Figure3)

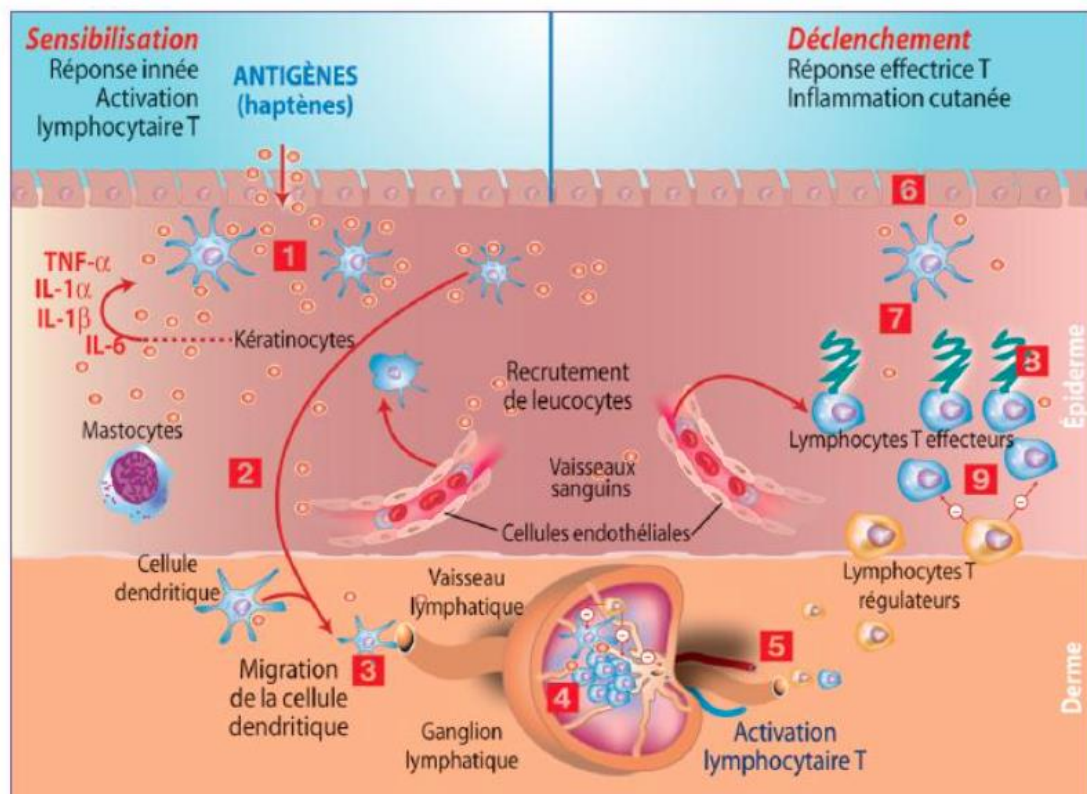


Figure 2 : Fonction immunitaire de la peau.

La peau n'est pas identique en tout point du corps. En effet, il existe des zones plus ou moins humides, plus ou moins dotées de poils qui ne présentent pas les mêmes

caractéristiques. Les glandes y sont réparties de façon différente et ces variations ont une incidence sur les présences des microorganismes à la surface du corps. Ces microorganismes résidents forment le « Microbiote Cutané » et celui-ci participe à la fonction immunitaire que représente la barrière cutanée.

Comment celui-ci est-il constitué et comment agit-il ?

2. Microbiote Cutané

2.1. Définition

Le Microbiote est la partie externe de Microbiote de l'organisme. Il est bien souvent caractérisé de <second génome> car les micro-organismes le composant dépassent bien largement l'hôte an masse génomique. Il est aussi souvent appelé <Flore cutané>. (9) (10)

Dès la naissance, de nombreux germes de l'environnement et une Flore cutané vent coloniser la peau. Cette Flore vie sur la surface et dans la profondeur de l'épiderme. Elle réalise ainsi un écosystème complexe dont la composition résulte d'un équilibre entre la condition locale et les propriétés métabolique de ses micro-organismes. (11) D'une part, le Microbiote cutané se nourrit de sébum et de kératinocyte morts. Il évolue à la fois dans des zones humides, comme les aisselles ou les plis cutanés, et dans des zones plus grasses comme la peau du dos. (12)

Classiquement, dans cette flore cutané-muqueuse on distingue deux populations distinctes. (Figure 3)

Résident ou transitaire, le Microbiote de la peau varie de manière quantitative et qualitative de l'un à l'autre selon l'âge, le sexe, le siège, le système immunitaire et certains facteurs physico-chimiques tels que l'humidité, le pH et la température. (13)

2.1.1. La flore Résidente

La flore résidente est constituée de germes commensaux, qui colonisent l'organisme sans provoquer de maladie. Elle, dont la quantité et la répartition sont relativement stables et qui peuple, cette flore est capable de s'auto-restaure spontanément après une perturbation. Elle joue notamment un rôle important dans la résistance à la colonisation par d'autre micro-organismes potentiellement pathogènes.

Cette flore résidente est dominée par les espèces Gram+, avec deux familles principales : les staphylocoques et les bactéries coryneformes aérobies (*Corynebacterium spp.*) et anaérobies (*Propionibacterium spp.*). Les staphylocoques à coagulase négative représentent les espèces les plus fréquemment trouvées dans la flore cutanée normale. Trois espèces prédominent :

_ *S. epidermidis* que l'on peut isoler sur l'ensemble du territoire cutané, il constitue plus de 90% de la flore résidente aérobie présente sur le stratum corneum.

_ *S. hominis* qui est isolé fréquemment du creux axillaire, du creux inguinal et périnée.

_ *S. haemolyticus* qui est surtout rencontré au niveau des bras, des jambes et des espaces interdigitaux.

La colonisation cutanée par *S. epidermidis*, *S. hominis* et *S. haemolyticus* survient très tôt dans la vie, les autres espèces n'apparaissant qu'après les premiers mois. (14)

Les organismes corynebactériiformes comportent des corynebacteriums, des propionibactéries, et de microcoques. Les seules bactéries Gram – résidentes de la peau font partie du genre Acinetobacter. D'autres germes sont également associés à cette flore : des levures lipophiles du genre Malassezia, qui est l'espèce fongique la plus retrouvée sur la peau en particulier au niveau des zones sébacées (tronc, dos, visage et cuir chevelu) en raison de la présence de lipides nécessaires à sa survie. Mais aussi des parasites de la famille des acariens tels les Demodex (Acariens) qui se nourrissent de résidus de peau et de sébum, et probablement certains virus (notamment de la famille des papillomavirus). (15) (Figure 3)

2.1.2. La Flore cutanée transitaire

La flore transitaire est composée de champignons, des virus et bactéries pour la plupart saprophytes. Ce sont des germes inoffensifs qui se nourrissent de matière organique en décomposition provenant de l'environnement. (20)

Cette flore peut aussi être constituée de bactérie pathogène opportuniste pouvant entraîner une maladie si les défenses de l'hôte viennent à défaillir. Ces germes peuvent contaminer temporairement la peau ou s'installer plus durablement dans des localisations propices par des conditions favorables d'humidité, de pH ou en cas d'effraction de la barrière épidermique.

Cette flore ne s'établit pas de façon permanente à la surface de la peau, elle varie au cours de la journée et dépend des activités réalisées et des variations des conditions environnantes. Elles peuvent néanmoins persister des heures voire des jours. Les espèces transitaires les plus communes sont *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* et des espèces de *Bacillus*. (21) (18) (figure 4)

Flore résidente		Germe	
Flore résidente	Bactéries	Cocci Gram positif	Staphylocoques à coagulase négative - <i>S. epidermidis</i> - <i>S. hominis</i> - <i>S. haemolyticus</i>
		Germe corynébactérimorphes	- Corynebactéries - <i>Brevibacterium</i> - Propionibactéries - Microcoques
		Bactéries Gram négatif	- <i>Acinetobacter</i>
	Parasites	Acariens	- <i>Demodex</i>
	Levures		- <i>Malassezia</i>
	Virus		- Papillomavirus humains
Flore transitaire	Bactéries		- <i>Staphylococcus aureus</i> - Streptocoques - <i>Bacillus</i> - <i>Neisseria</i>
		Bacilles Gram négatif	- <i>Pseudomonas</i>
	Levures		- <i>Candida albicans</i> - <i>Candida parapsilopsis</i>

Figure4 : Composition des flores résidente et transitaires. (16)

2.2. L'identification de microbiote, la métagénomique

Bien que l'on sache depuis longtemps que

la peau est colonisée par des microbes immenses, leur identification a été traditionnellement basée sur des méthodes de culture et de copiage de colonies vivantes. Cette méthode d'identification des espèces bactériennes n'est pas représentative de tous les micro-organismes constituant le microbiote cutané puisque peu d'entre eux se cultivent au laboratoire in vitro. Cela se justifie aussi par les conditions spécifiques de développement de ces micro-organismes sur la peau (sensibilité à l'O₂, sources de carbone utilisables). (7)

L'inventaire taxonomique du microbiote cutané a été considérablement amélioré grâce à l'arrivée de nouvelles approches basées sur l'application et le séquençage de l'ADN directement extrait des bactéries collectées sur la peau **la métagénomique** (18)(19)(20). Elle est définie comme une méthode de l'ensemble des génomes (ADN) des populations bactériennes d'un milieu donné. L'avènement de techniques moléculaires, a révélé une diversité d'espèces plus importante du microbiote. (3) (21)(22)(12) (23)

Alors cette flore est constituée des bactéries en cite *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* (bactéries commensales communes), des *Streptococcus*, *Propionibacteries* et *Corynebacteries*, aussi il y'a d'autres nouvelles techniques qui basées sur l'ARN ribosomal 16S ont démontré que la peau comporte plus de 300 sous-espèces bactériennes commensales. (Figure 5)

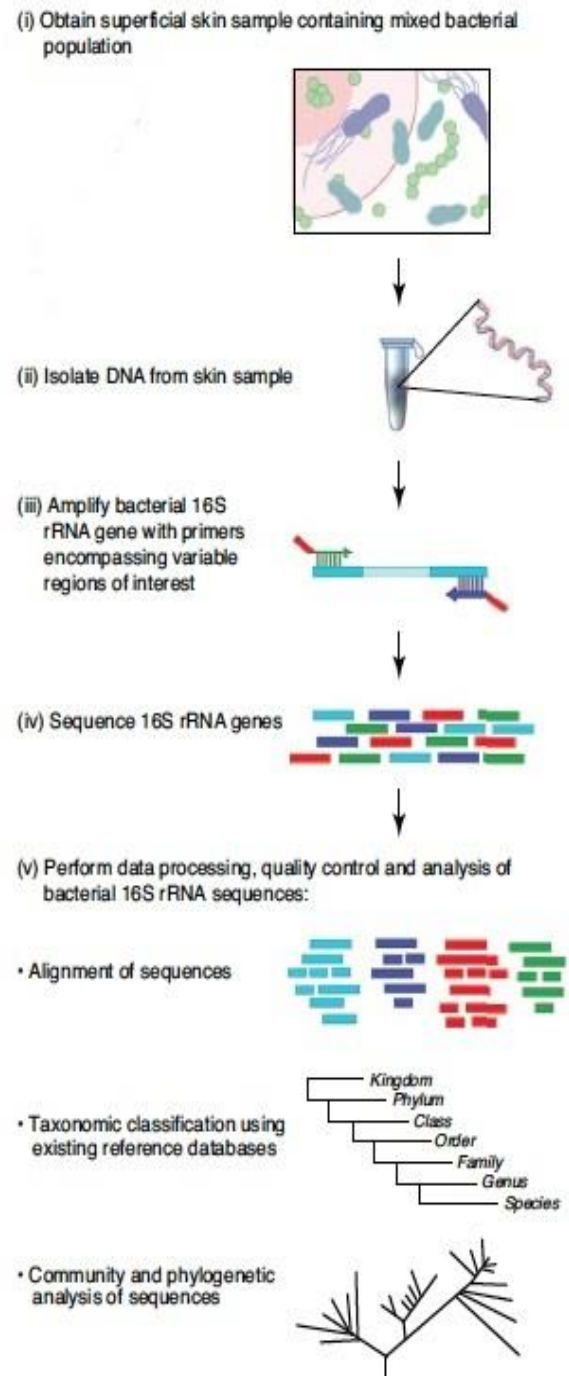


Figure 5 : métagénomique bactérienne (18)

Tout d'abord un prélèvement de peau va être effectué dans *la zone* d'intérêt puis l'AND va être isolé. Ensuite, une amplification par PCR que l'ARNr16S bactérien va être effectuée grâce à des amorces, puis un séquençage et enfin une analyse de ces séquences aboutissent par la suite à une classification taxonomique de ces différentes bactéries analysées.

2.3. Répartition et constitution de cette flore

2.3.1. Régionalisation du peau

On sait aujourd'hui que le niveau de diversité du microbiote dépend de très nombreux facteurs (température, humidité, environnement, richesse en sébum) et que tout est différent selon telle ou telle zone du corps. Il y a trois grandes régions dans ce dernier, *grasses, humides et sèches*, sont classiquement variées par leur taux d'humidité, ainsi que le taux de sébum présent. La constitution de l'épiderme y est importante mais aussi celle du derme avec la présence des glandes sébacées et sudoripares qui vont jouer ici sur le sébum et donc le biofilm lipidique ainsi que sur l'excrétion d'eau qui va constituer la perte insensible en eau et la sueur.

Chaque un est unique et cette répartition de glandes ainsi que leur activité peut varier d'un individu à l'autre aussi, des prédispositions génétiques peuvent impacter sur l'apparition de dermatites ou autre pathologie de la peau. C'est pourquoi il est observé une variabilité inter-individuelle dans la composition en nombre et espèce des micro-organismes du Microbiote cutané.

2.3.2. Variation intra-individuelle

On estime actuellement qu'un million de bactéries avec des centaines d'espèces différentes habitent chaque cm² de peau. (24)

Les micro-organismes commensaux habitant l'épiderme et se retrouvent principalement dans les couches superficielles du stratum ainsi que dans les orifices des glandes sudoripares et des follicules pilosébacés. (*Figure 6*)

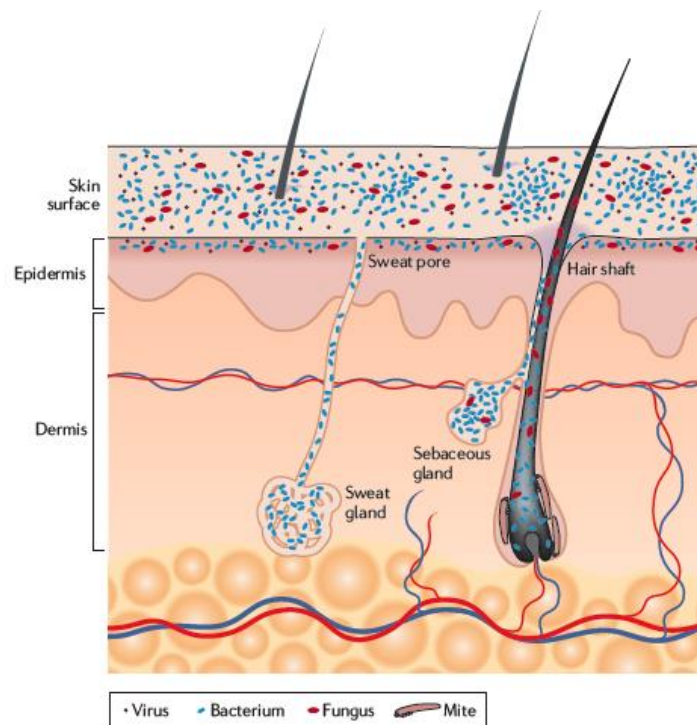


Figure 3 : Répartition du Microbiote au sein de la peau (22).

Cette variabilité dépend du site. Les régions les plus stables dans le temps en matière d'habitat microbien sont celle partiellement fermées. (25)

La colonisation bactérienne est variable selon le siège cutané avec une spécificité bactérienne associée à des micro-environnements humides, secs et sébacés. (26)

En générale, la répartition microbienne est plus faible dans les régions sébacées, les analyses métagénomiques ont aussi révélé que les *Staphylococcus* et *Corynebacterium* sont plus dominant dans les régions humides.

Les régions cutanées sèches sont le siège de la plus grande diversité microbienne.

Cette répartition est notamment confirmée par les histogrammes suivants (Figure 6) étudiant les microorganismes présents en fonction des zones sébacées (A), humides (B) ou sèches (C). (16)(18)(19)(20)

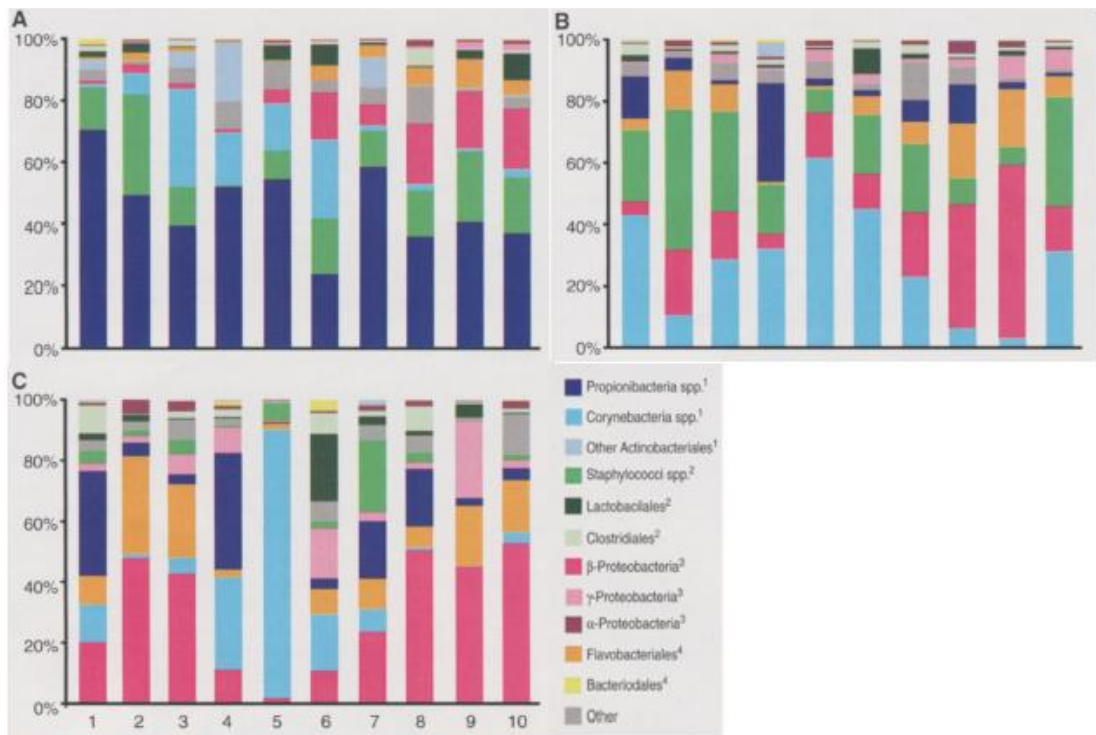


Figure 4 : Répartition et composition du microbiote selon l'étude en zone humide, sèche et sébacée. (29)

CHAPITRE II

Microbiote intestinale

Introduction

Le Microbiote intestinal distal correspond à l'ensemble des micro-organismes, essentiellement des bactéries, qui résident habituellement dans le colon. Cette population microbienne est caractérisée par une grande diversité taxonomique; on estime à environ un millier le nombre d'espèces bactériennes distinctes pour un seul individu. L'étude de ce système microbien a brutalement accéléré ces dernières années grâce à l'avènement de techniques dites métagénomiques, qui s'affranchissent de la culture bactérienne et reposent sur le séquençage de l'ADN. En quelques années, le Microbiote intestinal a fait l'objet de nombreuses études, aux résultats souvent contradictoires, qui tentent de corréler les variations de la population bactérienne à diverses pathologies. Cette étude fait le point sur une des fonctions essentielles du *Microbiote intestinal* : la digestion de l'immense diversité des polysaccharides de l'alimentation, que les enzymes de l'hôte ne peuvent digérer.

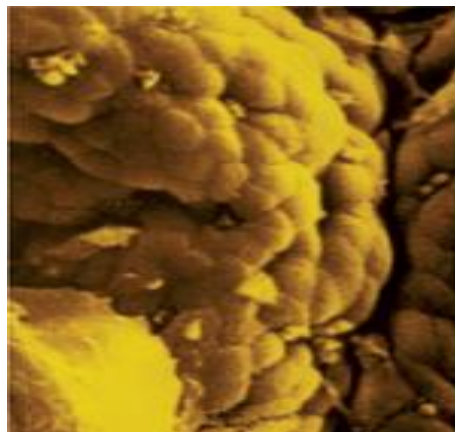


Figure 5:Microbiote intestinal (Photo © Inserm - Katy Haffen).

La flore digestive est la plus abondante et la plus importante. Elle varie en fonction des différents étages du tube digestif. Au niveau de la bouche peuvent se trouver la plupart de germes présents dans le minopharynx avec comme particularité l'abondance des streptocoques surtout non groupables, la présence éventuelle d'entérobactéries et d'anaérobies. Et pour bien savoir cette flore on pose les questions suivantes : à quoi sert le Microbiote ? Où trouve-t-on ces Microbiotes et comment également prouver leur influence sur le système général de l'organisme tels que les systèmes immunitaires et neurologiques ?

1. l'intestin

1.1. Structure de l'intestin

L'intestin grêle est un très long tube enroulé. Il fait partie du système digestif. Il est constitué de trois segments le duodénum, les canaux excréteurs et le jéjunum. La paroi de l'intestin grêle est formée de 4 enveloppes (*Figure9*)

_ **La muqueuse** : est la couche interne contenant de nombreuses glandes, secrètent notamment un mucus protecteur.

_ **La sous muqueuse**: est la couche intermédiaire constituée notamment de vaisseaux et de nerfs.

_ **La musculieuse** : est la couche externe constituée de fibres musculaires.

_ **La membrane séreuse/péritoine** : est une enveloppe tapissant la paroi externe de l'intestin grêle. (28) (*Figure9*)

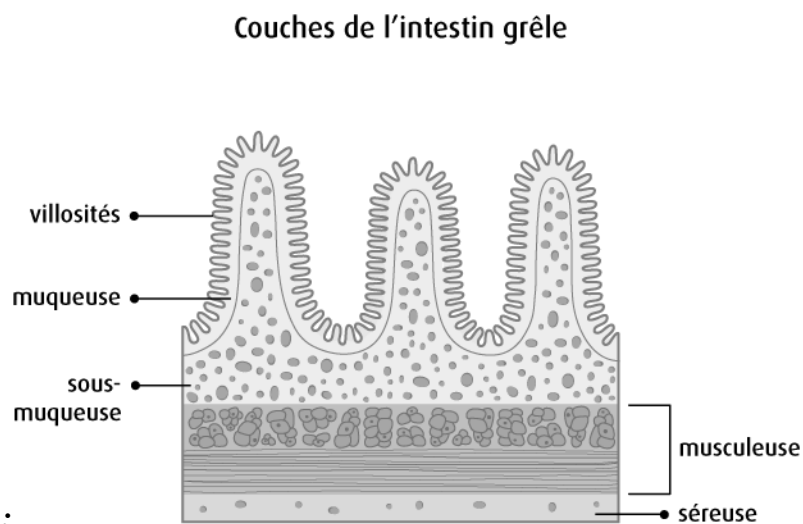


Figure10 :

Figure9 : structure de l'intestin.

1.2. Fonction de l'intestin

Il a pour fonction de poursuivre la digestion des aliments et surtout d'absorber les nutriments.

L'intestin grêle sécrète *le suc intestinal*, qui contient les enzymes nécessaires pour la transformation de la nourriture.

1.3. Fonction immunitaire de l'intestin

L'intestin joue un rôle important dans la digestion, mais également dans l'immunité de l'organisme: il a une fonction de certains microbes, mais le Microbiote intestinal nous protège également d'infection. Les cellules immunitaires de l'intestin sont aussi confortées aux micro-organismes du Microbiote, ainsi qu'aux agents pathogènes- virus et bactéries qui pourraient se trouver dans l'intestin.

Parmi les cellules immunitaires de l'intestin, les polynucléaires et les monocytes participent à la réponse immunitaire en phagocytant des bactéries: cela signifie qu'il <mangent> les bactéries en les ingérant. Les cellules dendritiques peuvent aussi phagocyter des substances étrangères; elles migrant ensuite vers des ganglions lymphatiques où elles présentent des antigènes aux lymphocytes T.

Cependant, pour le bon déroulement de la digestion, le système immunitaire, sinon il risque d'y avoir des allergies. De la même façon, le système immunitaire doit <tolérer> la présence de la flore intestinale. (29) (Figure10)

Comment celui-ci est-il constitué et comment agit-il ?

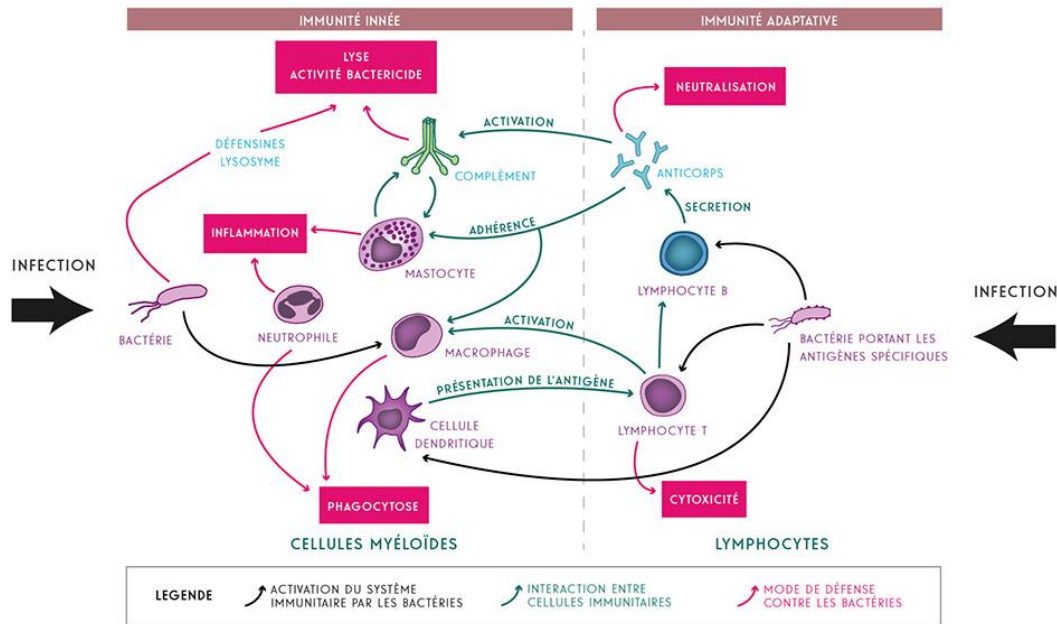


Figure10 : fonction immunitaire de l'intestin.

2. Microbiote intestinal

2.1. Définition

La flore intestinale est un écosystème dynamique dont la composition peut varier considérablement au cours du temps, (30) selon les états physiologique et/ou les changements de régime alimentaire. (31) L'importante variabilité dans la composition constaté entre les individus complique considérablement la compréhension structurale et fonctionnelle du ces flores. par conséquent, l'identification génétique composé des bactéries communes à différents individus s'avère toujours difficile.

La Microbiote intestinale comporte quelque 100000 milliards de bactéries, soit dix fois plus que le reste du corps. Cet écosystème est aujourd'hui considéré comme un organe à part entière. (32)

A la naissance, le tube digestif est stérile et dépourvu des bactéries, la colonisation microbienne débute dès les premiers instants de vie et est modifiable selon *allaitement*, *alimentation*, *l'environnement* et *facteurs de l'hôte génétique*.

Il a été découvert que la microflore contient deux familles principales: *Les Firmicutes* et *les Bacteroidetes*. Ces deux groupes ou phyla représentent presque 90% de toutes les bactéries intestinales. (33) (Figure 11)

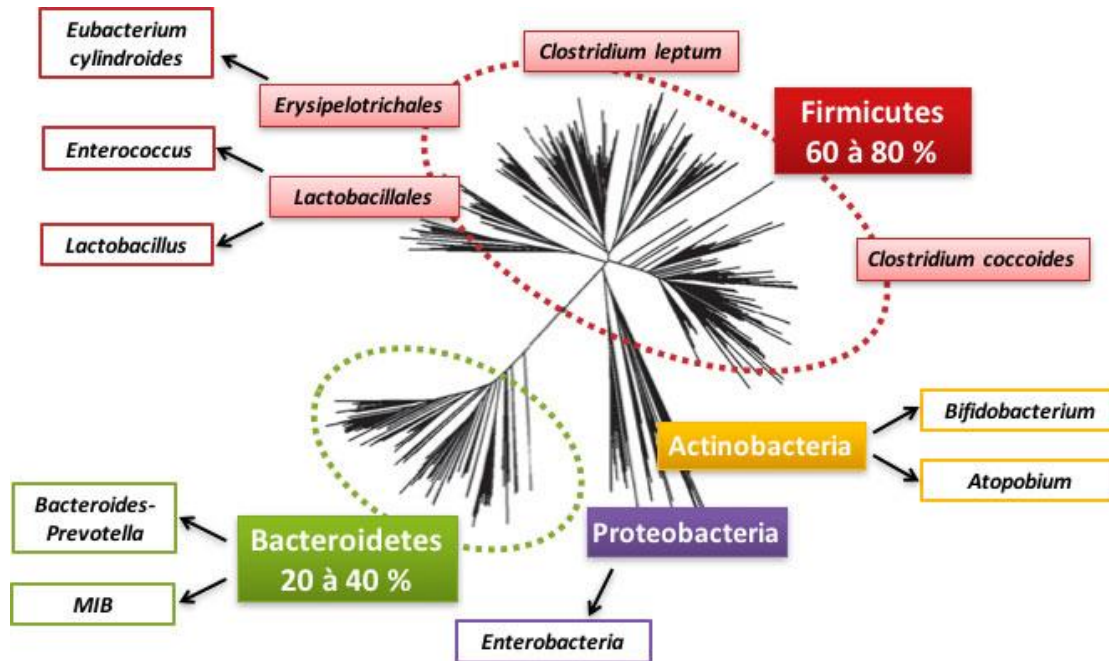


Figure 11 : les constituants d'un Microbiote intestinal.

2.2. Identification de microflore

Le séquençage récent par des techniques assurant un très haut débit a permis au consortium européen MetaHIT (*Metagenomics of the Human Intestinal Tract*) de réaliser le premier catalogue du génome bactérien intestinal. (34)

Une analyse précise montre que le Microbiome est composé de plus de 4 millions de gènes différents composant plus de 1500 espèces, il est possible alors d'identifier les individus par leur Microbiote intestinal. Alors il est actuellement possible de classer les individus en fonction de la prévalence de deux à trois groupes bactériens, parmi lesquels *les Ruminococcus*, *les Prevotella* et *les Bacteroidetes*.

Une autre découverte plus récente concerne l'identification d'un méta-génome présent dans les tissus de l'hôte. (35) (Figure 12) Il existe des fragments d'ADN bactériens circulant dans le sang chez l'homme. Ils sont issus principalement de Protéobactéries à 80-90% et de Bacteroidetes à 10-20%. (36)



Figure12 : méta génomique de Microbiote

2.3. La composition et la fonction de Microbiote intestinal

2.3.1. La composition du Microbiote.

La composition du Microbiote varie selon les segments du tube digestif on précise :

- La teneur du milieu en oxygène.
- Ph
- Secrétions (tolérance à la bile)
- Nutriments disponibles
- Vitesse du transit (rapide de la bouche au caecum, plus lent ensuite).

_ Gradient quantitatif croissant oral-aboral.

_ Gradient qualitatif: diminution progressive des bactéries aérobies au profit des *bactéries anaérobies strictes au niveau du colon*.(37)

Cet écosystème est considéré comme un organe à part entière. Il intervient dans le développement du système immunitaire, il renforce la résistance du tube digestif et le protège en s'opposant à l'implantation des bactéries pathogènes.

Les bactéries dominantes du Microbiote peuvent être réparties en 3 *phyla* bactériens majeurs(38) :

_ *Le phylum des Firmicutes* :

Ce sont des bactéries à Gram positif. Elles représentent habituellement plus de la moitié des micro-organismes de la flore.

Ce phylum comporte 3 classes des bactéries:

- La classe 1 des Clostridie qui contient les genres Clostridium, Ruminococcus et Faecaleibacterium.

- La classe 2 des Mollicutes contenant les bactéries du Mycoplasma.
- La classe 3 des Bacilli contenant les genres Listeria, Sstaphylococcus, Lactobacillus, Enterococcus et Streptococcus.

_ Le phylum des Bacteroidetes :

Ce phylum représente jusqu'à 30% de la population bactérienne.

On y retrouve notamment les bactéries de genre Bacteroides qui sont des bactéries sous forme de bacille Gram négatif anaérobie et le genre Prevotella.

_ Le phylum des Actinobacteria :

Les Actinobacteria représentent en générale moins de 10% de la population du Microbiote. Ce sont des bactéries Gram positif, notamment des genres Actinomyces, Mycobacterium ou Bifidobacterium. (Figure13)

Le microbiote intestinal - composition

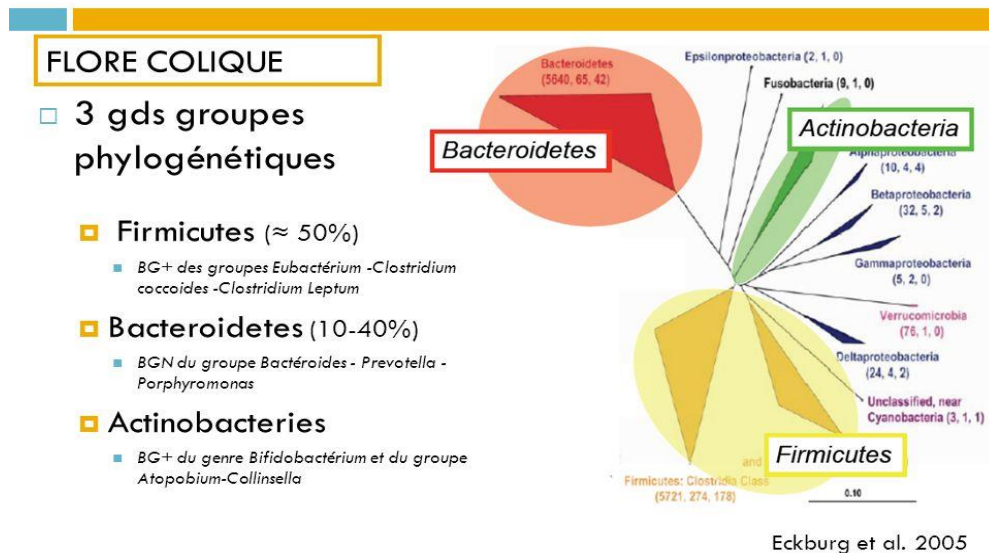


Figure 6 : composition de la flore intestinale.

2.3.2. La fonction de la microflore

La flore intestinale intervient dans le développement du système immunitaire.

Il renforce la résistance du tube digestif, le protège en s'opposant à l'implantation des bactéries pathogènes.

Elle est capable de produire des vitamines (B5, B8, B12, K ...) et des acides gras à chaînes courtes.

Elle facilite la dégradation des fibres non digestibles et des résidus alimentaires au niveau du colon, partie terminale de l'intestin.

Il en a une fermentation qui est source d'énergie pour toutes les cellules de l'organisme.

(39) (Figure14)

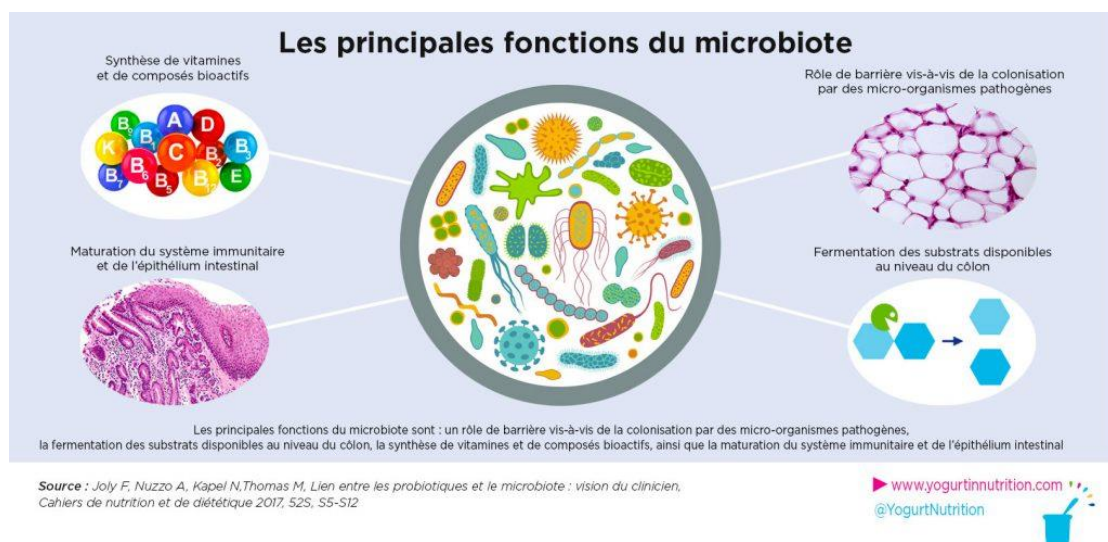


Figure14 : fonction du Microbiote

2.3.3. Fonction de barrière et de protection

La surface de la muqueuse intestinale se compose d'anthérocyte, cellules pourvues de villosités et liées les unes aux autres par des jonctions serrées. (40)

Les jonctions serrées sont des jonctions étanches entre les cellules épithéliales qui déterminent une barrière physiologique entre les compartiments extérieur et intérieur de l'organisme. Elles bloquent la circulation de fluides entre les cellules et assurent ainsi l'étanchéité entre les deux compartiments tissulaires.

A la surface de cette muqueuse viennent se fixer les bactéries de la flore intestinale s'opposant à la colonisation de la muqueuse par les bactéries pathogènes par un phénomène de compétition sur les sites d'adhérence. Les bactéries commensales étant plus adaptées à l'écosystème intestinal que les pathogène. Cela forme un film protecteur à la surface de l'épithélium intestinal.

2.4. Les maladies métaboliques et le Microbiote

Ces maladies, nourrie par les modifications des habitudes alimentaires, représente un défi pour le système de santé. En effet, elle a comme conséquence une augmentation des cas *d'insuffisance rénale, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'accidents vasculaires cérébraux*. (41) Le lien entre ces changements et le génome pourrait être le Microbiote intestinale. (42) La contribution du Microbiote concernerait également l'athérosclérose. (43) La particularité importante de ce Microbiote est son caractère familial. Partiellement héréditaire, il pourrait expliquer la pandémie. (44, 45)

Chez l'animal, la première démonstration du rôle causal du Microbiote intestinal sur le développement du diabète de type2 et de l'obésité furent rapportées par Backhed en 2004 (46). Cet auteur montra que des souris totalement dépourvues des bactéries, appelées axénique, ne prennent pas de poids en réponse à un régime obésogène et que le développement du tissu adipeux extrêmement restreint.

A l'inverse, la colonisation de ces mêmes souris par le Microbiote issu d'une souris obèse induisait chez les premières un gain de poids important. (47) le mécanisme associé pourrait, en partie, être expliqué par une capacité accrue du Microbiote des souris obèses à augmenter l'efficacité énergétique. (*Figure15*)



Figure 7 : l'obésité chez les souris

CHAPITRE III

Microbiote respiratoire

Introduction

Le Microbiote pulmonaire est aujourd'hui considéré comme une communauté polymicrobienne composée de bactéries (bactériote), de virus et phages, mais aussi de micromycètes (mycobiote). (48)

Médecin à long temps considère le poumon comme un organe stérile. Il est désormais évident qu'il est colonisé par des micro-organismes, y'a compris chez les sujet sain. Parmi les bactéries présentes dans le Microbiote pulmonaire, une part importante est anaérobie (stricte ou facultatives). (49) (Figure16)

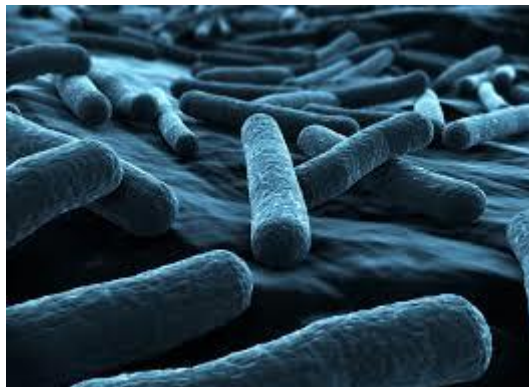


Figure16 : Microbiote respiratoire.

Et pour bien déterminé les Microbiote respiratoire on suppose les questions suivants:
Quels sont les constituants de ce Microbiote ? Comment interagissent-ils avec Le poumon et entre eux ? Comment l'environnement peut-il Perturber les flores respiratoire et quelles peuvent en être les conséquences ? Enfin, comment préserver ce fragile équilibre?

1. poumon**1.1. Structure du poumon**

Les poumons sont au nombre de deux, un gauche et un droit, reliés aux voix aériennes supérieures par la trachée. Le poumon droit est séparé en trois lobes (supérieur, moyen et inférieur), alors que le poumon gauche en possède que deux lobes (supérieur et inférieur). Il est aussi plus petit, laissant de la place au cœur. (Figure17)

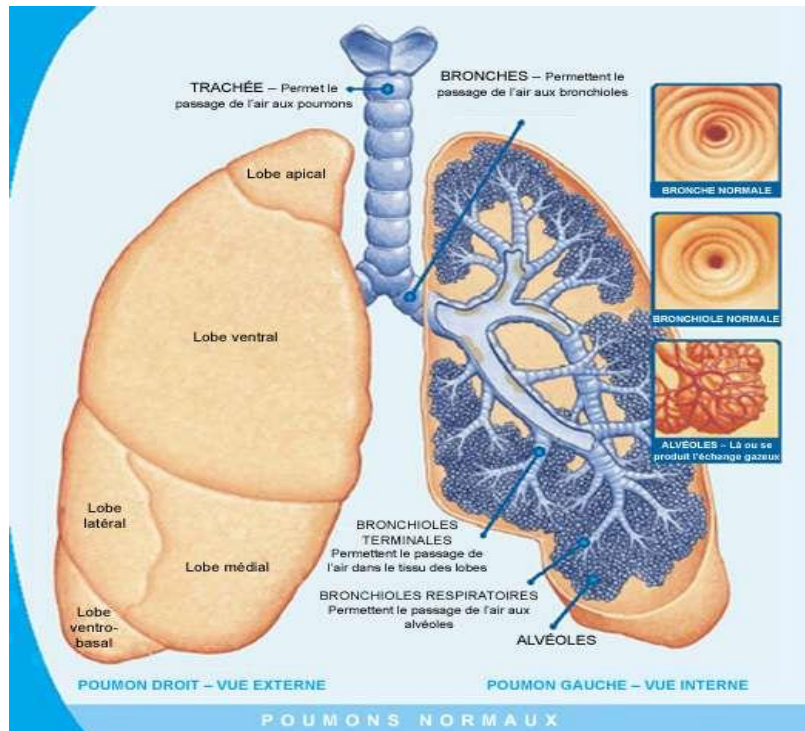


Figure17 : structure du poumon.

La trachée se sépare en deux bronches, chacune se dirigeant vers un poumon. Les bronches se divisent successivement et de nombreuses fois, formant des bronchioles et finalement des conduits alvéolaires jusqu'aux alvéoles. Les alvéoles sont constituées de pneumocytes et de macrophages. (Figure17)

1.2. Fonction du poumon

Les poumons ont un rôle de réaliser les échanges gazeux entre le corps et l'air ambiant. Ces échanges ont lieu au niveau des alvéoles, où le sang est alors enrichi en oxygène et appauvri en dioxyde de carbone. C'est la différence de pression de CO_2 et d' O_2 entre l'alvéole et le capillaire qui induit l'échange.

L'inspiration est assurée par les muscles intercostaux et le diaphragme. La dépression en résultant produit un appel d'air qui remplit les poumons.

L'expiration est un phénomène passif, consécutif au relâchement musculaire, même s'il est possible de forcer l'expiration grâce aux muscles abdominaux et intercostaux.

Les voies aériennes supérieures (larynx, pharynx) jouent à la fois le rôle de chauffage (pour amener de l'air aux poumons) et de filtre pour éliminer bactéries et poussières, car les poumons sont stériles. (Figure18)

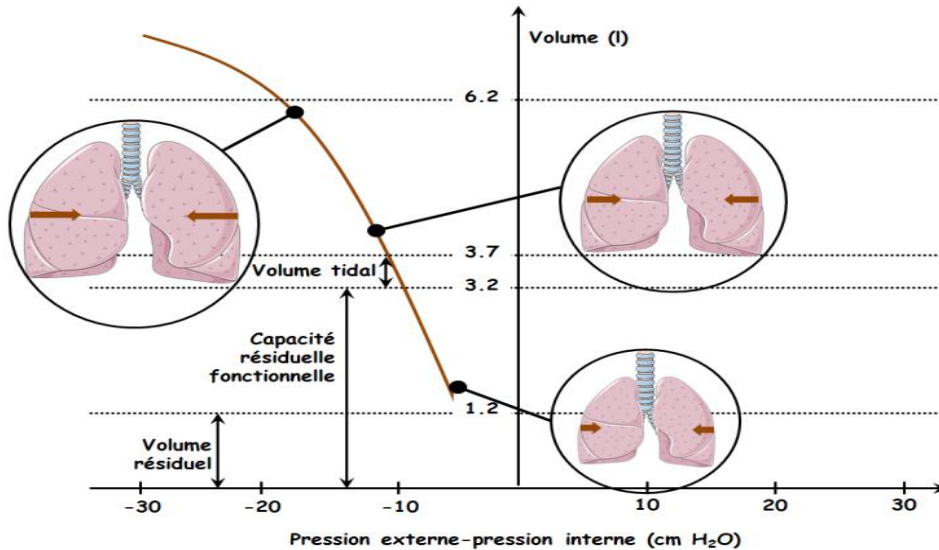


Figure18 : fonction du poumon.

1.3. Fonction immunitaire du poumon

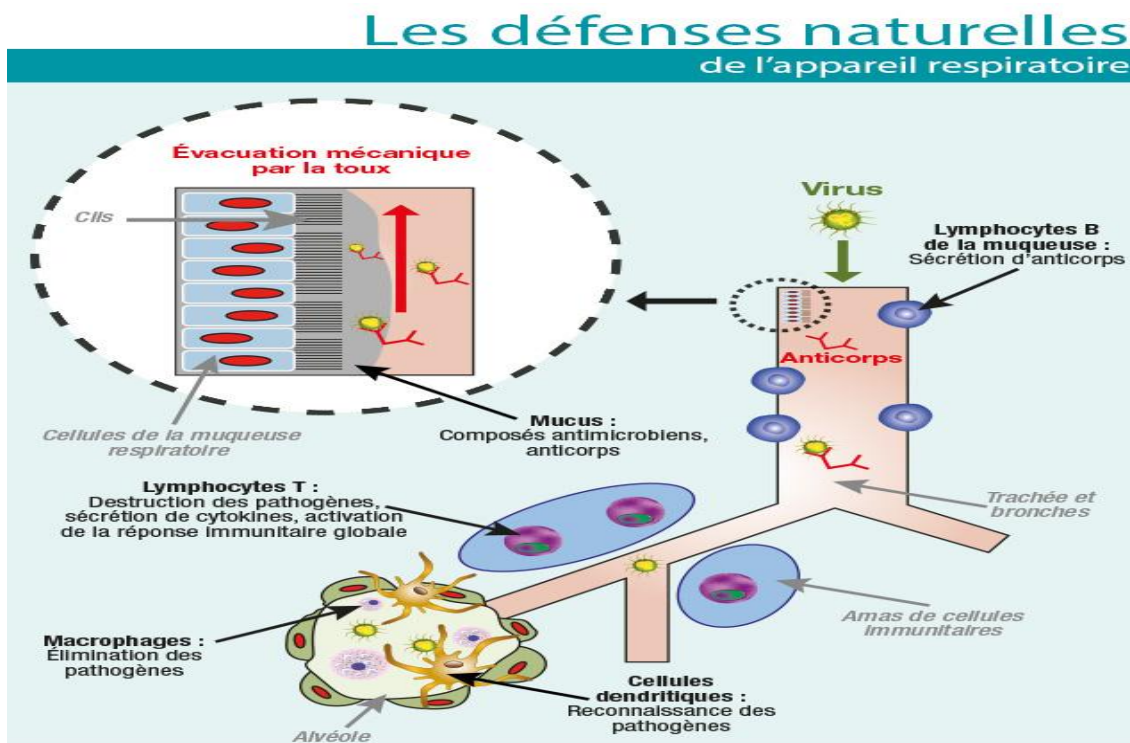


Figure19 : Fonction immunitaire du l'appareil respiratoire.

Les voies aérienne et les poumons sont constamment exposés à des agents potentiellement toxiques et à des pathogènes, qu'ils soient viraux, bactériens ou fongiques. Les cellules à l'interface entre l'aire et les voies aériennes jouent un rôle central pour orchestrer une réponse immune innée ou adaptative. Il s'agit de l'épithélium bronchique ou alvéolaire. (50)

Des cellules dendritiques ou des macrophages et des cellules lymphocytaires capables de recruter d'autres éléments inflammatoires tels que les neutrophiles. L'immunité cellulaire spécifique de l'arbre trachéo-bronchique est sous-tendue par les lymphocytes T de la muqueuse. Ceux-ci s'organisent parfois en tissus lymphoïdes interagissant étroitement avec l'épithélium appelés tissus lymphoïdes associés aux bronches (51). On parle aussi a l'immunité des muqueuse est à la fois inné et spécifique. La composante directe est rapide et spontanée tandis que la composante spécifique a recours à la mémoire immunitaire et nécessite un contact préalable avec l'agent exogène pour pouvoir se mettre en place. (52)

Et pour bien précise et détaille les fonctions du poumon, et voire leur Microbiote, leur rôle et leur compositions et où l'on trouvé? Et leur relation avec immunité.

2. Microbiote Respiratoire

2.1. Définition et rôle du Microbiote

Le Microbiote respiratoire est l'ensemble des micro-organismes présents dans un environnement (ou < niche écologique >) donné, recoupant ainsi la notion, historique, de flore bactérienne. Il < physiologique >, d'origine intestinale et environnementale, varie qualitativement et quantitativement au long de l'arbre respiratoire.

Il s'avère qu'en réalité le Microbiote des voies respiratoire inferieures contient un écosystème dynamique de microorganismes notamment au sein des poumons et des bronches. (53)

Sa composition découlerait des facteurs ethniques et environnementaux de l'individu comme la zone géographique, le climat, l'exposition aux animaux domestique... le rôle du Microbiote respiratoire est encore mal connu, mais il se pourrait qu'il ait une part de responsabilité dans les maladies inflammatoires de l'arbre respiratoire. (53) (54)

Une connexion existe entre les Microbiote respiratoire et intestinal. Comme près de 70% des cellules immunitaires sont fabriquées dans les intestins, le Microbiote intestinal a un rôle clé dans l'immunité, et ce que ce soit au niveau local dans le tube digestif mais aussi à distance, au niveau du poumon. En effet une perturbation du Microbiote intestinal peut impacter le système respiratoire, pouvant favoriser le développement de maladies pulmonaires allergique ou infectieuses. (53) (54) (55)

2.2. Caractéristique de Microbiote respiratoire

Des études de grande ampleur ont permis d'obtenir des informations importantes quant à la structure et la composition du Microbiome du sujet sain au niveau de différentes niches écologique. La flore de l'arbre supérieure est très variable et abondante au niveau du rhinopharynx. Elle contient de nombreux opportunistes majeurs: Staphylocoque doré (orifices nasaires en particulier) Streptocoques (groupable ou non, dont *S. pneumoniae*) Haemophilus Neisseria (éventuellement Neisseriameningitidis dont le portage est transitoire) Branhamellacatarrhalis Anaérobies, corynébactéries, lactobacilles.

Au niveau de la trachée, la flore est minime et activement combattue par le mucus, les cils, les macrophages, etc.... L'arbre respiratoire inférieur est stérile. (56)

2.3. Méthodes d'étude et de caractérisation du Microbiome bactérien respiratoire

Contrairement aux niches écologiques, comme le tractus digestif depuis longtemps identifiées comme porteuses d'une véritable flore bactérienne, tractus respiratoire a longtemps été considéré comme stérile, les méthodes de culture dites < classique > ne permettant pas toujours d'isoler les bactéries anaérobies ou difficiles à cultiver. Depuis l'apparition des technologies moléculaire, indépendantes d'une étape de culture, le tractus respiratoire inférieur (dont le poumon) est maintenant reconnu comme une niche écologique à part entière, même titre que la peau ou le tube digestif. Les méthodes d'étude des communautés bactériennes ont considérablement évolué au cours des dernières années, du fait de l'identification d'un gène bactérien universel (codant l'ARN ribosomal 16S) et de l'amélioration progressive des techniques de séquençage, ainsi que l'obtention de puissances de calcul bioinformatique permettant de produire des millions séquences par échantillon. (57)

2.4. La physiopathologie du Microbiote

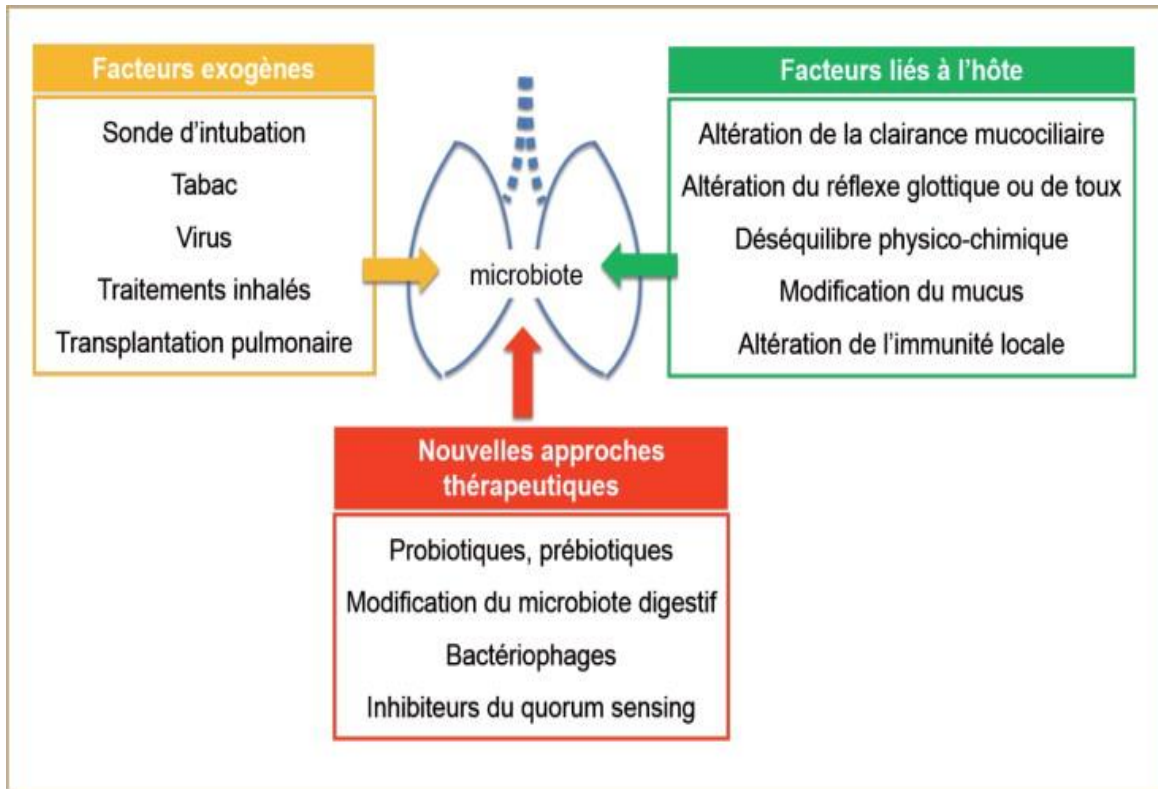


Figure20 : la physiologie du Microbiote respiratoire.

2.5. Le Microbiote et la grippe

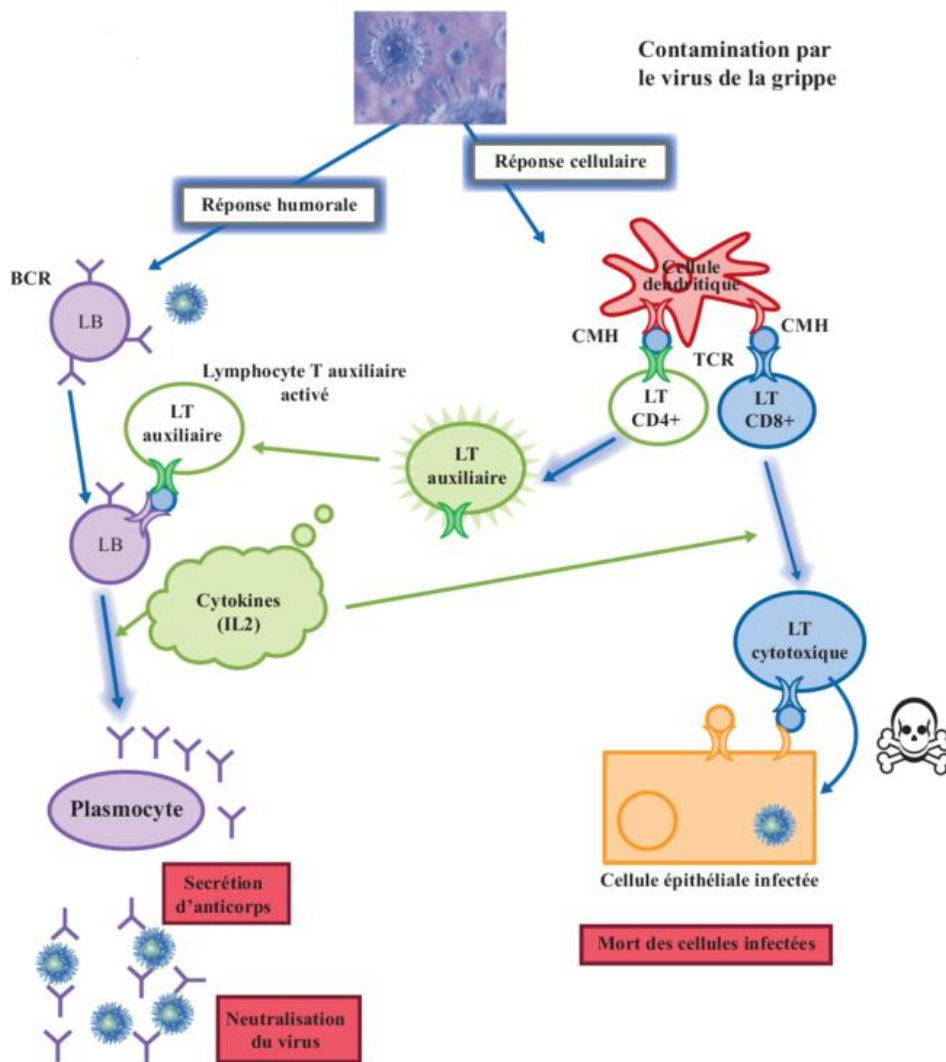


Figure21 : réaction du Microbiote au virus du la grippe.

La grippe est contagieuse, est diffère de l'un a l'autre par le biais des microgouttelettes Elle se propage rapidement d'une personne à l'autre par le biais des microgouttelettes contaminées qui libère dans l'air ou par le biais de salive . Le virus se propage d'autant mieux qu'il a la fâcheuse tendance à rester actif plusieurs heures sur les surfaces inertes. Pourtant, certains semblent presque naturellement immunisés. Des chercheurs de l'université du Michigan (États-Unis) pensent avoir compris pourquoi. Leur étude lie des bactéries présentes dans le nez et la gorge à la sensibilité au virus de la grippe.

CONCLUSION

Le Microbiote est l'ensemble des microorganismes (bactéries, microchampignon, levures et virus) vivant dans un environnement spécifique (appelé Microbiome) chez un hôte (animal = zoobiote, végétal= phytobiote, aérien= aérobiote) ou une matière animale ou végétale.

Dans les trois chapitres précédents on a présenté les Microbiotes cutané, intestinal et respiratoire, leur localisation, composition, fonction, fonction immunitaire et la physiopathologie de ce Microbiote

Le Microbiote cutané est la première barrière immunitaire externe défendant l'organisme contre les bactéries pathogènes.

Microbiote intestinal qui est présent au niveau de l'intestin grêle dont le rôle principal est d'intervenir dans la digestion et dans l'absorption des nutriments et il participe aussi dans l'équilibre de pH digestif

Microbiote respiratoire une suite du microbiote intestinal qui assure les échanges gazeux et participe dans l'élimination des bactéries pathogènes qui entrent par la voie aérienne

Le Microbiote intéresse de plus en plus la communauté scientifique, médecins et chercheurs. Des découvertes sont faites régulièrement à son sujet, concernant ses rôles et bienfaits sur l'organisme.

Résumé

Les Microbiotes bactériens colonisent les différentes cavités du corps et remplissent des fonctions essentielles. Ils constituent des écosystèmes complexes dont l'équilibre est constamment déplacé selon les conditions locales et environnementales. Il en résulte des variations de composition pouvant quelquefois évoluer vers des dysbioses, parfois génératrices de processus pathologiques. Les facteurs extérieurs influent particulièrement sur les microbiotes les plus exposés, tels que le microbiote cutané.

Abstract

The bacterial microbiota colonize different body cavities and fulfill essential functions, it constitutes complex ecosystems in the balance which is constantly displaced according to local and environmental conditions.

This results a variation of the composition that can sometimes evolve towards dysbiosis, sometimes generating a pathological process.

External factors particularly affect the most exposed microbiota, such as the cutaneous microbiota.

Références bibliographiques

- (1) Bruno Sassolas (2010). *Anatomie de la peau normale. Soins, La revue de référence infirmière*. 55 (748), 1-64.
- (2) <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/skin-non-melanoma/anatomy-andphysiology/?region=on>
- (3) <http://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/structures-roles-peau/quoi-peau-est-elle-composee>
- (4) Venus, M., Waterman, J., & McNab, I. (2011). *Basic physiology of the skin. Surgery*, 29(10), 471–474.
- (5) Prost-Squarcioni, C. (2006). *Histologie de la peau et des follicules pileux. Medecine/Sciences*, 22(2), 131–137.
- (6) Percival, S. L., Emanuel, C., Cutting, K. F., & Williams, D. W. (2012). *Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. International Wound Journal*, 9(1), 14–32.
- (7) Pr, S. E., De, D., Lyon, D. E., Lyon, C. C. D. E., Sp, E. E. A., Mathieu, P. A., ... Centrale, C. E. (2014). *Etude fonctionnelle de la communauté microbienne de la peau par une approche métagénomique*.
- (8) Systeme, L. E., & Cutane, I. (2011). *DOSSIER UE revêtement cutané Immunité innée et immunité adaptative, (DC), 1–7*.
- (9) *Les grandes fonctions de la peau Flore cutanée*. (2005). *Ann Dermatol Vénéréol*, 132(8S), 49–68.
- (10) https://fr.wikipedia.org/wiki/Microbiote_cutane_humain
- (11) Price PB. *The bacteriology of normal skin: a new quantitative test applied to a study of the bacterial flora and the disinfectant action of mechanical cleansing. J Infect Dis* 1938; 63 :301-18.

- (12) *Les Microbiote humains: des aillés pour notre santé. Encyclopédie de l'environnement*
- (13) Kong, H. H., & Segre, J. A. (2012). Skin microbiome: looking back to move forward. *The Journal of Investigative Dermatology*, 132(3 Pt 2), 933–939.
- (14) Noble W C . *Staphylococci on the skin. In : Noble W C , editor. The skin microflora and microbial skin disease . Cambridge University Press ; 1992 . p. 134 –50*
- (15) Mokni, M., &Abdelhak, S. (2014). Flore cutanée ,microbiote et microbiome, 1–4
- (16) Dunyach-Remy, C., Sotto, A., &Lavigne, J.-P. (2015). Le microbiotecutane :etude de la diversite microbienne et de son role dans la pathogenicite. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2015(469), 51–55.
- (17) Rosenthal, M., Goldberg, D., Aiello, A., Larson, E., &Foxman, B. (2011). Skin microbiota: Microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(5), 839–848.
- (18) Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews. Microbiology*, 9(4), 244–53.
- (19) Grice, E. a, Kong, H. H., Renaud, G., Grice, E. a, Kong, H. H., Renaud, G., ... Segre, J. a. (2008). A diversity profile of the human skin microbiotaA diversity profile of the human skin microbiota, 1043–1050.
- (20) Kong, H. H. (2011). Skin microbiome: Genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends in Molecular Medicine*, 17(6), 320–328.
- (21) Chen, Y. E., &Tsao, H. (2013). The skin microbiome: Current perspectives and future challenges. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(1), 143–155.
- (22) Mathieu, A., Vogel, T. M., & Simonet, P. (2014). The future of skin metagenomics. *Research in Microbiology*, 165(2), 69–76.&

- (23) Grice E A , Kong H H , Renaud G , Young A C , Bouffard G G , Blakesley R W , et al . *A diversity profile of the human skin microbiota . Genome Res* 2008 ; 18 : 1043 – 50.
- (24) Grice E A , et al . *Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome . Science* 2009 ; 324 : 1190 – 2 .
- (25) Sanford, J. A., & Gallo, R. L. (2013). *Functions of the skin microbiota in health and disease. Seminars in Immunology*, 25(5), 370–377.
- (26) Grice, E. A., Kong, H. H., Conlan, S., Deming, C. B., Davis, J., Young, A. C., ... Segre. (2009). *Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. Science (New York, N.Y.)*, 324(5931), 1190–2.
- (27) Capon K A , Dowd S E , Stamatatos G N , Nikolovski J . *Diversity of the human skin microbiome early in life. J Invest Dermatol* 2011; 131 :2026_32.
- (28) QentinNicard ; juillet 2016
- (29) <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponse/medecine-intestin-role-joue-t-il-immunite-11392/>
- (30) Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. *Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science* 2009 ; 326 : 1694–1697. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
- (31) Koropatkin NM, Cameron EA, Martens EC. *How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. Nat Rev Microbiol* 2012 ; 10 : 323–335.
- (32) <https://www.bienetre-et-sante.fr/quelle-est-la-fonction-de-la-flore-intestinale-a-t-elle-un-impact-sur-notr-sante/>
- (33) www.naturoparis.com Dr. MatteoSerino .

(34) Qin J, Li R, Raes J, *et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010 ; 464 :

56.65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

(35) Amar J, Chabo C, Waget A, *et al.* Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med* 2011 ; 3 : 559–

572. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

(36) Amar J, Serino M, Lange C, *et al.* Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 3055–

3061. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

(37) *DESC de Maladies Infectieuse et Tropicales/10Avril 2017/ Jean-Christophe Lagier, IHU Méditerranée Infection, Marseille.*

(38) *Barbut, Frédéric, et Francisca Joly. 2010. <Le Microbiote intestinal: équilibre et dysbiose>. Hépatogastro & Oncologie Digestive 17(6): 511-20.*

(39) *CDU-HGE <Microbiote et immunité intestinale> . Editions Elsevier-Masson -October 2014. Disponible sur :*

https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13-fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf.

(40) *<https://www.bienetre-et-sante.fr/> Marie-Caroline, Fontenay-sous-Bois : Quelle est la fonction de la flore intestinale? .*

(41) Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 ; 87 : 4–

14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

(42) Holmes E, Kinross J, Gibson GR, *et al.* Therapeutic modulation of microbiota-host metabolic interactions. *SciTransl Med* 2012 ; 4 : 137 rv

136. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

(43) Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med* 2010 ; 268 : 320–328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)][[Google Scholar](#)]

(44) Dethlefsen L, Eckburg PB, Bik EM, Relman DA. Assembly of the human intestinal microbiota. *Trends EcolEvol*2006 ; 21 : 517–

523. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

(45) Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, *et al.* A core gutmicrobiome in obese and lean twins. *Nature* 2009 ; 457 : 480–

484. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

(46) Backhed F, Ding H, Wang T, *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *ProcNatlAcadSci USA* 2004 ; 101 : 15718–

15723. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

(47) Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027–

1031. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

(48) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1156523316300269#!>

(49) Charles-Antoine Guilloux, Claudie Lamoreux, GenevièreHéry-Arnaud; *medicine/sciences*34, 253-260,2018

(50) <https://www.chuv.ch/fr/pneumologie/pne-home/recherche/axes-de-recherche/immunité-et-poumons/>

(51) Pabst R : *Is BALT a major component of the human lung immune system ? Immunol Today* 1992 ; 13 : 119-22.

(52) <https://www.em-consulte.com/rmr/article/143704>

(53) *DICKSON RP, ERB-DOWNWARD JR, MARTINEZ FJ, HUFFNAGLE GB.*

The Microbiome and the respiratory tract. Annu Rev Physiol. 2016, 78:481-504