

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université de Constantine -3-Salah Boubnider



Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

Mycobiote intestinal et santé humaine

Réalisé par :

Bentrad Lina

Delham Lamis

Boukahil Soundes Chaima

Boulfoul Ikhlas

Encadré par :

Dr. Meradji Assia

Co-encadré par :

Dr. Khazouz Amira

Membres de jury :

Pr. Allouache Badreddine
Dr. Ahraou Soraya

Professeur en parasitologie
MAHU en parasitologie

Année universitaire : 2023-2024

Table des matières

Remerciements	i
Table des matières	ii
Liste des figures	v
Liste des tableaux	vi
Liste des abréviations	vii
Introduction	17
CHAPITRE 01 : LE MICROBIOTE INTESTINAL	19
1 Le microbiote	19
1.1 Définition	19
1.2 Historique.....	20
2 Le microbiote intestinal	20
2.1 Définition	20
2.2 Composition du microbiote intestinal.....	21
2.3 Rôle du microbiote intestinal dans la santé humaine	21
2.3.1 Effet barrière et fonctions immunitaires.....	21
2.3.2 Fonctions métaboliques.....	22
2.3.2.1 Métabolisme des glucides.....	22
2.3.2.2 Métabolisme des gaz.....	23
2.3.2.3 Métabolisme des protéines	23
2.3.2.4 Métabolisme des lipides	24
2.4 Le microbiote et sa relation avec les différents axes.....	25
2.4.1 Axe intestin-organe	25
2.4.2 Axe intestin-cerveau.....	26
2.4.3 Axe intestin-foie.....	27
2.4.4 Axe intestin-os.....	29
2.4.4.1 Mécanismes potentiels d'action du microbiote intestinal sur la santé osseuse	29
2.4.5 Axe intestin-cœur	31
2.4.6 Axe intestin-poumon.....	32
2.4.7 Axe intestin-peau	33
2.4.8 Axe intestin-œil et impact sur les maladies oculaires.....	34
2.5 Le déséquilibre du microbiote intestinal	34
2.5.1 Implication du microbiote en pathologie humaine	36
2.5.1.1 Microbiote intestinal et obésité.....	36
2.5.1.2 Microbiote intestinal et cancer.....	36
2.5.1.3 Microbiote intestinal et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :	37

2.6	Transplantation de Microbiote Fécal (TMF).....	39
2.6.1	Transplantation de microbiote fécal dans les maladies humaines.....	40
2.6.1.1	Transplantation de microbiote fécal dans les maladies gastro-intestinales	40
2.6.1.2	Maladies non gastro-entérologiques	42
CHAPITRE 2 : LE MYCOBIOTE INTESTINAL		48
1	Le Mycobiote.....	48
2	Le mycobiote intestinal	49
2.1	Définition.....	49
2.2	Composition du mycobiote intestinal	49
2.3	Facteurs affectant la composition du mycobiote intestinal	50
2.3.1	Mode d'administration et exposition maternelle aux probiotiques.....	51
2.3.2	L'alimentation	51
2.3.3	Les facteurs métaboliques lipidiques	52
2.3.4	Autres facteurs	52
2.4	Les espèces fongiques.....	54
2.4.1	Candida.....	54
2.4.2	Malassezia	57
2.4.3	Saccharomyces cerevisiae.....	59
2.4.4	Aspergillus	60
2.4.5	Cladosporium et les levures chez les Dipodascaceae	61
2.4.6	Debaryomyces hansenii et Penicillium.....	61
3	Rôle du mycobiote intestinal dans la santé humaine.....	61
3.1	Le mycobiote intestinal et l'immunité de l'hôte.....	62
3.1.1	Les récepteurs de lectine de type C.....	62
3.1.2	Les Toll-like Receptor (TLR).....	63
3.1.3	L'implication des récepteurs de type Nod (NLR).....	63
3.2	Le rôle des cellules et des molécules	64
3.2.1	L'immunité innée	65
3.3	L'immunité adaptative.....	65
4	L'interaction entre les bactéries et les champignons	66
4.1	Interaction mutualiste	67
4.2	Commensalisme	68
4.3	Compétition.....	69
5	Dysbiose du mycobiote intestinal	72
5.1	Dysbiose du mycobiote et maladies intestinales	73
5.1.1	Le syndrome du côlon irritable SCI.....	73
5.1.2	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.....	73
5.2	Dysbiose du mycobiote intestinal et maladies métaboliques	74

5.2.1	Le Diabète.....	74
5.2.2	L'obésité.....	75
5.3	Dysbiose du mycobiote et cancer.....	76
5.3.1	Mycobiote intestinal dans le cancer colorectal.....	77
5.3.2	Cancer du pancréas.....	78
5.4	Autres maladies.....	79
6	Méthodes d'étude des champignons intestinaux.....	82
6.1	Méthodes dépendantes de la culture.....	82
6.1.1	MALDI-TOF-MS.....	84
6.2	Méthodes indépendantes de la culture.....	85
6.2.1	Extraction de l'ADN.....	86
6.2.2	PCR et choix d'amorces.....	87
6.2.3	Technologies de séquençage.....	88
6.2.4	Analyse bio-informatique.....	89
6.3	Les avantages et les inconvénients des méthodes de caractérisation du mycobiote.....	90
7	Les moyens pour rééquilibrer le mycobiote (Traitement).....	93
7.1	Les probiotiques.....	93
7.2	Les médicaments antifongiques.....	94
7.3	TMF.....	95
7.4	Les antibiotiques.....	97
7.5	Les vaccins.....	98
7.6	Régime.....	99
7.7	Nanotechnologies.....	100
7.8	Immunothérapie.....	101
	Conclusion.....	103
	Références Bibliographique.....	104
	Résumé.....	114

Abstract :

The human gastrointestinal tract harbors numerous microorganisms that play a crucial role in human health. These microorganisms encompass a variety of fungal species, collectively known as the gut mycobiota. Despite the considerable research focus on the gut microbiota, now acknowledged as the body's virtual organ, the gut mycobiota is also emerging as a significant contributor to human health and disease. Nevertheless, the interaction of the gut mycobiota with the host occurs early in life and is influenced by various factors such as the environment, food, age, and more. Within the gut mycobiota, *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia*, and *Cladosporium* stand out as the most commonly identified genera of fungi. Furthermore, an imbalance in the gut mycobiota, known as dysbiosis, can disrupt bodily functions and lead to various diseases, including gastrointestinal conditions (such as Crohn's disease and inflammatory bowel disease) and metabolic disorders (like obesity and diabetes). Yet, the comprehension of gut mycobiota dynamics has led to an increase in research on therapeutic interventions aimed at its rebalancing, including the use of probiotics, antifungal drugs and fecal microbiota transplantation (FMT). Ultimately, the gut mycobiota represents an important participant in human health that warrants greater acknowledgment.

This theoretical work aims to understand the microbiota and mycobiota, to identify their composition and essential functions in the human body, to study interactions and their influence on health, to evaluate their role in the metabolic and immune processes of the host, and to study the pathogenicity of dysbiosis

Keywords : gut microbiota, gut mycobiota, fungi, dysbiosis, rebalancing

ملخص

يضم الجهاز الهضمي البشري العديد من الكائنات الحية الدقيقة التي تلعب دورًا رئيسيًا في صحة الإنسان. تشمل هذه الكائنات الدقيقة مجموعة متنوعة من الفطريات، والتي تُعرف باسم ميكوبيوتا الأمعاء .

رغم التركيز البحثي الكبير على ميكوبيوتا الأمعاء لكونها تُعرف الآن بأنها العضو الافتراضي للجسم، إلا ان ميكوبيوتا الأمعاء تعتبر مساهما رئيسيا في صحة الإنسان وأمراضه. تتطور الميكوبيوتا المعوية منذ المراحل الأولى من الحياة وتتأثر بعوامل مختلفة مثل البيئة والعادات الغذائية والعمر وغيرها.

تتكون ميكوبيوتا الأمعاء من عدة فطريات منها *Candida* و *Saccharomyces* و *Malassezia* و *Cladosporium* كأكثر الأجناس الفطرية شيوعًا.

علاوة على ذلك، يمكن أن يؤدي عدم التوازن في ميكوبيوتا الأمعاء، المعروف باسم اختلال التوازن، إلى تعطيل وظائف الجسم ويؤدي إلى أمراض مختلفة، بما في ذلك أمراض الجهاز الهضمي (مثل مرض كرون والتهاب الأمعاء) والاضطرابات الأيضية (مثل السمنة والسكري). ومع ذلك، فإن محاولة فهم ديناميكيات ميكوبيوتا الأمعاء قد حفز على زيادة مجهودات البحث التي تركز على العلاجات التي تهدف إلى استعادة توازن ميكوبيوتا الأمعاء، مثل البروبيوتيك والأدوية المضادة للفطريات و زرع ميكوبيوتا البراز (TMF)

في النهاية، تعد ميكوبيوتا الأمعاء عنصرًا مهمًا في صحة الإنسان يحتاج إلى مزيد من البحث للتعرف عليه أكثر..

يهدف هذا العمل النظري إلى فهم الميكوبيوتا والميكوبيوتا، وتحديد تكوينها ووظائفها الأساسية في جسم الإنسان، ودراسة التفاعلات وتأثيرها على الصحة، وتقييم دورها في العمليات الأيضية والمناعية للمضيف ودراسة الأمراض في حالة خلل الحركة.

كلمات مفتاحية: ميكوبيوتا الأمعاء، ميكوبيوتا الأمعاء، فطريات، اختلال توازن، البكتيريا المعوية، إعادة التوازن

Résumé :

Le tractus gastro-intestinal humain est habité par de nombreux micro-organismes qui jouent un rôle crucial dans la santé humaine. Dans cette communauté microbienne se trouvent diverses espèces de champignons connues collectivement sous le nom de mycobiote intestinal. Malgré les recherches ont considérablement porté sur le microbiote intestinal, maintenant reconnu comme l'organe virtuel du corps, le mycobiote intestinal est également en train d'émerger comme un contributeur important à la santé humaine et à la maladie. Cependant, le mycobiote intestinal interagit avec l'hôte dans les premiers stades de la vie, et il est influencée par divers facteurs tels que les conditions environnementales, les habitudes alimentaires, l'âge, etc...

Dans le mycobiote intestinal, *Candida*, *Saccharomyces*, *Malassezia* et *Cladosporium* se distinguent comme les genres les plus communément identifiés de champignons. En outre, un déséquilibre dans le mycobiote intestinale, connue sous le nom de dysbiose, peut perturber les fonctions corporelles et conduire à diverses maladies, y compris les affections gastro-intestinales (telles que la maladie de Crohn et les maladies inflammatoires de l'intestin) et des troubles métaboliques (l'obésité et diabète). Néanmoins, Les efforts déployés pour comprendre les activités du mycobiote intestinal ont entraîné une augmentation des recherches sur les interventions thérapeutiques visant à son rééquilibrage, y compris l'utilisation de probiotiques, les antifongiques et la transplantation de microbiote fécale (TMF). En fin de compte, le mycobiote intestinal est un facteur important de la santé humaine qui mérite davantage d'attention et de reconnaissance.

Ce travail théorique a pour objectif de comprendre le microbiote et le mycobiote, d'identifier leur composition et leurs fonctions essentielles dans le corps humain, d'étudier les interactions et leur influence sur la santé, ainsi que d'évaluer leur rôle dans les processus métaboliques et immunitaires de l'hôte et d'étudier la pathogénicité en cas de dysbiose.

Mots clés : microbiote intestinal, mycobiote intestinal, champignons, dysbiose, rééquilibrage