



République Algérienne Démocratique Publique
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de
la Recherche Scientifique



Université de Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

**IMPLICATION DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS
LE DÉVELOPPEMENT DE L'OBÉSITÉ**

Mémoire

Présenté pour l'Obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Par

BELHOUCHE Soulaïma

BLADA Wissal

BOUANANE Kawthar

DOUIEB Raya

Devant le Jury Composé de :

| | | | |
|----------------|--------------|-------------------|--------------------------|
| Hocine LAOUAR | Président | Professeur | Université Constantine 3 |
| Samia BENSALÉM | Examinatrice | Professeur | Université Constantine 3 |
| Sihem ZITOUNI | Encadrante | Maître Assistante | Université Constantine 3 |

Année Universitaire

2021-2022

Table des Matières

| | |
|---|------|
| Liste des Figures | xiii |
| Liste des Tableaux | xv |
| Liste des Abréviations | xvi |
| Introduction | 1 |
| CHAPITRE I : LE MICROBIOTE INTESTINAL | 3 |
| I.1 Notions générales | 3 |
| I.1.1 Microbiote | 3 |
| I.1.2 Microbiome | 3 |
| I.2 Composition du microbiote intestinal | 3 |
| I.3 Notion d'entérotype | 6 |
| I.4 Fonctions du microbiote intestinal | 6 |
| I.4.1 Fonctions métaboliques et nutritionnelles | 6 |
| I.4.2 Effet barrière et protection | 8 |
| I.4.3 Fonction immunitaire | 8 |
| I.4.4 Axe intestin-cerveau | 9 |
| I.5 Interaction hôte-microbiote : l'homéostasie intestinale | 9 |
| I.6 Méthodes d'analyse du microbiote intestinal | 10 |
| I.6.1 Mise en culture | 10 |
| I.6.2 Techniques basées sur la biologie moléculaire | 11 |
| I.6.2.1 Séquençage de la sous-unité 16S ribosomique | 11 |
| I.6.2.2 Métagénomique | 11 |
| I.6.2.3 Métatranscriptomique | 11 |
| I.6.3 Autres méthodes | 11 |
| I.6.3.1 Métaprotéomique | 11 |
| I.6.3.2 Métabolomique | 11 |

| | | |
|---|--|----|
| I.7 | Dysbiose intestinale | 12 |
| I.7.1 | Définitions | 12 |
| I.7.2 | Types de dysbiose | 12 |
| I.7.3 | Facteurs influençant le microbiote intestinal | 14 |
| I.7.3.1 | Mode d'accouchement | 14 |
| I.7.3.2 | Terme de naissance | 14 |
| I.7.3.3 | Alimentation | 14 |
| I.7.3.4 | Âge | 16 |
| I.7.3.5 | Médicaments | 16 |
| I.7.3.6 | Alcool | 17 |
| I.7.3.7 | Environnement | 17 |
| I.7.3.8 | État psychologique | 18 |
| I.7.3.9 | Hygiène excessive | 19 |
| I.7.3.10 | Chirurgie bariatrique | 19 |
| I.7.4 | Dysbiose et pathologies | 20 |
| CHAPITRE II : SURPOIDS, OBÉSITÉ ET DYSBIOSE | | 22 |
| II.1 | Surpoids et obésité | 22 |
| II.1.1 | Définition | 22 |
| II.1.2 | Méthodes d'évaluation de la masse grasse ou paramètres anthropométriques | 22 |
| II.1.2.1 | Indice de masse corporelle (IMC) | 22 |
| II.1.2.2 | Indice de masse grasse (IMG) | 23 |
| II.1.2.3 | Périmètre abdominal (PA) | 23 |
| II.1.2.4 | Rapport Taille-Hanches (RTH) | 24 |
| II.1.2.5 | Impédancemétrie | 24 |
| II.1.3 | Epidémiologie | 24 |
| II.1.3.1 | Prévalence | 24 |
| II.1.3.1.1 | A l'échelle mondiale | 24 |
| II.1.3.1.2 | A l'échelle nationale | 25 |
| II.1.3.1.3 | A l'échelle locale | 25 |
| II.1.3.2 | Facteurs de risque | 26 |

| | |
|--|----|
| II.1.3.2.1 Régime alimentaire..... | 26 |
| II.1.3.2.2 Facteurs génétiques..... | 27 |
| II.1.3.2.3 Hypothyroïdie..... | 27 |
| II.1.3.2.4 Facteurs environnementaux et changement de mode de vie..... | 27 |
| II.1.3.2.5 Troubles de l'humeur..... | 28 |
| II.1.3.2.6 Médicaments..... | 28 |
| II.1.4 Physiopathologie..... | 28 |
| II.1.5 Complications pathologiques..... | 31 |
| II.1.5.1 Complications métaboliques..... | 32 |
| II.1.5.2 Complications cardiovasculaires..... | 32 |
| II.1.5.3 Complications respiratoires..... | 32 |
| II.1.5.4 Complications articulaires..... | 32 |
| II.2 Mécanismes reliant dysbiose et obésité..... | 32 |
| II.2.1 Hyperperméabilité intestinale..... | 33 |
| II.2.2 Inflammation de bas grade..... | 34 |
| II.2.3 Inflammation du tissu adipeux..... | 34 |
| II.2.4 Altération de l'axe microbiote-foie..... | 35 |
| II.2.5 Dysfonction métabolique..... | 36 |
| II.2.5.1 AGCC et extraction énergétique..... | 36 |
| II.2.5.2 Métabolisme des macronutriments..... | 37 |
| II.2.5.3 Polyphénols..... | 38 |
| II.2.5.4 Vitamine K..... | 39 |
| II.2.6 Comportement alimentaire..... | 39 |
| II.2.7 <i>Akkermansia muciniphila</i> : Une nouvelle cible pour contrôler l'obésité..... | 40 |
| II.3 Implication du microbiote dans le diagnostic précoce de l'obésité..... | 42 |
| CHAPITRE III : APPROCHES ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES..... | 44 |
| III.1 Restauration du microbiote intestinal et de la barrière intestinale..... | 44 |
| III.1.1 Mesures alimentaires..... | 44 |
| III.1.1.1 Aliments recommandés..... | 44 |

| | | |
|-------------|--|----|
| III.1.1.2 | Aliments déconseillés | 47 |
| III.1.2 | Compléments alimentaires | 47 |
| III.1.2.1 | Probiotiques | 47 |
| III.1.2.1.1 | Définition | 47 |
| III.1.2.1.2 | Mécanisme d'action | 48 |
| III.1.2.1.3 | Effets anti-obésogènes | 49 |
| III.1.2.1.4 | Utilisation | 50 |
| III.1.2.2 | Prébiotiques | 50 |
| III.1.2.2.1 | Définition | 50 |
| III.1.2.2.2 | Mécanisme d'action | 51 |
| III.1.2.2.3 | Effets anti-obésogènes | 52 |
| III.1.2.2.4 | Utilisation | 53 |
| III.1.2.3 | Synbiotiques | 53 |
| III.1.2.3.1 | Définition | 53 |
| III.1.2.3.2 | Mécanisme d'action | 54 |
| III.1.2.3.3 | Effets anti-obésogènes | 54 |
| III.1.2.4 | Vitamine D | 55 |
| III.1.2.5 | Magnésium | 56 |
| III.1.2.6 | Zinc | 56 |
| III.1.2.7 | Polyphénols | 56 |
| III.1.2.8 | Glutamine | 56 |
| III.1.3 | Phytothérapie | 57 |
| III.1.4 | Transplantation du microbiote fécal | 58 |
| III.2 | Autres mesures dans le protocole global de la prise en charge de l'obésité | 59 |
| III.2.1 | Nutriments clés | 59 |
| III.2.2 | Activité physique | 60 |
| III.2.3 | Gestion du stress et traitement des pulsions | 61 |
| III.2.4 | Lutte contre les polluants et les perturbateurs endocriniens | 61 |
| III.2.5 | Optimisation du sommeil | 62 |
| III.3 | Rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients atteints d'obésité | 62 |

| | |
|--|----|
| III.3.1 Bon usage des antibiotiques | 62 |
| III.3.2 Bon usage des compléments alimentaires | 63 |
| III.3.3 Éducation thérapeutique pour un mode de vie sain | 63 |
| Discussion | 65 |
| Conclusion | 69 |
| Références bibliographiques | |
| Annexes | |
| Résumé | |

Résumé

Depuis quelques années, le microbiote intestinal (l'ensemble des microorganismes vivant en symbiose dans notre tube digestif) est devenu un domaine de grand intérêt. Cette communauté est connue pour sa complexité et sa grande diversité d'espèces avec une variabilité interindividuelle. En outre, cet écosystème remplit des rôles essentiels dans le maintien de notre santé et il a été prouvé qu'il participe entre autres aux fonctions immunitaires et métaboliques. Par conséquent, la dérégulation du microbiote dite dysbiose pourrait être impliquée dans le développement de diverses maladies, dont l'obésité.

Plusieurs mécanismes reliant dysbiose et obésité ont été identifiés et justifiés par de nombreuses études publiées au cours de ces dernières années. Il a été démontré que la dysbiose participe au développement d'une inflammation chronique résultant d'une hyperperméabilité intestinale. Par ailleurs, les changements quantitatifs et qualitatifs de la composition bactérienne perturbent non seulement les fonctions métaboliques et énergétiques mais aussi l'humeur en modifiant la satiété et l'impulsion alimentaire ce qui contribue de façon directe à la prise de poids.

Au fur et à mesure des avancées scientifiques, le microbiote intestinal s'avère une piste thérapeutique et nutritionnelle prometteuse dans la prise en charge du surpoids/obésité. Sa modulation par l'adoption d'une alimentation anti-inflammatoire et la prise de probiotiques constitue le point de départ d'un protocole global qui permet d'interrompre le cercle vicieux de l'inflammation. D'ailleurs, la découverte d'une nouvelle bactérie, *Akkermansia muciniphila*, un acteur bénéfique dans le métabolisme corporel et dans le maintien de la santé intestinale, est devenue une cible intéressante pour contrôler l'obésité.

Le pharmacien, en tant que professionnel de la santé, joue un rôle indispensable dans la prise en charge des patients obèses, en assurant la préservation de la biodiversité du microbiote, en participant à l'éducation thérapeutique et à l'accompagnement des patients pour un mode de vie sain.

Mots clés : Microbiote - Dysbiose – Obésité – *Akkermansia muciniphila*– Probiotiques – Nutrition.

ملخص

في السنوات الأخيرة ، أصبح الميكروبيوتا (مجموعة الكائنات الحية الدقيقة التي تحيا في تعايش في الجهاز الهضمي) مجالاً ذا أهمية كبيرة. هذا المجتمع معروف بتعقيده و تنوعه العالي مع التباين بين الأفراد. في الواقع ، يؤدي هذا النظام البيئي وظائف أساسية في الحفاظ على صحتنا و قد ثبت أنه يساهم في وظائف المناعة والتمثيل الغذائي من بين أمور أخرى. لذلك ، اختلال الميكروبيوتا، المسمى اختلال التوازن المعوي، يمكن أن يساهم في ظهور عدد من الاضطرابات ، بما في ذلك السمنة.

تم تحديد وتبرير العديد من الآليات التي تربط بين التوازن المعوي و السمنة و ذلك من خلال العديد من الدراسات التي نشرت في السنوات الأخيرة. لقد ثبت أن اختلال التوازن المعوي يساهم في تطوير الالتهاب المزمن الناتج عن فرط نفاذية الأمعاء. علاوة على ذلك ، فإن التغييرات الكمية والنوعية في التركيب البكتيري لا يعطل وظائف التمثيل الغذائي والحيوي فحسب ، بل يعطل أيضاً الحالة المزاجية عن طريق تعديل حالة الشبع والاندفاع الغذائي ، مما يساهم بشكل مباشر في زيادة الوزن.

مع إجران تقدم علمي، أثبت الميكروبيوتا أنه وسيلة جيدة للتدخلات العلاجية والغذائية في علاج السمنة . يعتبر تعديله من خلال تبني نظام غذائي مضاد للالتهابات واستخدام البروبيوتيك نقطة انطلاق لبروتوكول شامل يمكن أن يقطع الحلقة المفرغة للالتهاب. بالإضافة إلى ذلك ، أصبح التعرف على بكتيريا جديدة تسمى " أكرمانسيا ميسينيفيلا"، وهي عنصر مفيد في التمثيل الغذائي للجسم وفي الحفاظ على صحة الأمعاء ، هدفاً مثيراً للاهتمام للسيطرة على السمنة.

يلعب الصيدلاني ، بصفته اختصاصياً صحياً ، دوراً لا غنى عنه في مرافقة مرضى السمنة ، من خلال ضمان الحفاظ على التنوع البيولوجي للميكروبيوتا، وكذلك من خلال توفير التثقيف العلاجي والدعم المناسب للمرضى من أجل أسلوب حياة صحي.

كلمات مفتاحية : الميكروبيوتا - اختلال التوازن المعوي - السمنة - أكرمانسيا ميسينيفيلا - البروبيوتيك - التغذية.

Abstract

In recent years, the intestinal microbiota (the set of microorganisms that live in symbiosis in our digestive tract) has become a field of great interest. This community is renowned for its complexity and its vast diversity of species with an inter-individual variability. In addition, this ecosystem fulfills crucial roles in the maintenance of our health and has been demonstrated to contribute in immune and metabolic functions among others. Therefore, the deregulation of the microbiota, called dysbiosis, could be involved in the emergence of a number of disorders, including obesity.

Several mechanisms linking dysbiosis and obesity have been identified and justified by numerous studies published in recent years. It has been shown that dysbiosis participates in the development of chronic inflammation resulting from intestinal hyperpermeability. Furthermore, the quantitative and qualitative changes in bacterial composition not only disrupts metabolic and energetic functions but also the mood by modifying satiety and the food impulse, which contributes directly to weight gain.

As scientific advances are made, the intestinal microbiota is proving to be a promising therapeutic and nutritional avenue in the treatment of overweight/obesity. Its modulation through the adoption of an anti-inflammatory diet and the use of probiotics is considered as the starting point of a global protocol that can interrupt the vicious cycle of inflammation. Additionally, the identification of a novel bacteria called *Akkermansia muciniphila*, a beneficial player in body metabolism and in the preservation of intestinal health, has become an interesting target to control obesity.

The pharmacist, as a health professional, plays an indispensable role in the management of obese patients, by ensuring the preservation of the biodiversity of the microbiota, as well as by providing therapeutic education and proper support of patients for a healthy lifestyle.

Key words : Microbiota - Dysbiosis - Obesity - *Akkermansia muciniphila*- Probiotics - nutrition.



Réalisé par : Melle. BELHOUCHE Soulaïma Melle. BLADA Wissal
Melle. BOUANANE Kawthar Melle. DOUIEB Raya

TITRE : IMPLICATION DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'OBÉSITÉ

Mémoire de fin d'étude en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Résumé

Depuis quelques années, le microbiote intestinal (l'ensemble des microorganismes vivant en symbiose dans notre tube digestif) est devenu un domaine de grand intérêt. Cette communauté est connue pour sa complexité et sa grande diversité d'espèces avec une variabilité interindividuelle. En outre, cet écosystème remplit des rôles essentiels dans le maintien de notre santé et il a été prouvé qu'il participe entre autres aux fonctions immunitaires et métaboliques. Par conséquent, la dérégulation du microbiote dite dysbiose pourrait être impliquée dans le développement de diverses maladies, dont l'obésité.

Plusieurs mécanismes reliant dysbiose et obésité ont été identifiés et justifiés par de nombreuses études publiées au cours de ces dernières années. Il a été démontré que la dysbiose participe au développement d'une inflammation chronique résultant d'une hyperperméabilité intestinale. Par ailleurs, les changements quantitatifs et qualitatifs de la composition bactérienne perturbent non seulement les fonctions métaboliques et énergétiques mais aussi l'humeur en modifiant la satiété et l'impulsion alimentaire ce qui contribue de façon directe à la prise de poids.

Au fur et à mesure des avancées scientifiques, le microbiote intestinal s'avère une piste thérapeutique et nutritionnelle prometteuse dans la prise en charge du surpoids/obésité. Sa modulation par l'adoption d'une alimentation anti-inflammatoire et la prise de probiotiques constitue le point de départ d'un protocole global qui permet d'interrompre le cercle vicieux de l'inflammation. D'ailleurs, la découverte d'une nouvelle bactérie, *Akkermansia muciniphila*, un acteur bénéfique dans le métabolisme corporel et dans le maintien de la santé intestinale, est devenue une cible intéressante pour contrôler l'obésité.

Le pharmacien, en tant que professionnel de la santé, joue un rôle indispensable dans la prise en charge des patients obèses, en assurant la préservation de la biodiversité du microbiote, en participant à l'éducation thérapeutique et à l'accompagnement des patients pour un mode de vie sain.

Mots clés : Microbiote - Dysbiose – Obésité – *Akkermansia* – Probiotique – Alimentation.

Encadré par : Dr. ZITOUNI Sihem

Année universitaire: 2021-2022