

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE-MICROBIOLOGIE



Mémoire de fin d'études

En vue d'obtention du Diplôme Master II en Biochimie de la nutrition

Option : Biochimie de la nutrition

Thème

Les effets des oméga-3 sur la flore
intestinale

Présenté par :

- AMEZIANE *Thanina*
- HAKEM *Nadjiba*

Devant le jury :

Président : Mme ALMI-SEBBANE Dalila

Maître de conférences classe B

Examineur : Mme FERHI Cherifa

Maître assistante classe A

Promotrice : Mme MESSAOUDI Djamila

Maître de conférences classe B

2020-2021

Remerciement

Nous tenons à remercier tout d'abord *ALLAH*, le digne de louange, le très miséricordieux, qui nous a permis d'accomplir ce travail.

En second lieu, nous tenons à remercier profondément notre promotrice Madame MESSAOUDI Djamila pour son encadrement exceptionnel, ses conseils avisés, sa très précieuse aide, sa disponibilité, sa patience et son accompagnement tout au long de la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect et notre sincère reconnaissance.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury :
Mme ALMI-SEBANE Dalila et Mme FERHI Cherifa d'avoir consentis à examiner notre travail. Veuillez accepter l'expression de notre profonde gratitude.

Nous adressons nos plus sincères remerciements à tous les enseignants du département de BMC de qui, par leurs enseignements et par leurs conseils ont considérablement contribué à notre formation durant tout notre cursus universitaire.

Dédicace

Je dédie ce mémoire de fin d'étude,

A ma chère mère, Ouiza pour son amour, ses encouragements et ses sacrifices

A mon père Mohamed, pour son soutien, son affection et la confiance qu'il m'a accordé

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect
que j'ai toujours eu pour vous*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuits pour mon éducation et mon
bien-être, que dieux vous préserve et vous procure santé et longue vie.*

*A mes très chers frères Aziz, Youcef et sa femme Ferroudja et mon petit frère Messipsa et ma
jolie sœur, Rachida et son mari Mourad, que dieu vous donne santé, bonheur, courage et
surtout réussite*

A mon neveu Youva et mes anges Anaïs, Alycia et Céline

A mes grands-parents, mes tantes, mes oncles et mes cousins et cousines,

A tous mes amis sans exception

Au nom de l'amitié qui nous réunit, et au nom de nos souvenirs inoubliables

*A tous ceux qui m'ont aidé à l'élaboration de ce travail
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection*

A ma chère binôme Nadjiba et à toute sa famille

Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A tous ceux qui me sont chers

THANINA

Dédicace

Je dédie ce mémoire de fin d'étude,

*A celle qui m'a arrosée de tendresse et d'espoirs à la source d'amour incessible, la plus
adorable maman au monde*

A mon père, pour son soutien, son affection et la confiance qu'il m'a accordé

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai
toujours eu pour vous.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jours et nuit pour mon éducation et mon bien-être,
que dieux vous préserve et vous procure santé et longue vie*

*A mon très cher frère Dahmen et mes adorables sœurs, Karima et son mari Ahmed, Sabrina et
katia puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite*

A mes anges Mahamed et Asma

A ma meilleure amie et sœur Feriel

A tous mes amis sans exception

Au nom de l'amitié qui nous réunit, et au nom de nos souvenirs inoubliables

Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A ma chère binôme Thanina et à toute sa famille

A toute ma famille qui a toujours été présente par ses encouragements

A tous ceux qui m'ont aidé à l'élaboration de ce travail

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection

A tous ceux qui me sont chers

NADJIBA

Alicament : Aliment dont la composition explicitement formulée implique un effet actif sur la santé du consommateur.

Ferroptose : est une forme de mort cellulaire nécrotique qui a été décrite récemment grâce à l'utilisation d'un composé chimique, l'érastine, sélectionné sur sa capacité à tuer les cellules cancéreuses porteuses de l'oncogène Ras activé.

Leucotriène : est un eicosanoïde à 3, 4 ou 5 doubles liaisons. Ceux à 3 et 5 doubles liaisons sont issus respectivement des acides dihomog- γ -linoléinique et eicosapentanoïque. Les leucotriènes à 4 doubles liaisons sont formés à partir de l'acide arachidonique grâce à une 5-lipooxygénase.

Nutraceutique : est une alternative santé et bien-être plus naturelle. En effet, la nutraceutique réunit tous les actifs naturels, sous forme de compléments alimentaires, qui agissent bénéfiquement sur l'organisme et répondent à une problématique de santé.

Souris sans germe ou exempts de germes (germe-free en anglais) : sont des organismes multicellulaires n'ayant aucun micro-organisme vivant dans ou sur eux. Ces souris sont élevées en utilisant plusieurs méthodes pour contrôler leurs expositions à des agents viraux bactériens ou parasitaires. Ces organismes sont généralement utilisés dans le cadre de l'étude d'un microbiome ou un contrôle minutieux des contaminants extérieurs est requis.

Stéato-hépatite non alcoolique : (SHNA), est définie histologiquement par l'association d'une stéatose et d'une inflammation lobulaire. La stéatose pure sans hépatite et la SHNA, qui ont des causes communes, sont regroupées sous le terme de maladie du foie stéatosique (non-alcoholic fatty liver disease NAFLD).

ADN : L'acide désoxyribonucléique

ADNr : L'acide désoxyribonucléique ribosomique

AG : Acide Gras

AGCC : d'acides gras à chaînes courtes

AGMS : Acide Gras Mono-Insaturé

AGPI : Acide Gras Polyinsaturé

AGPI LC : Acide Gras Polyinsaturés à longues chaînes

AGS : Acide Gras Saturé

ALA : Acide Alpha-linolénique

ANC : Apport Nutritionnel Conseillé

ARN : L'acide ribonucléique

ARNr : L'acide ribonucléique ribosomique

ATP : Adénosine Triphosphate

Cell M : Cellules à plis microscopiques

cm : Centimètre

COX2 : Cyclooxygénase 2

Cu : Cuivre

DHA : Acide Docosahexaénoïque

DMLA : La dégénérescence maculaire liée à l'âge

E. coli : Escherichia coli

ECP : L'électrophorèse en champ pulsé

EFSA: European Food Safety Authority

EPA: Acide Eicosapentaénoïque

FAO : Organisation de l'Alimentation et d'Agriculture

Fe : Fer

FISH : L'hybridation *in situ* en fluorescence

FOS : Fructo-oligosaccharides

g : gramme

GOS : Galacto-oligosaccharides

HPI : Hyperperméabilité intestinale intercellulaire

IgA : Immunoglobulines de type A

J : Jour

Kcal : kilocalorie

Kg : kilogramme

L : Litre

LA : acide linoléique

LPS : Lipopolysaccharides

min : minute

Mg : milligramme

ml : millilitre

NAFLD : stéatose hépatique non alcoolique (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*)

NCG : N-carbamylglutamate

NH₃ : ammoniac

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Réaction

PG : Prostaglandine

PGE₃ : Prostaglandine E₃

PGF : productivité globale des facteurs

pH : potentiel hydrogène

PLFR : Le polymorphisme de longueur des fragments de restriction

SCFA: Short-chain fatty acids (propionate, butyrate, acetate)

SII : système immunitaire intestinal

TG : Triglycérides

TMA : Triméthylamine

TXA₂ : Thromboxane A₂

ω₃ (n-3) : oméga-3

ω₆ (n-6) : oméga-6

Figure 1 : Acide gras saturé	2
Figure 2 : Acide gras mono-insaturé	3
Figure 3 : Acide gras polyinsaturés	3
Figure 4 : Structure et nomenclature des principales familles d'AG	4
Figure 5 : Structure des principaux acides gras du groupe oméga-3	5
Figure 6 : Métabolisme des oméga-3	6
Figure 7 : Huile oméga-3 en gélule.....	10
Figure 8 : Oméga 3 en forme de poudre	10
Figure 9 : Préparation multivitaminique, huile de poisson Oméga-3	11
Figure 10 : Propriétés des oméga-3 sur l'organisme	11
Figure 11 : La Synthèse d'un Triglycéride	14
Figure 12 : Intestin grêle et organes voisins	19
Figure 13 : Schéma représentatif des différentes couches de l'intestin grêle	20
Figure 14 : L'épithélium intestinal	20
Figure 15 : Techniques moléculaires d'études du microbiote intestinal	23
Figure 16 : Schéma synthétique des microorganismes de l'intestin	25
Figure 17 : Représentation spatiale et longitudinale de la composition et de nombre de bactéries dans le tractus gastro-intestinal	27
Figure 18 : Schéma synthétique des types de microbiote	28
Figure 19 : Développement du microbiote intestinal chez le nouveau	31
Figure 20 : Les cellules immunitaires intestinales	37
Figure 21 : Un régime dysbiotique perturbe la composition du microbiote intestinal et affecte l'intégrité de la barrière intestinale	47

Tableau I : Les apports conseillés en acides gras chez l'adulte	8
Tableau II : Composés majoritaires provenant de l'oxydation des acides linoléique et linolénique	18
Tableau III : Résumés d'études examinant l'influence des oméga-3 sur le microbiote intestinal animal et humain	43

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre I : Les oméga-3

I. Rappels sur la biochimie des lipides	2
I.1. Définition des lipides	2
I.2. Classification des lipides	2
II. La classification des acides gras	2
II.1. Les acides gras saturés (AGS)	2
II.2. Les acides gras mono-insaturés (AGMS)	3
II.3. Les acides gras polyinsaturés (AGPI)	3
III. La nomenclature des acides gras polyinsaturés	4
IV. Les acides gras polyinsaturés oméga-3	5
IV.1. Définition	5
IV.2. Les principaux acides gras du groupe oméga-3	5
IV.3. Métabolisme des oméga-3	6
IV.4. Les sources alimentaires des acides gras poly-insaturés omega-3	7
IV.4.1. Appellation	7
IV.4.2. Origines	8
V. Les besoins en acides gras poly-insaturés oméga-3	9
VI. Apport complémentaire	10
VII. Les effets des omégas-3 sur la santé	11
VII.1. Action anti-inflammatoire	12
VII.2. Action cardiovasculaire	12
VII.2.1. Action sur la triglycéridémie	13
VII.2.2. Action sur l'arythmie	14

VII.2.3. Action sur l'agrégation plaquettaire	14
VII.2.4. Action sur la contractilité	15
VII.3. Le processus tumoral	15
VII.4. Grossesse.....	15
VIII. L'enrichissement de l'alimentation en acides Gras polyinsaturés oméga-3	16
VIII.1. Augmentation des apports en acide alpha-linolénique	16
VIII.2. Augmentation des apports en acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la série oméga-3 (EPA et DHA principalement)	17
VIII.3. Évaluation du risque de peroxydation des acides gras de la famille oméga-3	17
VIII.4. Le processus d'oxydation des acides gras et les principaux produits de décomposition.....	17

Chapitre II : La flore intestinale

I. L'intestin grêle	19
II. L'épithélium intestinal.....	20
III. Définition du microbiote intestinal	21
IV. Méthodes d'analyses du microbiote intestinal	21
IV.1. les méthodes traditionnelles par culture	21
IV.2. Les méthodes moléculaires	22
IV.3. Les méthodes qualitatives	22
IV.4. Les méthodes quantitatives	24
V. Composition du microbiote intestinal	24
V.1. La composition en chiffres	25
V.2. Spécificité anatomique du microbiote intestinal.....	25
V.2.1. Axe longitudinal.....	25
V.2.2. Axe radial	26
V.3. La flore bactérienne	27

V.3.1. La flore dominante et sous dominante	28
V.3.2. La flore allochtone	30
V.4. Les virus.....	30
V.5. Autres : les eucaryotes	30
VI. La mise en place de la flore	30
VII. Facteurs influençant la mise en place	31
VII.1. Influence du mode d'accouchement	31
VII.2. Influence de la date du terme de la grossesse	32
VII.3. l'environnement	32
VII.4. l'alimentation	32
VII.5. Le terme de naissance	32
VII.6. L'usage de l'antibiothérapie.....	33
VIII. Stabilité du microbiote intestinal.....	33
IX. Les fonctions de la flore intestinale	33
IX.1. Fonctions métaboliques.....	34
IX.2. Effet barrière Protection contre les pathogènes.....	36
IX.3. Fonction immunitaire	36
X. Interactions hôte-microbiote dans l'intestin: homéostasie intestinale	37
XI. Variation de la flore au cours du temps	38
XII. Rupture de l'équilibre fonctionnel de microbiote intestinal	39
XII.1. Les causes des perturbations de l'écosystème intestinal.....	39
XII.2. Les conséquences de déséquilibre de l'écosystème intestinal	40

Chapitre III : Effets des Oméga-3 sur la flore intestinale

I. Le microbiote et l'alimentation.....	41
II. Les interactions entre les oméga-3 et le Microbiote intestinal	42
III. Les oméga-3 améliorent la flore intestinale	45
III.1. Les résultats de l'étude	45
IV. Microbiote et Dysbiose	46
V. Les différents régimes qui peuvent induire une dysbiose	46
Conclusion	47
Références	

Introduction

L'alimentation est depuis toujours, l'une des préoccupations principales de l'être humain. Au fil des siècles, notre rapport à la nourriture s'est profondément modifié. Ces dernières décennies, dans les pays industrialisés, la quantité et l'apparence ont pris le pas sur la qualité, qui n'est souvent pas prise en compte comme acteur de la santé. Les lipides sont un des trois nutriments de base. Couramment, les personnes les classent tous dans la même catégorie : « graisse à manger le moins possible ». Les huiles alimentaires courantes, par exemple, ont des compositions en acides gras (AG) très différentes. Certaines sont-elles meilleures pour la santé que d'autres ? Intéressons-nous aux acides gras et aux oméga-3 en particulier qui intéressent de plus en plus l'opinion publique (**Klisnik, 2000**).

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI n-3) figurent parmi les nutriments essentiels au bon fonctionnement du corps, mais aussi à son développement depuis le plus jeune âge. Ils se répartissent en trois groupes : l'acide alpha linolénique (ALA), l'écasapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) (**Bourre, 2005**).

La microflore intestinale est en interrelation permanente avec les aliments et l'organisme humain, l'ensemble constituant un écosystème complexe. Indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, toute modification de l'un ou de l'autre de ses constituants est susceptible de perturber l'équilibre et le fonctionnement de l'ensemble. On parle de relation symbiotique, car plus que la cohabitation, cette flore et son hôte ont besoin l'un de l'autre pour survivre. Ces microorganismes résident à différents endroits de l'organisme.

Des études plus récentes montrent que les acides gras oméga-3 ont une influence sur le microbiote et l'objectif de notre travail est de révéler cette influence, de ce fait, notre mémoire est composée de trois chapitres. Le premier chapitre est consacré à la présentation des acides gras polyinsaturés oméga-3, leur composition, nomenclature, classification, leur origine et leurs fonctions sur l'organisme. Le deuxième chapitre traite le microbiote intestinal et le dernier chapitre est réservé aux effets d'oméga-3 sur la flore intestinale, un chapitre qui met l'accent sur les relations entre microbiote et l'alimentation, microbiote et oméga-3, et microbiote et dysbiose.

I. Rappels sur la biochimie des lipides

I.1. Définition des lipides

Les lipides communément appelés matière grasse, représentent un des constituants des organismes vivants. Ce sont des molécules organiques, possédant un caractère physique de non dissolution dans l'eau (**Oomah, 2001**).

I.2. Classification des lipides

Selon la réserve énergétique, les lipides sont classés en trois familles :

- **Les triglycérides** : sont les principaux composés des lipides. Ils sont des triesters d'un alcool (le glycérol) et d'acides gras (**Bardon et al., 2005**) ;
- **Les phospholipides** : ils forment la structure de base de la membrane plasmique. Ils sont composés de molécules dites amphiphiles (**Audette, 2006**) ;
- **Les stéroïdes** : ils comprennent certains alcools (les stérols), des acides biliaires et diverses hormones synthétisées à partir du cholestérol (les stéroïdes) (**Goursac, 2007**).

II. La classification des acides gras

Les acides gras sont classés en trois groupes selon le nombre de doubles liaisons unissant deux atomes de carbone. Ces acides gras sont :

- Les acides gras saturés ;
- Les acides gras insaturés : ils sont divisés en deux groupes :
 - Les acides gras mono-insaturés ;
 - Les acides gras polyinsaturés (**Douste-Blazy et Mendy, 1988**).

II.1. Les acides gras saturés (AGS)

Une graisse est qualifiée de saturer quand la majorité de ses acides sont saturés (ne possédant pas de doubles liaisons) (figure1). Les principaux étant l'acide palmitique et l'acide stéarique, ainsi que l'acide linoléique (**Robertfroid, 2002**).

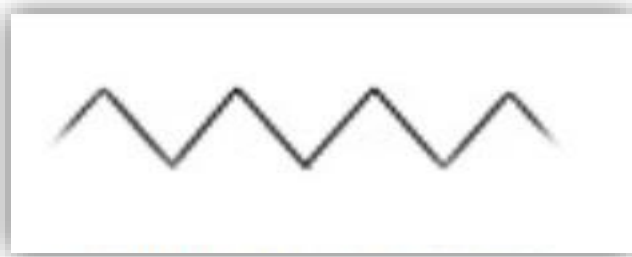


Figure 1 : Acide gras saturé (**Anonyme, 1996**).

II.2. Les acides gras mono-insaturés (AGMS)

Une graisse est qualifiée de mono-insaturée quand les acides gras ne possèdent qu'une seule double liaison (figure 2). Le principal étant l'acide oléique (oméga-9, type trouvé en grande quantité dans l'huile d'olive et de Colza) (Pais, 2006 ; Bourre, 2005).

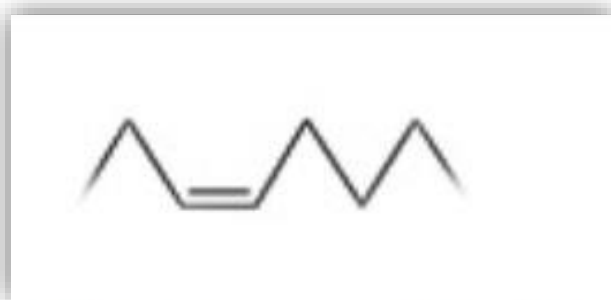


Figure 2 : Acide gras mono-insaturé (Anonyme, 1996).

II.3. Les acides gras polyinsaturés (AGPI)

Une graisse est qualifiée de polyinsaturée quand une part de ses acides gras constitutifs possèdent au moins deux doubles liaisons (figure 3). Parmi les acides gras polyinsaturés se distinguent les oméga-3 dont le précurseur est l'acide alpha linolénique (ALA, C18 : 3 n-3), et les oméga-6 dont le précurseur est l'acide linoléique (LA, C18: 2 n-6) (Lecerf, 2001 ; Graille, 2003).

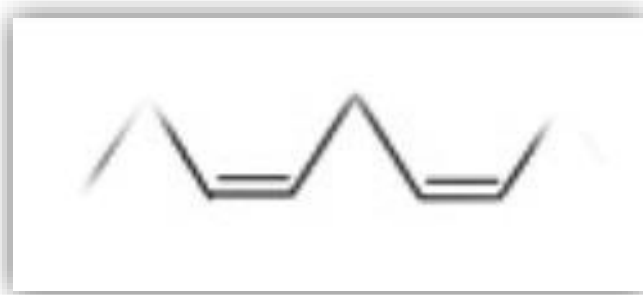


Figure 3 : Acide gras polyinsaturés (Anonyme, 1996).

La structure des acides gras insaturés est moins rigide comparativement à celle des acides gras saturés et ce par la présence de doubles liaisons (Jotterand et Kizirian, 2007).

III. La nomenclature des acides gras polyinsaturés

Différentes nomenclatures sont employées pour désigner le nombre et la position des doubles liaisons (figure 4). Les physiologistes caractérisent les AG au moyen d'une nomenclature dans laquelle apparaissent successivement le nombre d'atomes de carbone, le nombre de doubles liaisons et la position de la première double liaison numérotée à partir de l'extrémité méthyle terminale. La nomenclature des chimistes se distingue de la précédente par le fait que la position des doubles liaisons est numérotée en comptant les atomes de carbone à partir de l'extrémité carboxyle, qui est la fonction biologiquement active de tous les AG (Dacosta, 1998 ; Guesnet *et al.*, 2005).

Ainsi la nomenclature abrégée est (A : x wy) ou (A : x Δz) avec A correspondant au nombre de carbones, x le nombre d'insaturations, y la position de la première insaturation numérotée à partir de l'extrémité méthyle terminale (notation utilisé par les physiologistes) et z la position des doubles liaisons à partir du premier carbone (notation utilisé par les chimistes) (Ferreira *et al.*, 2013).

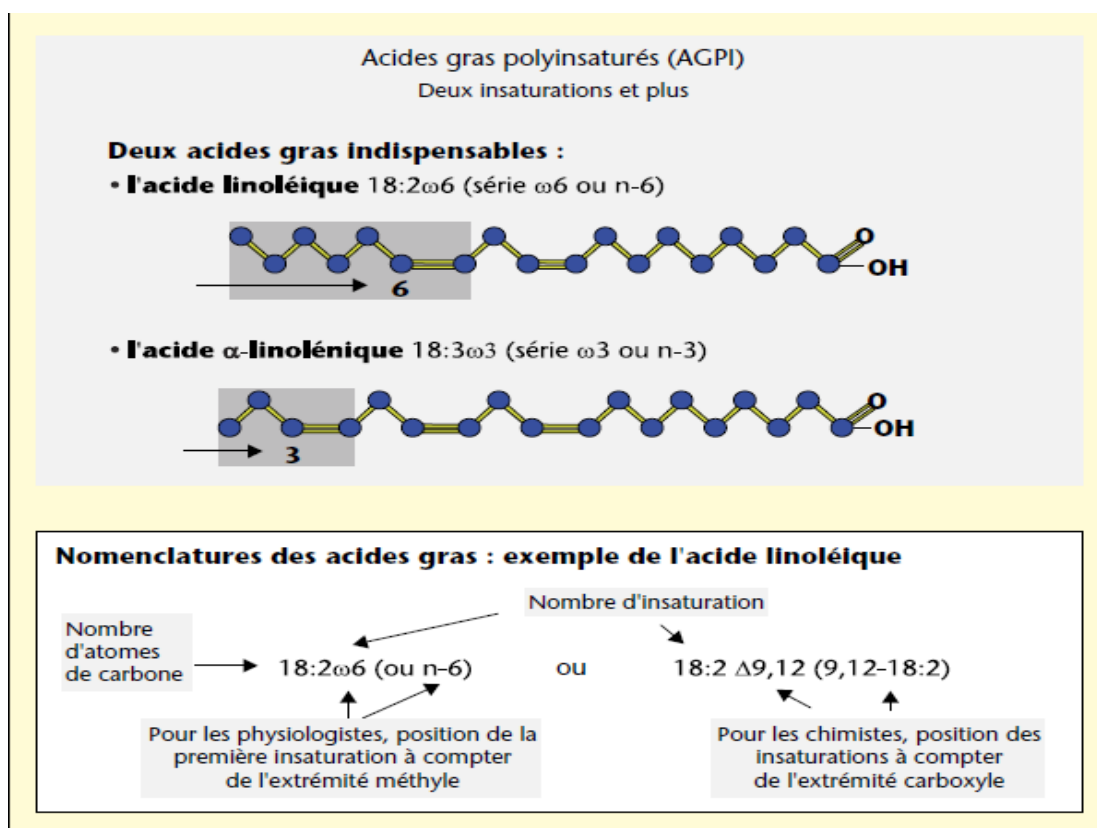


Figure 4 : Structure et nomenclature des principales familles d'AG (Guesnet *et al.*, 2005).

IV. Les acides gras polyinsaturés oméga-3

IV.1. Définition

Les oméga-3 (n-3) sont des acides gras polyinsaturés à chaîne longue (**AGPI-LC**), que l'on qualifie d'essentiels. En effet, incapables de synthétiser ces composants par eux-mêmes, les mammifères doivent impérativement subvenir à leurs besoins en acides gras oméga-3 par voie exogène, c'est-à-dire *via* l'alimentation. Détenteurs d'une double liaison en position C3 à partir de l'extrémité méthylée de la molécule, les acides gras oméga-3 sont reconnus pour être des composants fondamentaux des membranes biologiques, sans compter les multiples effets bénéfiques sur la santé qui leur sont attribués (**Guy, 2004 ; Flock et al., 2013**).

IV.2. Les principaux acides gras du groupe oméga-3

Les oméga-3 sont constitués de trois éléments principaux d'acides gras qui se suivent métaboliquement par insertions successives de doubles liaisons chimiques et par additions de couples de deux atomes de carbones (Figure5). Ainsi les acides gras polyinsaturés du groupe oméga-3 sont :

- L'acide Alpha-linolénique (ALA) (C18 : 3 n-3) ;
- L'acide Eicosapentaénoïque (EPA) (C20 :5 n-3) ;
- L'acide Docosahexaénoïque (DHA) (C22 :6 n-3) (**Montain, 2004**).

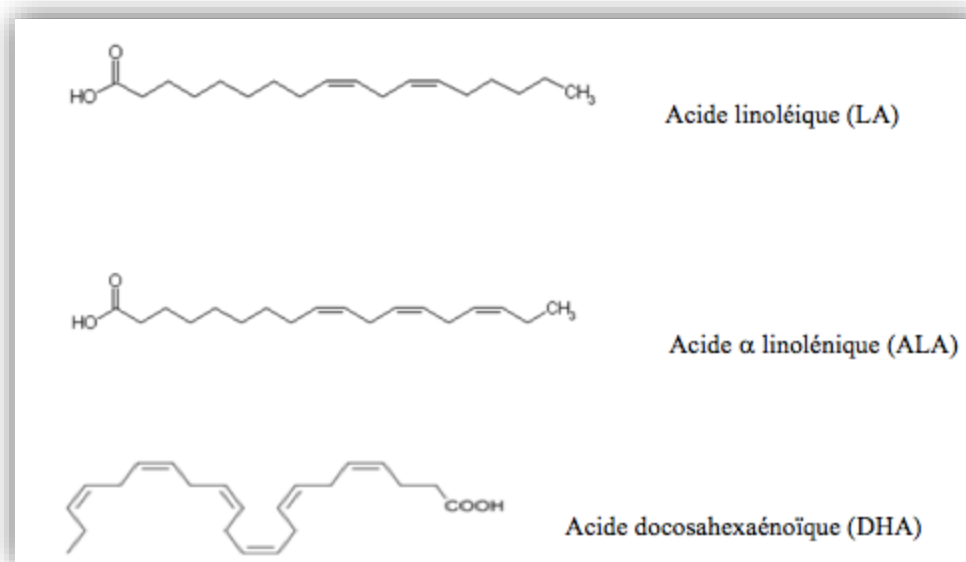


Figure 5 : Structure des principaux acides gras du groupe oméga-3 (**Montain, 2004**).

IV.3. Métabolisme des oméga-3

La conversion de l'acide alpha linolénique (ALA) en acides gras à chaîne longue se fait par une succession de désaturations et d'élongations localisées dans le réticulum endoplasmique de toutes les cellules de l'organisme (figure 6). L'addition de doubles liaisons et d'atomes de carbone se fait vers l'extrémité carboxyle conservant ainsi la structure oméga-3 du précurseur d'origine (acide alpha linolénique) et met en jeu l'action séquentielle des désaturases (Delta 6 et Delta 5) et d'une élongase. La synthèse d'oméga-3docosahexaénoïque (DHA) nécessite une étape terminale de Béta-oxydation (Dacosta, 1998 ; Lecerf, 2001).

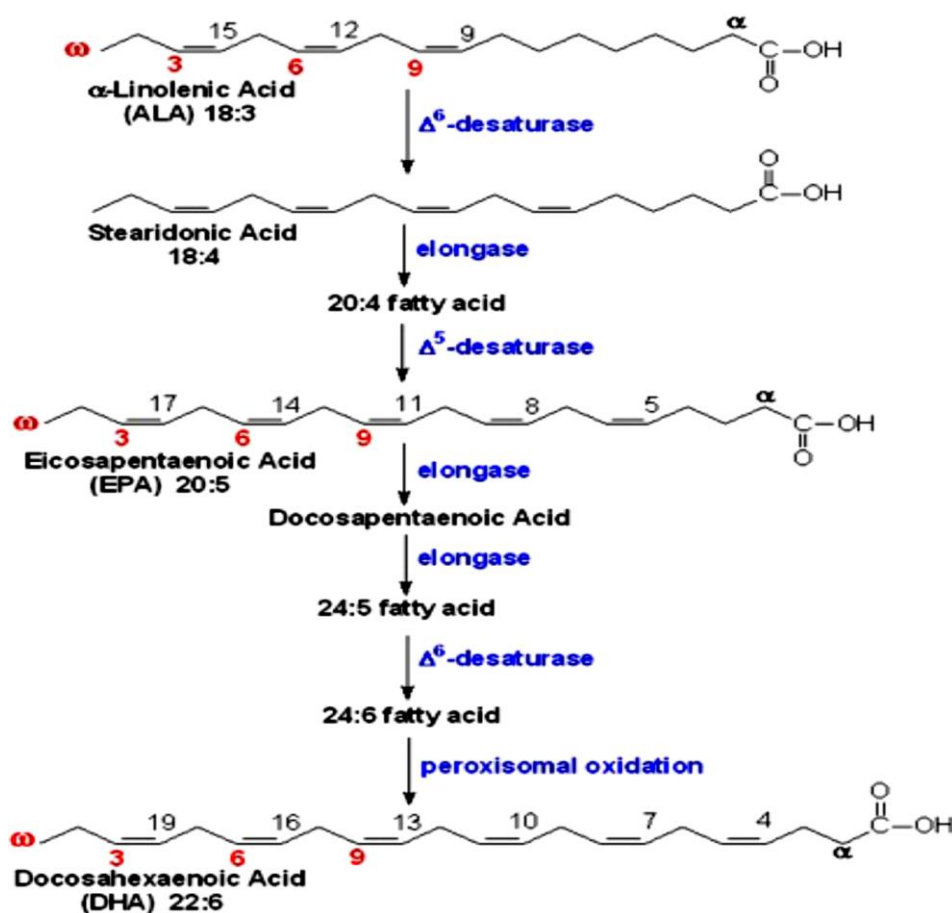


Figure 6 : Métabolisme des oméga-3 (Dalongeville *et al.*, 2010).

IV.4. Les sources alimentaires des acides gras poly-insaturés oméga-3

IV.4.1. Appellation

Les acides gras poly-insaturés doivent être apportés par l'alimentation ou par une supplémentation appropriée. Dans ce sens, on attribue à un aliment l'appellation de :

➤ **Source d'acide gras oméga-3**

Lorsque l'aliment contient 15% de l'apport nutritionnel conseillé (ANC) pour un homme adulte, en oméga-3 alpha-linolénique (ALA) ou en oméga-3 docosahexaénoïque (DHA) pour 100 g ou 100 Kcal (**AFSSA, 2005**).

➤ **Riche en acide gras oméga-3**

Lorsque l'aliment contient 30% de l'ANC pour un homme adulte en acide alpha-linolénique ou acide docosahexaénoïque (DHA) pour 100g ou 100kcal (**Pais, 2006 ; Jotterand et kizirian, 2007**).

Il y a plus important que la mention « Source » ou « Riche » en oméga-3, c'est notamment « la qualité » qui ne pourra être apportée que si le rapport oméga-6/oméga-3 est égal à 5/1 (**Bourre, 2005**).

Ces recommandations nutritionnelles sont basées sur le calcul des besoins physiologiques de chaque classe d'AG tout en considérant leurs implications physiopathologiques. Ces ANC définissent, en tenant compte de l'âge et de l'état physiologique du sujet, une fourchette d'apport pour les acides gras totaux ainsi que des valeurs d'apport en précurseurs LA et ALA et de l'ensemble des AGPI-LC, comprenant notamment le DHA. Ces données sont présentées dans le tableau 1. Ainsi, les données disponibles ont conduit à définir chez l'adulte, d'après les besoins physiologiques et optimaux, un apport en lipides totaux de 35 à 40% de l'apport énergétique total (**ANSES, 2011**).

Chez l'Homme adulte en bonne santé ayant un apport énergétique de 2000 kcal/jour, les ANC établis pour le LA et l'ALA correspondent respectivement à 4% et 1% de l'apport énergétique total soit un apport en LA de 8 g/jour et un apport en ALA de 2 g/jour. Ces valeurs impliquent donc le maintien du ratio LA/ALA strictement inférieur à 5 afin d'éviter une compétition excessive entre les AG de la série n-6 et les AG de la série n-3. Concernant les

AGPI-LC, les ANC établis pour l'EPA et le DHA sont de 250 mg/jour pour chacun d'eux, ce qui représente un apport de 0.25% de l'apport énergétique total pour la somme EPA+DHA (ANSES, 2011).

Tableau 1. Les apports conseillés en acides gras chez l'adulte (Martin, 2001).

En MJ/j (kcal/j)		AGS	AGMI	ω 3	ω 6	AGPI-LC	Dont DHA	Total
Homme adulte 9,2 (2200)	g/j	19.5	49	10	02	0.5	0.12	81
	% AET	8	20	4	0.8	0.2	0.05	33
Femme adulte 7,5 (1800)	g/j	16	40	8	1.6	0.4	0.1	66
	% AET	8	20	04	0.8	0.2	0.05	33
Femme enceinte 8,6 (2050)	g/j	18	45.5	10	02	1	0.25	76.5
	%AET	8	20	4.4	0.9	0.4	0.1	33.7
Femme allaitante 9,4 (2250)	g/j	20	50	11	2.2	1	0.25	84.2
	%AET	8	20	4.4	0.9	0.4	0.1	33.7
Sujet âgé 7,1 (1700)	g/j	15	38	7.5	1.5	0.4	0.1	62.5
	%AET	8	20	4.4	0.9	0.4	0.1	33.7

IV.4.2. Origines

Les oméga-3 proviennent principalement des aliments d'origine animale et secondairement d'origine végétale (Legrand *et al.*, 2001).

IV.4.2.1. Origine animale

On trouve les acides gras poly-insaturés oméga-3 principalement l'écospentaénoïque (EPA) et le docosahexaénoïque (DHA) dans les aliments d'origine marine tels que les poissons et les huiles de poissons gras (le maquereau, la sardine, le hareng et le saumon). Seuls les poissons gras sauvages sont riches en oméga-3 docosahexaénoïque et en oméga-3 eicosapentaénoïque contrairement aux poissons d'élevage. Ces derniers ont une composition en acides gras différente à cause de leur alimentation (utilisation d'huiles végétales et de farines animales...). Aussi, l'acide alpha-linolénique est présent dans les produits animaux terrestres (viandes, œufs, produits laitiers, etc...) (Montain, 2004 ; Barbier, 2005).

IV.4.2.2. Origine végétale

Les acides alpha-linolénique (ALA) sont présents principalement dans les huiles végétales le lin, les noix, le colza et le soja. La plupart de ces huiles contiennent peu d'acides

gras saturés. On trouve également les oméga-3 dans les légumes verts (les épinards et les laitues) et dans certains fruits rouges (les fraises) (**Dufour et Festy, 2004 ; Audette, 2006**).

En règle générale, il est conseillé d'associer aux aliments d'origine animale et végétale des antioxydants tels que :

- La Vitamine E liposoluble (les poissons ne sont pas capables de la synthétiser) protège les aliments contre le rancissement (oxydation des lipides) (**Montain, 2004**) ;
- La Vitamine C, pour les poissons fumés afin de neutraliser les composés toxiques qui apparaissent suite fumage. Pour ce qui est des sources de vitamines, la consommation de cinq fruits et légumes par jour est recommandée (**Montain, 2004**).

V. Les besoins en acides gras poly-insaturés oméga-3

Les oméga-3 et leurs propriétés font l'objet de nombreuses recherches chaque année, ce qui entraîne une évolution rapide et des mises à jour fréquentes concernant leurs recommandations nutritionnelles. Ainsi pour la France par exemple les apports nutritionnels conseillés sont en fonction de la taille, du sexe, du poids et du besoin physiologique des individus (**Martin, 2001 ; Bourre, 2005**). Exemple :

- Pour un adulte masculin : l'apport représente quotidiennement 2g d'oméga-3 alpha-linolénique (ALA) et 120 mg d'oméga-3 docosahexaénoïque (DHA) ;
- Pour un adulte féminin : l'apport représente quotidiennement 1,6g pour l'ALA et 100 mg pour le DHA (**Martin, 2001 ; Bourre, 2005**).

Les apports nutritionnels conseillés ne sont que des moyennes d'absorptions intestinales quotidiennes (**Barbier, 2005**).

Pour l'organisation mondiale de la santé (OMS), ses recommandations au sujet de l'apport en oméga-3, se résume ainsi :

- Acide alpha-linolénique (ALA) : 0,8 à 1,8 g/J ;
- Acide éicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA) de la famille des oméga-3 : 0,3g à 0,5g/J (**Barbier, 2005**).

En 2004, un comité réunissant des experts internationaux a fixé l'apport idéal en oméga-3 alpha-linolénique (ALA) à 0,7% des Kcal consommées au quotidien, soit 1,5 g/j pour une alimentation fournissant 2000 Kcal. Ces experts recommandent également un apport minimal de 500 mg/j d'oméga-3 éicosapentaénoïque (EPA) et d'oméga-3 docosahexaénoïque (DHA) pour le maintien d'une bonne santé cardiovasculaire (**Audette, 2006**).

VI. Apport complémentaire

De nombreuses études statistiques ont démontré que les besoins en acides gras poly-insaturés oméga-3 de la majorité des personnes ne sont pas comblés. De ce fait, des substances enrichies en oméga-3 sont additionnées aux aliments d'où l'apparition du mot aliment. Parmi ces aliments, les œufs (un œuf enrichi en acide gras oméga-3 comble 25 à 35% des besoins quotidiens en oméga-3), des margarines, des biscottes, le lait, le pain. La tendance alimentaire actuelle est gravement déficitaire en poissons et en fruits de mer d'où l'attribution d'un bon intérêt aux compléments alimentaires (**Legrand *et al.*, 2001 ; Bourre, 2005 et Goursac, 2007**).

Le secteur le plus important du marché pour les ingrédients nutraceutiques concerne les acides gras oméga-3 qui sont disponibles sous formes d'émulsions liquides ou en poudre (figures 7, 8 et 9). Les oméga-3 micros encapsulés sont incorporés dans une gamme de produits alimentaires comme le yaourt, le pain, les pâtes, le faux beurre, le jus de fruit, les saucisses, le jambon et filets de poisson.

Les acides gras oméga-3 sont également disponibles en capsules de gélatine molle ou ajoutés dans les mélanges de poudres ou dans les préparations multivitaminées comme suppléments diététiques (**Legrand, 2001 ; Bourre, 2005 et Goursac, 2007**).

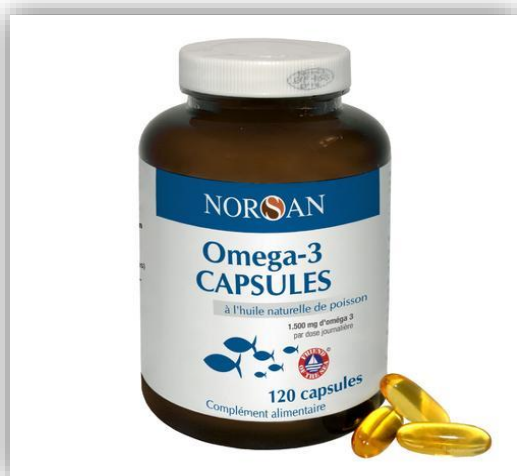


Figure 7 : Huile oméga-3 en gélule
(Image Google).



Figure 8 : Oméga-3 en forme de poudre
(Image Google).



Figure 9 : Préparation multivitaminique, huile de poisson Oméga-3

(Image Google).

VII. Les effets des oméga-3 sur la santé

Les oméga-3 participent à de nombreuses fonctions de l'organisme (figure 10) tel que :

- La réaction inflammatoire ;
- Les fonctions cardiovasculaires ;
- Le processus tumoral ;
- La grossesse (Natesis, 2016).

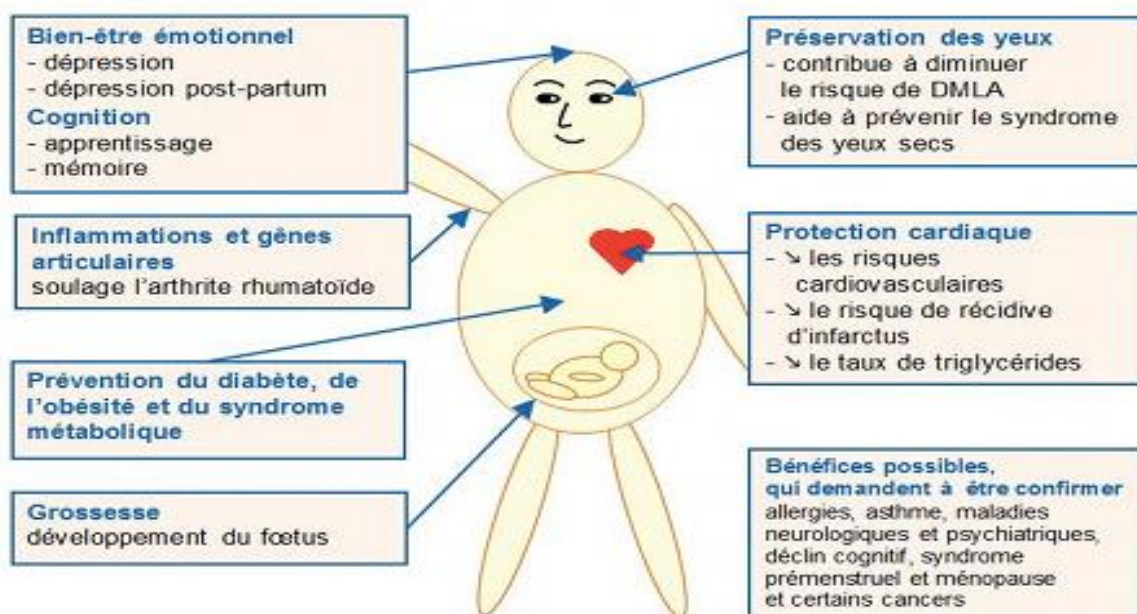


Figure 10 : Propriétés des oméga-3 sur l'organisme (Natesis, 2016)

VII.1. Action anti-inflammatoire

L'inflammation est un processus naturel et protecteur résultant d'une agression (allergie, infection, blessure...) et qui peut parfois devenir délétère suite à un dysfonctionnement. Elle a pour objectif de reconnaître, de détruire et éliminer toutes les substances étrangères à l'organisme (**Leray, 2013**).

Il existe de nombreuses causes d'inflammation : agents infectieux (bactérie ou virus), lésions tissulaires, lésions physiques (piqûres d'insectes, blessures). Lorsque l'organisme détecte l'agression, les cellules immunitaires arrivent massivement sur place via les vaisseaux sanguins et attirent leurs semblables. Ainsi, cette réaction va entraîner des rougeurs, des gonflements, des douleurs et sensations de chaleur ; ce sont les 4 symptômes de l'inflammation (**Myles et al., 2014**).

Parmi les cellules qui participent aux mécanismes inflammatoires, certaines circulent dans le sang (polynucléaires neutrophiles, monocytes, polynucléaires éosinophiles, basophiles, plaquettes, plasmocytes, lymphocytes) alors que d'autres sont dans les tissus (macrophages, mastocytes, fibroblastes, histiocytes) et dans les vaisseaux (cellules endothéliales). Cette réaction inflammatoire mobilise également des médiateurs chimiques pros ou anti-inflammatoires, tels que des systèmes protéiques complexes ou des médiateurs cellulaires. Les eicosanoïdes (prostaglandines (PG)) font partie des médiateurs cellulaires qui ont un rôle très important dans la réponse inflammatoire. Cette famille de molécule est synthétisée à partir d'EPA (oméga-3) sous l'action d'une enzyme : la phospholipase A2. La synthèse de PG et leucotriènes pro-inflammatoires se fait via une enzyme : la cyclo-oxygénase 2 (COX2). L'EPA va permettre aussi la synthèse de Prostaglandine E3 (PGE3) qui est un anti-inflammatoire (**Myles et al., 2014**).

VII.2. Action cardiovasculaire

Les oméga-3 ont un effet protecteur vis-à-vis du système cardiovasculaire. En effet, l'European Food Safety Authority (EFSA) considère que :

- 2 g par jour d'ALA contribuent au maintien d'une cholestérolémie normale ;
- 250 mg par jour d'EPA et DHA contribuent à une fonction cardiaque normale ;
- 250 mg par jour de DHA contribuent au fonctionnement normal du cerveau ;
- 250 mg par jour de DHA contribuent au maintien d'une vision normale ;

- 3 g par jour d'EPA+DHA contribuent au maintien d'une pression sanguine normale ;
- 2 g par jour d'EPA+DHA ou de DHA seul contribuent au maintien d'une concentration normale en triglycérides (**Kris Etherton *et al.*, 2002 ; Leray, 2013**).

En effet, au niveau cardiaque, ces AG agissent à 4 niveaux :

- ❖ La triglycéridémie ;
- ❖ L'arythmie ;
- ❖ L'agrégation plaquettaire ;
- ❖ La contractilité (**Kris Etherton *et al.*, 2002 ; Leray, 2013**).

VII.2.1. Action sur la triglycéridémie

Il a été prouvé que les oméga-3 diminuent de 30 % le taux de triglycérides (TG) sanguins. En effet, des chercheurs ont comparé les effets d'une administration quotidienne de 850 mg d'EPA et DHA et d'une dose plus élevée (3400 mg par jour) sur les lipides sanguins. A la dose la plus élevée, la triglycéridémie a diminué de 27% (**Martin, 2001**).

Un TG est une molécule composée d'un glycérol et de 3 AG. Au cours de sa synthèse (figure11), les 3 AG perdent leur fonction OH alors que chaque atome d'oxygène du glycérol perd son atome d'hydrogène. Cette réaction entraîne la formation d'une molécule de TG et de 3 molécules d'eau (**Martin, 2001**).

De plus, l'augmentation de la β -oxydation des AG (principale voie de dégradation des AG) dans le foie permet également la diminution des TG : la quantité d'AG libres disponibles étant faible, leur synthèse ne peut donc se faire (**Natesis, 2016**).

« Chez les sujets hypertriglycéridémies, cette baisse peut même passer sous le seuil des 2g/L, limite inférieure pour les risques cardio-vasculaires. D'autre part, des travaux ont montré que la consommation d'huile de poisson avant un repas diminuait l'hyperlipidémie d'après repas. Les lipides d'après-repas étant athérogènes, les oméga-3 pourraient être considérés comme anti-athérogènes » (**Natesis, 2016**).

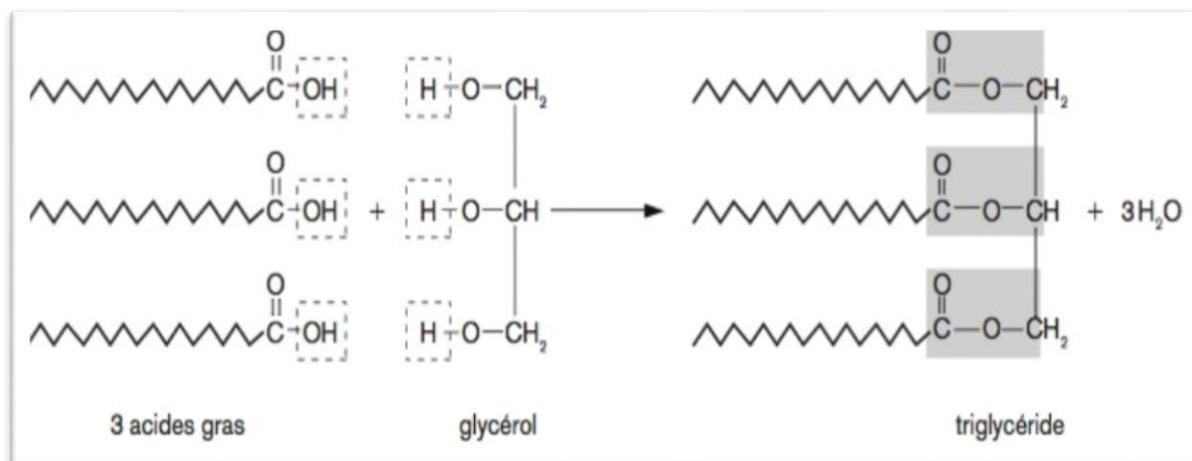


Figure 11 : La Synthèse d'un Triglycéride (Martin, 2001).

VII.2.2. Action sur l'arythmie

Les arythmies représentent les troubles cardiaques les plus fréquents. Elles se manifestent par diverses pathologies : des battements irréguliers, des bradycardies (fréquence cardiaque inférieure à 60/min) ou des tachycardies (fréquence cardiaque supérieure à 100/min) sans justification, des fibrillations ventriculaires ou auriculaires. Depuis le milieu des années 1990, des études expérimentales chez l'animal de laboratoire ont montré que les AG n-3 ont des effets particuliers sur la régulation du rythme cardiaque. Le mécanisme est cependant mal connu, il est probable que les AG n-3 augmentent la biosynthèse de dérivés eicosanoides moins arythmogènes. De plus, ils induisent une diminution des AG libres susceptibles d'agir sur les canaux ioniques des cellules cardiaques. Dans le cas des arythmies, il a été montré une différence d'efficacité entre l'EPA et le DHA (Kris Etherton *et al.*, 2002 ; Dallongeville *et al.*, 2010 ; Wu et Yang, 2012 ; Leray, 2013).

VII.2.3. Action sur l'agrégation plaquettaire

Les plaquettes sont des cellules sanguines qui ont un rôle primordial dans la coagulation sanguine, réaction qui permet d'arrêter un saignement. En cas de rupture des vaisseaux, ces cellules vont s'adhérer entre elles et former un « clou plaquettaire », peu solide : c'est la première phase de la coagulation, appelée hémostase primaire. Elles vont également participer à la deuxième phase de la coagulation appelée hémostase secondaire : la fibrine (protéine du sang) forme un filet de longs filaments autour du clou plaquettaire pour former le caillot sanguin très solide, permettant ainsi l'arrêt du saignement. Par ailleurs, si cette agrégation plaquettaire se déclenche de façon excessive, des thromboses artérielles peuvent se former et empêcher le

sang de circuler. Ce bouchon artériel peut aller jusqu'au cerveau et provoquer une attaque cérébrale. L'EPA inhibe la synthèse du Thromboxane A₂ (TXA₂) qui favorise l'agrégation plaquettaire, et stimule la production de prostaglandine qui au contraire diminue l'agrégation plaquettaire (Natesis, 2016).

VII.2.4. Action sur la contractilité

Le muscle cardiaque ou myocarde se contracte afin d'apporter le sang aux organes. Le calcium joue un rôle primordial dans ce phénomène. En effet, lorsque le taux de calcium augmente dans la cellule cardiaque (par deux mécanismes : entrée de l'extérieur par des canaux calciques et libération par le réticulum sarcoplasmique, réservoir intracellulaire de calcium), la contraction va avoir lieu. Ce phénomène nécessite une grande quantité d'adénosine triphosphate (ATP). Une étude faite chez des rats consommant des oméga-3 a démontré une diminution de la consommation d'oxygène nécessaire à la production d'ATP et une meilleure efficacité de son utilisation. Ceci n'a d'importance uniquement qu'en cas de situation ischémique, où l'apport d'oxygène au myocarde est fortement diminué voire nul, ces AG joueraient alors un rôle déterminant dans la protection du muscle cardiaque au cours d'une ischémie (Natesis, 2016).

VII.3. Le processus tumoral

Le DHA, un acide gras de type oméga-3 présent dans certains aliments, comme le poisson, s'est révélé être un puissant poison pour des cellules tumorales, induisant leur mort cellulaire connu pour ses bienfaits pour le corps humain, l'oméga-3 (DHA) aurait donc le potentiel d'aider à lutter contre le cancer, dans la perspective de traitements combinés. La ferroptose, c'est ce terme scientifique un peu barbare qui décrit le mécanisme par lequel la cellule tumorale se meurt, intoxiquée par le DHA, via un phénomène de peroxydation. Plus la cellule tumorale va accumuler du DHA, plus ce dernier va s'oxyder et ainsi libérer des molécules qui vont entraîner la mort cellulaire (Olivier *et al.*, 2016).

VII.4. Grossesse

➤ Pour la maman

Tout adulte a besoin d'acides gras oméga-3, mais la future maman aussi ! En effet, toutes les études vont dans le même sens : les oméga-3 seraient bénéfiques pour le moral de la femme

enceinte. Une carence durant la grossesse pourrait favoriser le baby-blues, la déprime tant redoutée qui survient après la naissance **(Ker Armel, 2020)**.

➤ **Pour le futur bébé**

C'est au milieu de la troisième semaine de développement du fœtus que commence la mise en place du système nerveux. Plusieurs dizaines de milliards de cellules sont produites en quelques mois. Or les acides gras oméga-3 (DHA, appelé aussi acide "cervonique") et les oméga-6 sont indispensables. Ils participent à la formation des neurones et au transport du glucose dans le cerveau **(Ker Armel, 2020)**.

Durant les 3 derniers mois de grossesse, le cerveau du nourrisson augmente de 3 à 5 fois. Le DHA (dérivé oméga-3) est le principal carburant cérébral du fœtus. Le cerveau de bébé pèse environ 300g à la naissance et se constitue à 60% de lipides ! Au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, bébé constitue aussi ses tissus adipeux de réserve. C'est pourquoi les aliments riches en oméga-3 sont indispensables au développement psychomoteur de bébé, de son système nerveux et de sa vision **(Ker Armel, 2020)**.

VIII. L'enrichissement de l'alimentation en acides Gras polyinsaturés oméga-3

L'augmentation de la consommation d'AGPI oméga-3 peut être envisagée selon plusieurs modalités différentes.

VIII.1. Augmentation des apports en acide alpha-linolénique

L'augmentation des apports alimentaires en acide alpha-linolénique devrait être assurée par la consommation accrue d'huiles naturellement riches en cet acide gras, telles que l'huile de colza et l'huile de soja, ou d'huile spécialement confectionnée (mélange d'huiles) voire de margarine enrichie. Les huiles et les margarines enrichies apportent également des teneurs significatives en vitamines E (de 20 à 70 mg pour 100 g d'huile ou de margarine) **(Bourre, 2004)**.

Actuellement les produits animaux terrestres constituent une source proportionnellement importante d'acide alpha-linolénique. L'augmentation ou la mise à niveau de la teneur en cet acide gras dans les tissus animaux peuvent être obtenues en modifiant l'alimentation des élevages (graines de lin dans l'alimentation animale) pour obtenir des

produits de consommation courante enrichis en acides gras polyinsaturés oméga-3 (**Bourre, 2004**).

VIII.2. Augmentation des apports en acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la série oméga-3 (EPA et DHA principalement)

- ❖ Augmentation de la consommation de produits naturellement riches en AGPI oméga-3 à longue chaîne : il s'agit d'inciter à la consommation accrue de poissons et de produits dérivés par rapport à la consommation moyenne actuelle ;
- ❖ Utilisation d'animaux d'élevage pour enrichir les produits de consommation courante : l'œuf est un exemple puisque sa composition en AGPI est très largement influencée par l'alimentation de la poule pondeuse. Des œufs enrichis en acides gras polyinsaturés oméga-3 ont été produits (**Ackman, 1989**).

VIII.3. Évaluation du risque de peroxydation des acides gras de la famille oméga-3

Tous les produits enrichis en acides gras polyinsaturés contenant de l'eau et/ou des agents peroxydants sont susceptibles d'être peroxydés, sous l'action d'un catalyseur ou en cas d'apport d'énergie (chauffage par exemple). Il est nécessaire de considérer les dangers potentiels pour le consommateur associé à la présence de produits de peroxydation dans les aliments (**Brown et Wahle, 1990**).

VIII.4. Le processus d'oxydation des acides gras et les principaux produits de décomposition

Les acides gras de la famille des oméga-3 sont théoriquement plus sensibles à l'oxydation que les acides gras de la famille des oméga-6, du fait qu'ils présentent dans leur molécule une à deux doubles liaisons supplémentaires. Ainsi, ils seraient plus sujets à l'auto-oxydation et à la photo oxydation qui conduit, à travers des processus dynamiques complexes, à toute une série de produits intermédiaires et finaux (tableau II) (**Brown et Wahle, 1990 ; Aruoma et al, 1997**).

Tableau II. Composés majoritaires provenant de l'oxydation des acides linoléique et linolénique (**Aruoma et al, 1997**).

	Auto-oxydation	Photo-oxydation
Acide linoléique	Hexanal ; pentane ; 2,4 - décadiénal.	2-Hepténal ; hexanal
Acide linolénique	2,4 Heptadienal ; éthane	Propanal ; 2-buténa.

Dans les phases initiales du processus d'oxydation, les peroxydes se développent, des diènes conjugués se forment et on observe une absorption d'oxygène. Suite à l'accumulation de ces produits initiaux, on observe leur décomposition, conduisant entre autre à l'apparition de groupements carbonyle et de produits de peroxydation lipidique volatils (ex. aldéhydes, cétones, alcools) ou réactifs (exemple : les dérivés époxydes). Ces phénomènes sont influencés par la teneur en métaux (Fe, Cu), la concentration en acide gras et la nature de la matrice qui peut influencer sur l'accessibilité des molécules d'acide gras aux agents pro et antioxydants (**Brown et Wahle, 1990 ; Aruoma et al, 1997**).

Du fait de cet aspect dynamique et de la multiplicité des produits intermédiaires et finaux (on peut en dénombrer plus d'une centaine dans une huile de poisson profondément oxydée), on ne peut avoir de façon aisée qu'une approche grossière de l'état d'oxydation d'une huile contenant des acides gras polyinsaturés, en particulier de type oméga-3 (**Brown et Wahle, 1990**).

I. L'intestin grêle

Il s'agit de la partie du tube digestif qui relie l'estomac au côlon (figure 12). C'est un tube qui mesure de 5 à 6 mètres, il va de pylore jusqu'à la valvule de Bauhin, il est recouvert par le mésentère.

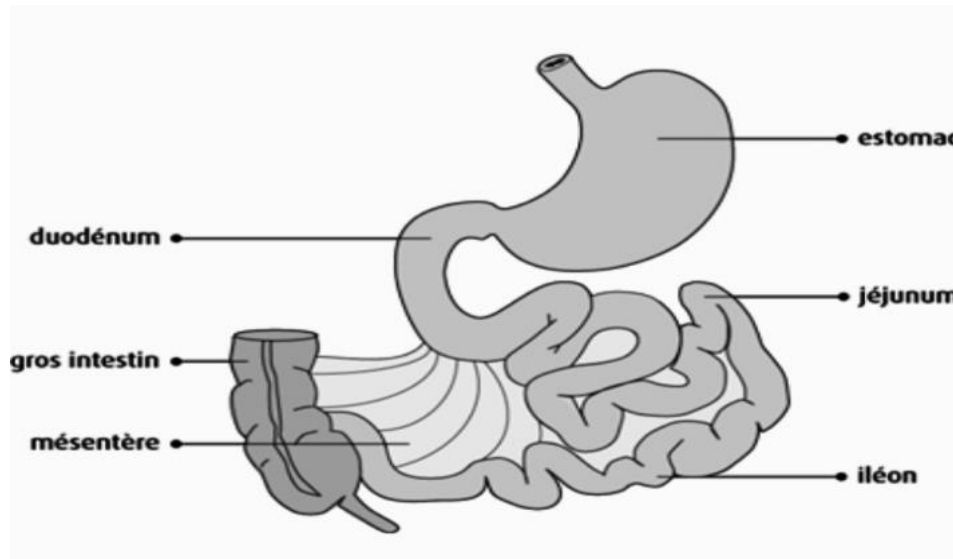


Figure 12 : Intestin grêle et organes voisins (Anonyme, 1996).

Il est constitué de 3 portions :

- Le duodénum : long de 25cm, il coiffe la tête du pancréas.
- Le jéjunum qui est la portion la plus longue et qui représente plus de la moitié de la longueur totale de l'intestin grêle.
- L'iléon est la dernière partie de l'intestin grêle, il absorbe les éléments nutritifs provenant des aliments digérés et vide son contenu dans le gros intestin.

L'intestin grêle comprend 5 couches qui sont de l'extérieur vers l'intérieur (figure 13) ; la séreuse, la musculuse, la couche sous-muqueuse, la muqueuse et la villosité (Zhang et Luo, 2015).

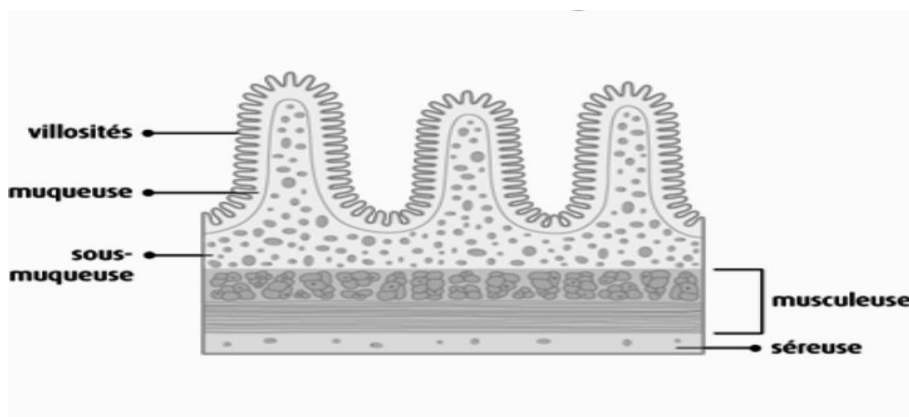


Figure 13 : Schéma représentatif des différentes couches de l'intestin grêle (Anonyme, 1996).

II. L'épithélium intestinal

L'épithélium retrouvé le long de l'intestin grêle et du côlon est un épithélium prismatique simple constitué de plusieurs types cellulaires (figure 14). La structure particulière, sous forme d'invaginations et de cryptes, ainsi que la présence de microvillosités permet à ce tissu d'avoir une surface d'absorption très importante.

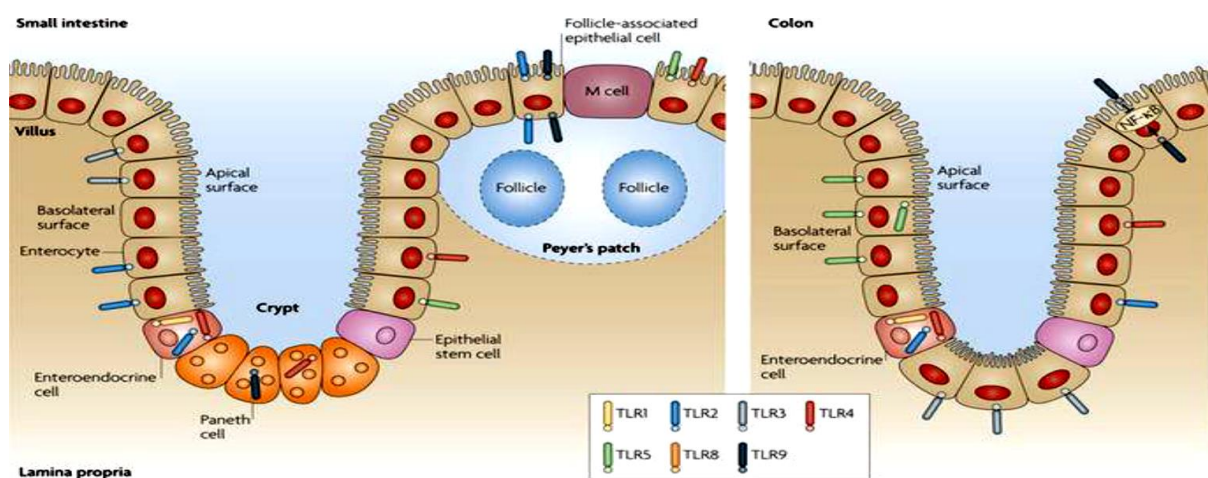


Figure 14 : L'épithélium intestinal (Abreu, 2010).

Les cellules majoritairement retrouvées sont les entérocytes (ou colonocytes au niveau du côlon). Ce sont des cellules pourvues de microvillosités ayant différentes fonctions. Elles permettent l'absorption des nutriments, grâce notamment à la production d'enzymes spécifiques et jouent également un rôle de protection par un effet barrière. Les autres cellules sont des cellules sécrétrices :

- Les cellules caliciformes qui sécrètent le mucus,

- Les cellules endocrines,
- Dans l'iléon les cellules M sont retrouvées au niveau des plaques de Peyer où elles reconnaissent et captent les antigènes et les micro-organismes présents dans la lumière intestinale,
- Au fond des cryptes de l'intestin grêle on retrouve les cellules de Paneth participant au système immunitaire inné en sécrétant des peptides antimicrobiens (**Muniz et al., 2012**).

Sous l'épithélium de revêtement se situe un tissu conjonctif de soutien appelé *lamina propria* ou *chorion*. Ce tissu comporte un réseau vasculaire et lymphatique très dense qui permet l'absorption des nutriments digérées. Il renferme également de nombreux éléments cellulaires participant au système immunitaire, qui servent de ligne de défense contre les microbes qui auraient franchi l'épithélium intestinal (**Muniz et al., 2012**).

III. Définition du microbiote intestinal

La flore, ou microbiote, est l'ensemble des micro-organismes non pathogènes dits commensaux, vivant dans un environnement spécifique appelé microbiome, chez un hôte qui peut être animal ou végétal ou une matière pouvant être elle-même d'origine animale ou végétale. Notre organisme est composé de plusieurs microbiotes, notamment au niveau de la peau, de la bouche et du vagin, mais le microbiote intestinal est le plus important d'entre eux. Les principaux micro-organismes qui composent ce dernier sont des bactéries, mais on y trouve aussi des archées, des virus et des champignons (**Burcelin et al., 2016**).

Le microbiote se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal, il est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Au total, un individu abrite dans son tractus intestinal 10^{14} micro-organismes (**Burcelin et al., 2016**).

IV. Méthodes d'analyses du microbiote intestinal

IV.1. Les méthodes traditionnelles par culture

La recherche sur la flore bactérienne intestinale a été initiée à la fin du 19^{ème} siècle, mais ce n'est que vers le début des années 1960 que l'intérêt a grandi. A la fin des années 70, il a été

estimé que cette flore contient 10 fois plus de cellules procaryotes (la plupart bactérienne) que de cellules eucaryotes du corps humain (**Chan et al., 2013**).

Les premières estimations de la composition de la flore microbienne ont été tirées des techniques traditionnelles de bactériologie telles que la culture, la microscopie et l'étude de la fermentation des sucres des bactéries isolées de selles humaines. L'intérêt de la composition de cette flore était alors l'identification d'agents pathogènes responsables de diarrhées infectieuses (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* entérotoxigène...). Ces techniques ont pu mettre en évidence les bactéries dominantes du microbiote intestinal (4 phyla contre 30 existants) mais ont trouvé leurs limites dans la diversité des bactéries détectées conséquence en partie d'une mise en culture difficile des bactéries anaérobies (**Chan et al., 2013**).

IV.2. Les méthodes moléculaires

L'utilisation des techniques moléculaires a permis de faciliter mais aussi de compléter la composition de cette flore étant donné qu'une proportion estimée à environ 80% de germes intestinaux était non cultivable (**Arrieta et al., 2014**).

IV.3. Les méthodes qualitatives

Les différentes approches dites « omiques » sont utilisées pour identifier de nouveaux marqueurs spécifiques. Génomique, transcriptomique et protéomique délivrent des informations intéressantes en matière de génotype mais des données limitées sur le phénotype. L'une des plus utilisée dans l'identification des bactéries du microbiote est l'étude de l'ARN ribosomal 16S (ARNr 16S) et l'ADN ribosomal 16S (ADNr 16S) (figure 15). Ces structures sont étudiées car elles présentent de nombreux avantages : l'ARNr 16S est présent dans toutes les bactéries et sa fonction ne varie pas. L'ADNr 16S se compose d'une région constante qui définit le phylum et d'une région variable qui caractérise le genre et l'espèce de la bactérie considérée. La méthode qualitative classique utilisée pour étudier ces régions est la **PCR** (Polymerase Chain Réaction). En plus d'identifier les souches bactériennes, elle permet d'analyser leurs liens phylogéniques (**Arrieta et al., 2014 ; Fukuda, 2015**).

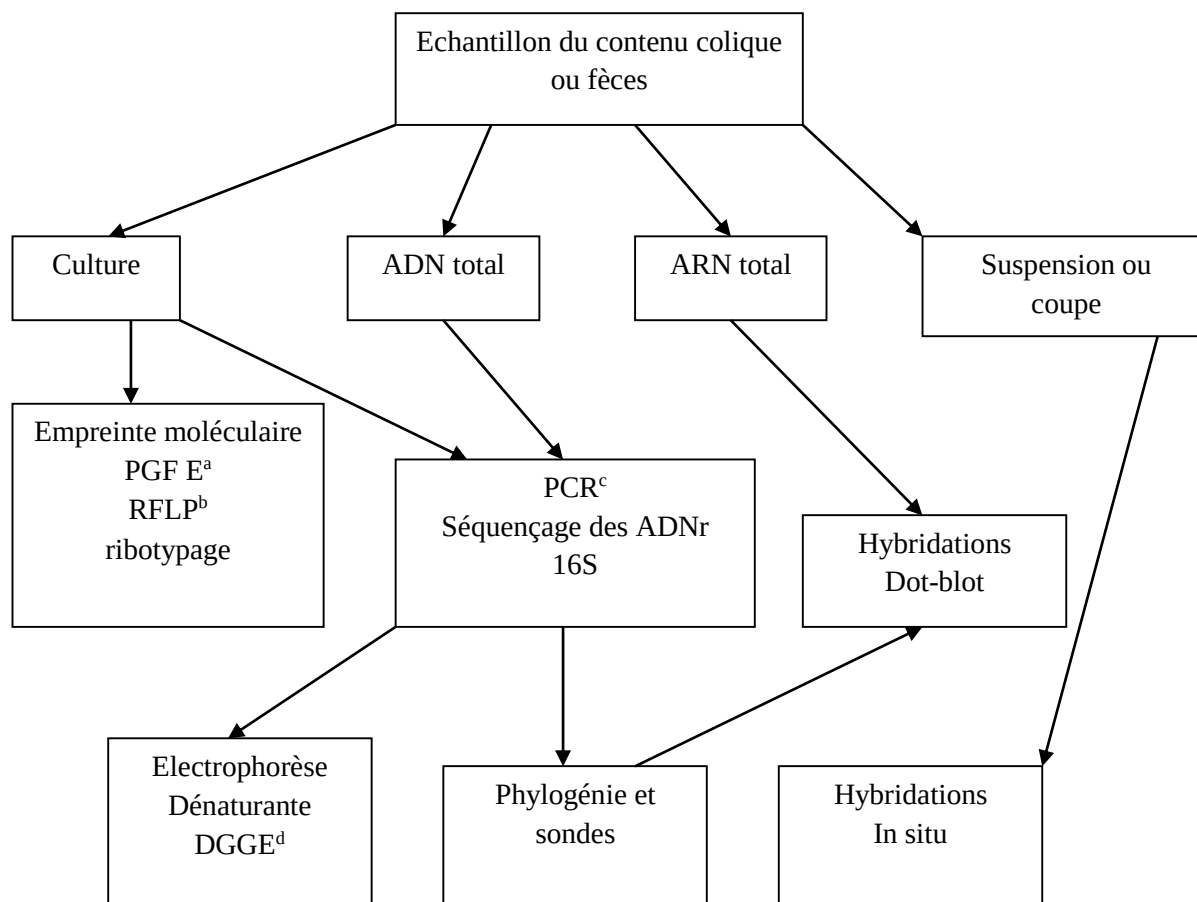


Figure 15 : Techniques moléculaires d'études du microbiote intestinal (Arrieta *et al.*, 2014)

PGF E^a: Pulse Field Gel Electrophoresis;

RFLP^b: Restriction Fragment Length Polymorphism Polymerase Chain Reaction;

PCR^c: Polymorphism Polymerase Chain;

DGGE^d: Denaturing Gradient Gel Electrophoresis.

D'autres techniques assez courantes peuvent également être sollicitées :

❖ L'électrophorèse en champ pulsé (ECP)

L'ECP implique l'amplification et la digestion de longs fragments d'ADN (50 à 1000 kB) sur un gel d'agarose soumis à un champ électrique pulsé. Elle permet de comparer le génome complet de la bactérie à identifier avec d'autres bactéries (Arrieta *et al.*, 2014 ; Fukuda, 2015).

❖ Le polymorphisme de longueur des fragments de restriction (PLFR)

Le PLFR a recours à l'amplification d'une région particulière de l'ADNr 16S. Le fragment obtenu est ensuite digéré par des enzymes de restriction sélectionnées en fonction du

genre bactérien étudié. Le profil PLFR est ensuite défini après migration des différents fragments de restrictions sur gel d'agarose (**Arrieta *et al.*, 2014 ; Fukuda, 2015**).

❖ **Le typage bactérien (ou « ribotyping »)**

Le ribotyping est une empreinte bactérienne qui a recours à la digestion de l'ADN bactérien entier par des enzymes de restrictions. Les fragments obtenus sont séparés par électrophorèse et transférés sur une membrane de nitrocellulose sur laquelle seront hybridées des sondes correspondant à différentes régions du génome bactérien (ARNr 16S, 5S, et 23S) (**Arrieta *et al.*, 2014 ; Fukuda, 2015**).

IV.4. Les méthodes quantitatives

Les méthodes quantitatives permettent d'évaluer la proportion de chaque population bactérienne dans l'intestin. Elles regroupent 3 grandes techniques.

❖ **L'hybridation « dot blot »**

L'hybridation dot blot est une technique semi quantitative. Les ADN et ARN bactériens sont dénaturés et transférés sur une membrane chargée positivement. C'est à ce niveau qu'ils seront hybridés à des sondes radioactives spécifiques de région de l'ARNr 16S (**Arrieta *et al.*, 2014**).

❖ **L'hybridation in situ en fluorescence (FISH)**

La technique FISH permet de quantifier les populations bactériennes sur des coupes de tissus ou des échantillons de selles. En effet, elle nécessite l'utilisation de sondes fluorescentes qui vont s'hybrider directement dans l'échantillon. (**Arrieta *et al.*, 2014**).

V. Composition du microbiote intestinal

De manière générale, le microbiote intestinal se compose de nombreux microorganismes de diverses origines (figure 16).

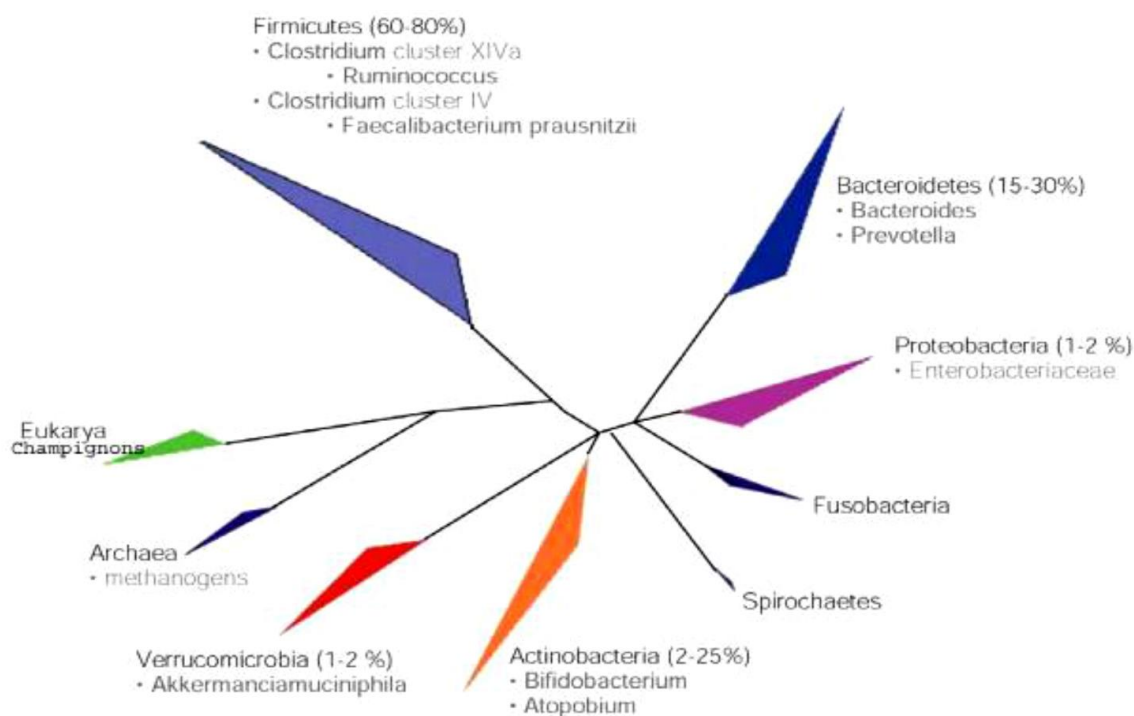


Figure 16 : Schéma synthétique des microorganismes de l'intestin (Cheng *et al.*, 2013)

V.1. La composition en chiffres

Le microbiote intestinal est constitué de plus de 100 000 milliards de bactéries, 10 fois plus que le nombre de cellules de l'organisme, plus de 1000 espèces différentes représentant un poids d'environ 1 à 2 kg et 3.3 millions de gènes (150 fois plus de gènes que le génome humain) (Walsh *et al.*, 2014 ; Konturek *et al.*, 2015).

V.2. Spécificité anatomique du microbiote intestinal

Dans le tractus intestinal humain, la distribution spatiale du microbiote s'étend selon deux axes, l'un longitudinal (de la cavité orale jusqu'au rectum) et l'autre radial (de la lumière intestinale jusqu'à la couche du mucus en contact avec les cellules épithéliales) (Barbut et Joly, 2010).

V.2.1. Axe longitudinal

La densité de bactéries augmente tout le long du tractus intestinal humain si on excepte la cavité orale. Au niveau de l'estomac, la densité bactérienne est de 10^2 cellules/mL. Cette densité reste relativement faible tout le long du tractus intestinal proximal : 10^3 cellules/mL dans le duodénum, 10^4 cellules/mL dans le jéjunum et 10^7 cellules/mL dans l'iléon (figure 17).

Cette faible densité peut-être expliquée par le faible pH gastrique, le flux luminal rapide qui limite la croissance bactérienne, les acides biliaires qui sont sécrétés dans le duodénum et qui possèdent un fort pouvoir bactéricide et la sécrétion d'immunoglobulines de type A (IgA) qui limitent la pénétration des bactéries dans le mucus et donc augmentent l'élimination des bactéries par péristaltisme. Enfin, de nombreux antimicrobiens synthétisés par les cellules épithéliales exercent leurs actions sélectivement sur différentes bactéries. A l'inverse, au niveau du tractus intestinal distal, les propriétés du côlon permettent la prolifération bactérienne (pH neutre, faible concentration d'acide biliaire, temps de rétention plus long...). La densité peut excéder 10^{11} cellules/ml. Cette population bactérienne n'est pas capable de remonter jusqu'à l'iléon du fait de la présence de la valve iléo-cacale qui limite le reflux (**Nagler et Feehley, 2014**).

V.2.2. Axe radial

L'organisation radiale pourrait permettre la détermination d'espèces résidentes étroitement liées à la couche du mucus elle-même étroitement liée aux cellules épithéliales intestinales, alors que des espèces transitoires sont localisées dans la lumière intestinale et se retrouvent au niveau des selles. L'anatomie du tractus intestinal contient d'importantes variations locales qui peuvent fournir des niches pour les espèces résidentes. Chez l'Homme, le petit intestin et le côlon proximal contiennent des plis circulaires ou semi-circulaires qui se projettent dans la lumière intestinale et sont perpendiculaires au sens du courant fécal. Leurs rôles ne sont pas encore clairement connus (ralentir le transit intestinal) mais ils présentent des niches écologiques (**Nagler et Feehley, 2014**).

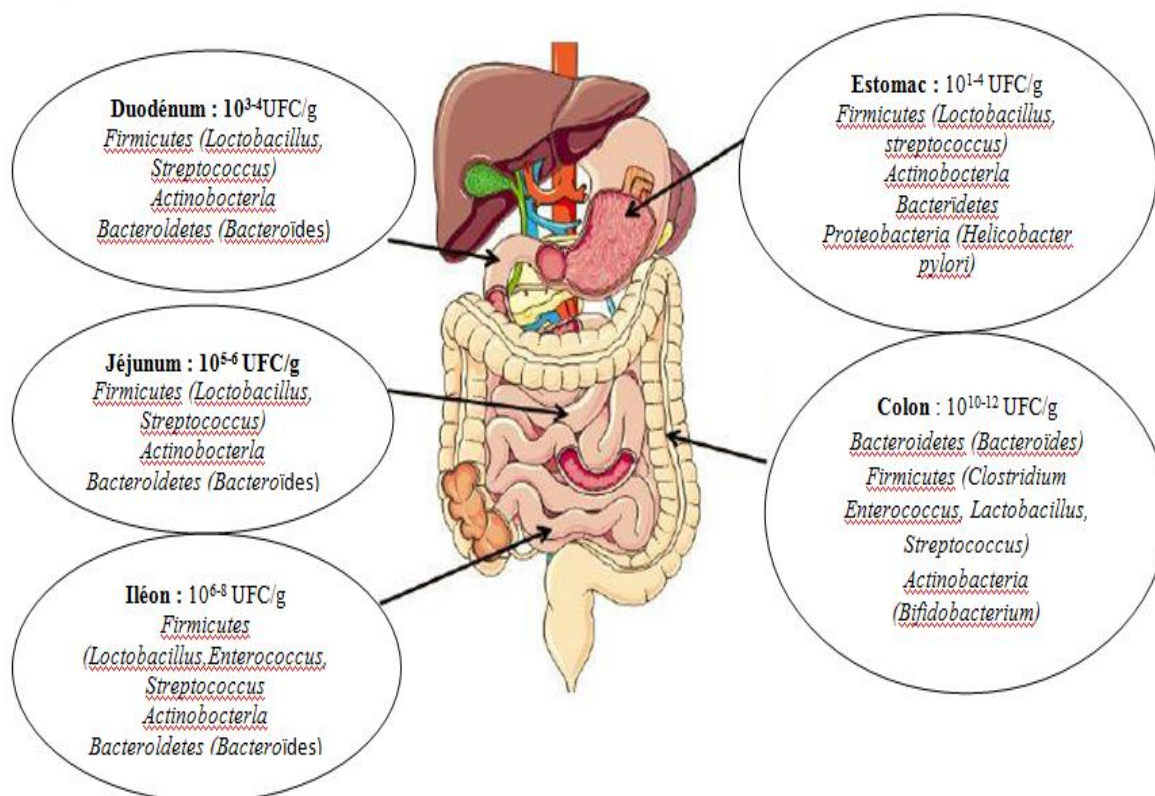


Figure 17 : Représentation spatiale et longitudinale de la composition et de nombre de bactéries dans le tractus gastro-intestinal (Le Lay, 2015).

V.3. La flore bactérienne

Sa composition est la plus étudiée. Elle est principalement constituée de bactéries anaérobies mais il existe aussi des bactéries anaérobies facultatives ou aérobies. Elle peut être divisée en trois parties (figure 18) ; la flore dominante (99% des bactéries), la flore sous-dominante et la flore allochtone (de passage) (Salonen et Vos, 2014 ; Konturek *et al.*, 2015).

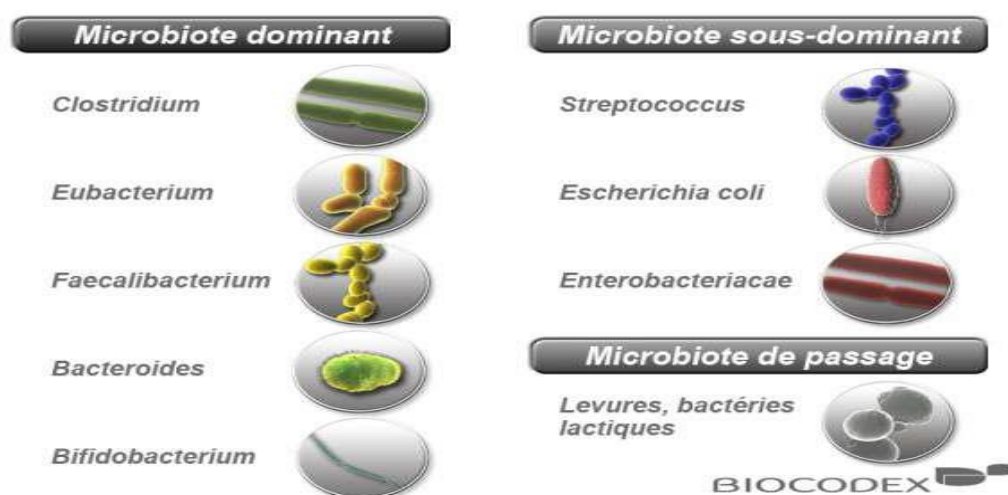


Figure 18 : Schéma synthétique des types de microbiote (Image Google).

V.3.1. La flore dominante et sous dominante

L'analyse en biologie moléculaire de l'ARN 16S bactérien a identifié 4 phyla majoritaires dans le tractus intestinal : Firmicutes et *Bacteroidetes* (> 90%), *Actinobactéries* (<10%), et *Protéobactéries*. 95% des bactéries de notre tractus digestif sont anaérobies et près de 80% sont Gram positives (Salonen et Vos, 2014 ; Konturek et al., 2015).

❖ Le phylum des Firmicutes (flore dominante)

Les Firmicutes sont des bactéries Gram positives et constituent l'un des principaux phylums des bactéries. Leur diversité est très importante que ce soit sur leurs formes (*coccoïde*, *spiralé*...), leurs métabolismes (aérobie, anaérobie) ou leurs formes de résistances (présence ou absence de spores). Ce phylum contient 3 classes : *Bacilli*, *Clostridia* et *Mollicutes*. Au niveau des selles, les phylotypes les plus abondants sont représentés dans les 2 principaux groupes des *Clostridium*, le groupe IV et XIVa. Le groupe IV représente environ 20% du microbiote. L'espèce prédominante est *Faecalibacterium prausnitzii* qui possède un large éventail d'enzymes pouvant métaboliser les carbohydrates pour former du butyrate et du lactate. Le groupe XIVa représente comme le IV environ 20% du microbiote intestinal et est composé d'une collection disparate de genres et d'espèces de bactéries. Les genres les plus abondants retrouvés dans les selles sont : *Roseburia* et *Ruminococcus* ainsi que la famille des *Chnospiracées* comprenant les genres *Eubacterium* et *Clostridium* (Salonen et Vos, 2014 ; Konturek et al., 2015).

❖ Le phylum des *Bacteroidetes* (flore dominante)

Ce phylum comporte 3 classes : *Bacteroidales* (*Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*) *Flavobacterium* et *Sphingobacterium*. Les espèces les plus représentées sont les *Bacteroides* qui représentent le groupe le plus important de bacilles Gram négatifs anaérobies avec par exemple *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides caccae* et *Bacteroides thetaiotaomicron*. Cette dernière bactérie est connue pour être impliquée dans des fonctions bénéfiques pour l'hôte, telles que l'absorption des nutriments, la maturation et la maintenance des cellules épithéliales (Salonen et Vos, 2014 ; Konturek et al., 2015).

❖ Le phylum des *Actinobactéries* (flore dominante)

Les deux genres retrouvés en abondance dans les selles sont *Bifidobacterium* et *Collinsella*. Ce phylum est composé d'organismes Gram positifs. Il est composé de bactéries morphologiquement différentes, des formes coccoïdes (*Micrococcus*), cocco-bacillaire (*Arthrobacter*) et des formes pouvant présenter des hyphes (*Nocardia*) (Salonen et Vos, 2014 ; Konturek et al., 2015).

❖ Le phylum des *protéobactéries* (entérobactéries) (flore sous dominante)

Les *protéobactéries* sont minoritaires par rapport aux autres genres (8%) et sont représentées par les genres *Escherichia*, *Desulfovibrio* et *Helicobacter* (Salonen et Vos, 2014 ; Konturek et al., 2015).

❖ Autres phyla (flore sous dominante)

D'autres phyla sont représentés mais en faible quantité, il s'agit du phylum des *Verrucomicrobia* avec comme espèce *Akkermansia muciniphila* et du phylum des *Fusobactéries* (Salonen et Vos, 2014 ; Konturek et al., 2015).

❖ Les *Archées* (flore sous dominante)

Les *Archées* ont été découvertes vers la fin des années 70 dans des environnements extrêmes. Elles sont assez similaires en taille et en forme aux bactéries et elles appartiennent aux procaryotes. Cependant, elles possèdent des propriétés métaboliques et génétiques proches des eucaryotes. On peut citer les espèces de *Methanobrevibacter*. Ces procaryotes sont capables de produire du méthane dans des conditions d'anaérobie. Cette production est importante pour prévenir l'accumulation d'acides et de produits de fin de réaction dans l'intestin (Salonen et Vos, 2014 ; Konturek et al., 2015).

V.3.2. La flore *allochtone*

En outre, il existe des micro-organismes de passage dans notre tractus digestif. Ce sont le plus souvent des levures ou des bactéries lactiques mais aussi certains pathogènes. Les plus communes sont les levures issues des espèces *Candida* et *Saccharomyces*. Néanmoins la diversité de ces organismes est encore très sous-estimée (**Salonen et Vos, 2014**).

V.4. Les virus

Après la communauté bactérienne, les virus sont considérés comme l'espèce la plus abondante au niveau intestinal. Pour l'instant, peu d'études ont été réalisées mais on retrouve la présence majoritaire de phages et de prophages. On estime le nombre de phages à 10^{12} à 10^{13} particules par microbiote qui sont répartis dans environ une centaine d'espèces dont le taxon prédominant appartient à la famille des Podoviridae (**Salonen et Vos, 2014**).

V.5. Autres : les eucaryotes

L'étude complète du composant eucaryote dans le microbiote intestinal n'en est qu'à son début, loin derrière l'étude des bactéries. Les premières études ont été réalisées sur les parasites présentant une pathogénicité certaine (*Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*). Chez l'adulte sain, ils représentent environ 0,5% de la flore microbienne intestinale, les champignons ainsi que le genre *Blastocystis* sont les eucaryotes dominants (**Salonen et Vos, 2014**).

VI. La Mise en place de la flore

Le nouveau-né est stérile in utero et la colonisation bactérienne débute dès l'accouchement avec une flore simple à partir des flores de sa mère : vaginale (*Lactobacilles*) et fécale (*entérobactéries* et *bifidobactéries*) (figure 19). Cette colonisation est donc régie par les micro-organismes de l'entourage de l'enfant (transmis lors de gestes affectifs, allaitement) mais également par des facteurs environnementaux (alimentation, hygiène) (**Campeotto et al., 2007**).

Sa mise en place va commencer selon l'exposition aux micro-organismes d'origine maternelle, avec un contact beaucoup plus élevé lors d'un accouchement par voie basse que lors d'une césarienne, ainsi que d'origine environnementale selon le lieu de naissance et le contact avec l'équipe médicale (**Campeotto et al., 2007**).

Chez l'enfant à terme, les premières bactéries implantées sont des organismes aérobies-anaérobies facultatifs : les *entérobactéries* (principalement l'espèce *E. coli*), les entérocoques et les staphylocoques. Ces premières bactéries vont rapidement consommer l'oxygène contenu

dans la lumière intestinale, permettant l'implantation des genres anaérobies stricts (*Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*) ainsi que celle des *Lactobacilles*, *microaérophiles* (Arrieta *et al.*, 2014).

Par la suite, le nouveau-né est continuellement exposé à de nouvelles bactéries provenant de l'environnement, de la nourriture et des bactéries cutanées des adultes. Une flore complexe et stable, qui se rapproche de celle de l'adulte, propre à chaque individu, semble être obtenue entre les âges de 2 à 4 ans (Salazar *et al.*, 2014).

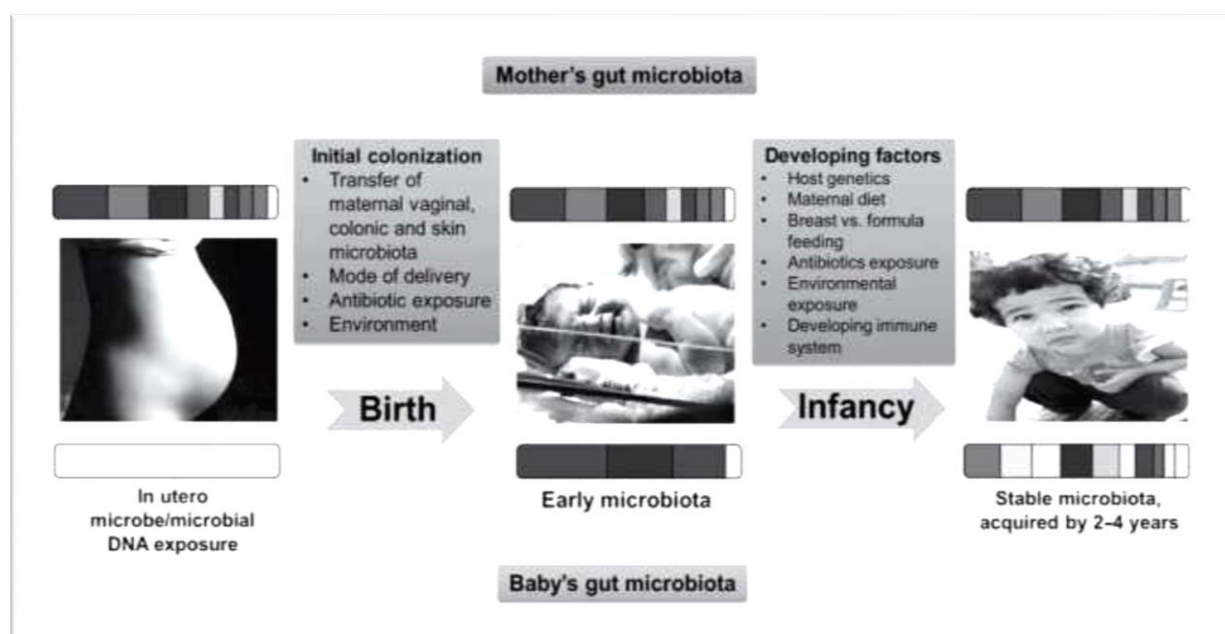


Figure 19 : Développement du microbiote intestinal chez le nouveau-né (Albenberg et Wu, 2014).

VII. Facteurs influençant la mise en place

VII.1. Influence du mode d'accouchement

Les enfants nés par voie basse présentent une flore proche de la flore vaginale de leurs mères (*Lactobacillus*, *Prevotella*). Alors que les enfants nés par césarienne présentaient une communauté bactérienne proche de celle de la peau (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*). Chez le nouveau-né âgé d'un mois, la différence de composition est toujours importante, l'accouchement par césarienne est associé à une plus faible colonisation par des *bifidobactéries* et *Bacteroides fragilis* et à une plus forte colonisation par des *Clostridium difficile* (Albenberg et Wu, 2014 ; Arrieta *et al.*, 2014 ; Rutayisire *et al.*, 2016).

VII.2. Influence de la date du terme de la grossesse

Chez les nouveau-nés prématurés, un retard de colonisation important a été observé par rapport aux enfants nés à terme ainsi qu'une colonisation par un nombre plus réduit d'espèces bactériennes. Le retard de colonisation est surtout marqué pour la flore anaérobie (*Bifidobacterium* et *Bacteroides*) alors que la flore aérobie (*Entérobactéries*, *Entérocoques*, *Staphylocoques*) colonise assez rapidement le prématuré (**Westerbeek et al., 2006 ; Arrieta et al., 2014**).

On peut expliquer en partie ce retard d'implantation par le fait que ces enfants sont plus fréquemment nés par césarienne, sont rapidement séparés de leur mère et placés dans un environnement de soins intensifs très aseptisé et souvent soumis à une antibiothérapie à large spectre (**Westerbeek et al., 2006 ; Arrieta et al., 2014**).

VII.3. L'environnement

Dans les pays industrialisés, les conditions strictes d'hygiène lors de l'accouchement réduisent l'exposition de l'enfant aux flores fécales et vaginales de sa mère. Certaines études ont mis en évidence la colonisation à plus haut niveau et plus fréquente chez les enfants nés dans les pays en voie développement par les *Bifidobactéries* (**Albenberg et Wu, 2014**).

VII.4. L'alimentation

La flore qui s'implante chez le nouveau-né allaité est moins diversifiée que celle d'un nouveau-né nourri au lait artificiel. La différence la plus notable est la colonisation dominante avec le genre *Bifidobacterium* chez le nouveau-né allaité. Parallèlement, l'implantation des entérobactéries, mais surtout des *Clostridium* et des *Bacteroides* est retardée et/ou se fait à un niveau moins élevé. En revanche, dès la fin de l'allaitement, ou l'instauration d'une alimentation mixte, la flore prend rapidement un profil de flore de nouveau-né nourri au lait artificiel (**Campeotto et al., 2007**).

VII.5. Le terme de naissance

Chez les nouveau-nés prématurés, il a été observé un retard de colonisation important par rapport aux enfants nés à terme ainsi qu'une colonisation par un nombre plus réduit d'espèces bactériennes. Le retard de colonisation est surtout marqué pour la flore anaérobie (*Bifidobacterium* et *Bacteroides*) alors que la flore aérobie (*Entérobactéries*, *Entérocoques*, *Staphylocoques*) colonise assez rapidement le prématuré. On peut expliquer en partie ce retard d'implantation par le fait que ces enfants sont plus fréquemment nés par césarienne, sont

rapidement séparés de leur mère et placés dans un environnement de soins intensifs très aseptisé et souvent soumis à une antibiothérapie à large spectre (**Westerbeek et al., 2006**).

VII.6. L'usage de l'antibiothérapie

L'administration orale d'antibiotiques (principalement l'amoxicilline) mais aussi d'antifongiques (le miconazole) à l'enfant pendant le premier mois de vie a montré une diminution du nombre de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides fragilis* (**Rutayisire et al., 2016**).

VIII. Stabilité du microbiote intestinal

La composition de la flore microbienne dominante semble constante pour un même individu dans le temps. De même, les phylums majeurs sont présents chez tous les individus avec des proportions qui varient entre individus mais le plus souvent restent dans les mêmes équivalents logarithmiques. Cette stabilité de communautés est supérieure au niveau du côlon comparativement à l'iléon. En revanche, en ce qui concerne les souches, la stabilité paraît moins claire et dépendra du sujet ce qui dissimulait un taux important de renouvellement au niveau des souches. A l'inverse des flores dominantes, la stabilité des phylums faiblement représentés (tels que les *Lactobacillus*) est nettement moins grande dans le temps. Ainsi, la possibilité pour les bactéries lactiques apportées par l'ingestion d'aliments fermentés de survivre pendant le transit doit également être envisagée, conduisant à leur passage transitoire dominant dans l'intestin grêle et le côlon (**AFSSA, 2005 ; Salonen et Vos, 2014**).

Le terme d'eubiose ou normobiose est ainsi employé pour caractériser la stabilité de la flore intestinale et qualifier cette flore de saine (sans pathologie). Cependant au cours de la vie, un très grand nombre de facteurs (intrinsèques ou extrinsèques) peuvent venir perturber cette stabilité et entraîner des modifications de la composition du microbiote intestinal qu'on nomme alors dysbiose. Cette dysbiose peut alors être à l'origine de dérèglements des fonctions de l'organisme et induire ou entretenir des pathologies (**AFSSA, 2005**).

IX. Les fonctions de la flore intestinale

Il est paradoxal de constater que la communauté microbienne intestinale de chaque individu est fortement spécifique du sujet à l'échelon des espèces bactériennes, alors que les fonctions du microbiote sont hautement conservées entre individus. Cette communauté microbienne joue un rôle multiple et complexe et exerce ainsi de nombreuses fonctions qui ont des répercussions importantes sur l'hôte (**Walsh et al., 2014**).

IX.1. Fonctions métaboliques

Au niveau métabolique, le microbiote possède deux rôles essentiels : d'une part la dégradation et la fermentation des substrats alimentaires et d'autre part la régulation de l'extraction et du stockage de l'énergie (**Walsh et al., 2014**).

L'une des fonctions physiologiques majoritaire de l'intestin est l'absorption des nutriments. La digestion est engagée dans l'estomac et aboutie dans le jéjunum. L'absorption des nutriments a lieu en majorité dans le jéjunum, l'iléon (vitamine B12, sels biliaires) et le côlon (eau, électrolyte). Les micro-organismes de notre tractus intestinal fournissent de nombreuses enzymes qui participent à ce processus. Ainsi ces enzymes contribuent à 3 métabolismes nécessaires à la digestion : le métabolisme des glucides, le métabolisme des lipides et le métabolisme des protéines (**Salonen et Vos, 2014 ; Walsh et al., 2014**).

❖ Le métabolisme des glucides

Il va aboutir à partir de l'hydrolyse d'amidon, de cellulose et des xylanes, à la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) (butyrate, acétate, propionate) et de gaz intestinaux. Les AGCC permettent d'apporter de l'énergie à l'organisme et stimulent l'absorption de sodium dans le côlon. Le butyrate est directement consommé par l'entérocyte devenant sa principale source énergétique. Il va également permettre une immuno-modulation de la muqueuse. Le propionate et l'acétate sont absorbés par l'épithélium et redistribués dans la circulation générale. La fermentation bactérienne aboutit à la production d'hydrogène principalement. Il est réutilisé pour la réduction du sulfate par des souches sulforéductrices (*Desulfovibrio*), créant des sulfures toxiques pour l'épithélium intestinal (augmentation de l'apoptose, dommages à l'ADN, déplétion des cellules caliciformes, ulcérations). Le méthane est produit par des archées méthanogènes dont *Methanobrevibacter smithii*. L'élimination des gaz se fait par voie rectale ou pulmonaire (**Cummings et al., 1991 ; Cantarel et al., 2012 et Salonen et Vos, 2014**).

❖ Le métabolisme des lipides

Les lipides présents dans le côlon ont plusieurs origines : cycle entéro-hépatique (acides biliaires, hormones stéroïdes), alimentation, desquamation de l'épithélium colique ou bactéries. Les acides gras non absorbés par l'intestin grêle le seront dans le côlon. Le microbiote va participer au métabolisme des lipides, dont les stérols par la conversion de cholestérol en coprostanol, éliminé dans les fèces. Les micro-organismes responsables de cette réaction sont

peu connus. Les acides biliaires proviennent du cycle entéro-hépatique et sont déconjugués par les bactéries intestinales. Cette réaction permettra leur réabsorption par la barrière intestinale grâce à l'acquisition de propriétés hydrophobes. Les hormones stéroïdes, comme certains xénobiotiques subissent les mêmes réactions que les acides biliaires sous l'action principale d'*Escherichia coli*, des *Bacteroides* et plus minoritairement des *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium* et *Peptococcus*. D'autre part, les acides gras et les triglycérides sont métabolisés par les lipases du microbiote. Les acides gras insaturés subissent des réductions mais les acides gras à plus de 22 carbones ne sont pas métabolisés par la flore intestinale (**Salonen et Vos, 2014**).

❖ Le métabolisme des protéines

Le microbiote intestinal participe au métabolisme des protéines. De nombreuses protéases bactériennes hydrolysent les protéines en acides aminés réutilisés par les microorganismes (*Veillonella*, *Peptococcus*, *Acidaminococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*) comme source d'azote et d'énergie. L'activité de ces enzymes est régie par le pH, c'est pourquoi le côlon distal est la zone la plus favorable au métabolisme des protéines. Ces processus de dégradation et de partage des acides aminés entre microorganismes aboutissent à la production d'ammoniac (NH₃) et de Short-chain fatty acids (SCFA) : (propionate, butyrate et acétate) par des réactions de désamination, mais aussi de molécules toxiques telles que le p-crésol et des sulfures (**Salonen et Vos, 2014**).

❖ Le métabolisme des xénobiotiques

Le microbiote peut participer au métabolisme de médicaments qui vont subir des processus de modifications proches de ceux des hormones stéroïdiennes. On peut citer notamment l'exemple de la sulfasalazine, pro-drogue transformée en produit actif par les bactéries coliques (**Ojeda et al., 2015**).

❖ Le métabolisme minéral et vitaminique

Les micro-organismes du côlon jouent un rôle dans la synthèse de facteurs vitaminiques, dans l'absorption du calcium, du magnésium et du fer. Certaines bactéries ont la capacité de synthétiser des vitamines dont la vitamine K, B2 (riboflavine), B5 (acide pantothénique), B8 (biotine), B9 (acide folique), B12 (**Walsh et al., 2014**).

IX.2. Effet barrière protection contre les pathogènes

Le microbiote intestinal exerce des fonctions protectrices vis-à-vis des pathogènes extérieurs mais également des micro-organismes délétères minoritaires qui le composent (*Clostridium difficile*) via un effet de barrière. En outre, les micro-organismes commensaux vont prévenir des phénomènes de colonisation pathogène par des processus de compétition : métabolismes des nutriments, modification de pH, sécrétion de peptides antimicrobiens, effets sur les voies de signalisation cellulaire (limitation des facteurs de virulence). La production de colicine et microcine (peptides antimicrobiens) par *Escherichia coli*, la synthèse de Ruminococcine A par *Ruminococcus gnavus* dirigée contre *Clostridium difficile* ; l'émission de protéases par *Saccharomyces boulardii* qui digèrent la toxine A de *Clostridium difficile* sont de nombreux exemples de cet effet de barrière exercé par le microbiote intestinal en réponse aux pathogènes. Les effets antibactériens induits par le microbiote améliorent la réponse de l'hôte aux pathogènes (Ouwkerk *et al.*, 2013 ; Walsh *et al.*, 2014).

IX.3. Fonction immunitaire

L'étude de souris axéniques (sans microbiote) a démontré le rôle essentiel joué par la flore intestinale dans le développement et la maturation du système immunitaire. En effet, ces animaux ont présenté de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal (figure 20), mais aussi au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques qui n'étaient pas structurés et présentaient des zones lymphocytaires atrophiées (CDU-HGE, 2014).

Au niveau intestinal, on a retrouvé une diminution du nombre des plaques de Peyer, une altération de la maturation des follicules lymphoïdes isolés, une diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, une diminution des sécrétions intestinales d'IgA, de la concentration d'Ig sériques et de la production de cytokines. L'ensemble de ces anomalies peut être « réparé » en quelques semaines en inoculant un microbiote complexe à ces souris axéniques, ou en inoculant seulement des espèces spécifiques choisies. Par exemple avec les bactéries filamenteuses segmentées, cela entraîne la différenciation des lymphocytes Th17 qui sont des cellules pro-inflammatoires (Buffie et Pamer, 2013).

L'homéostasie intestinale est sous la dépendance d'un équilibre entre les lymphocytes T effecteurs et les lymphocytes T régulateurs. Certaines bactéries vont stimuler l'une ou l'autre des populations lymphocytaires notamment par l'intermédiaire des AGCC qu'elles produisent (Buffie et Pamer, 2013).

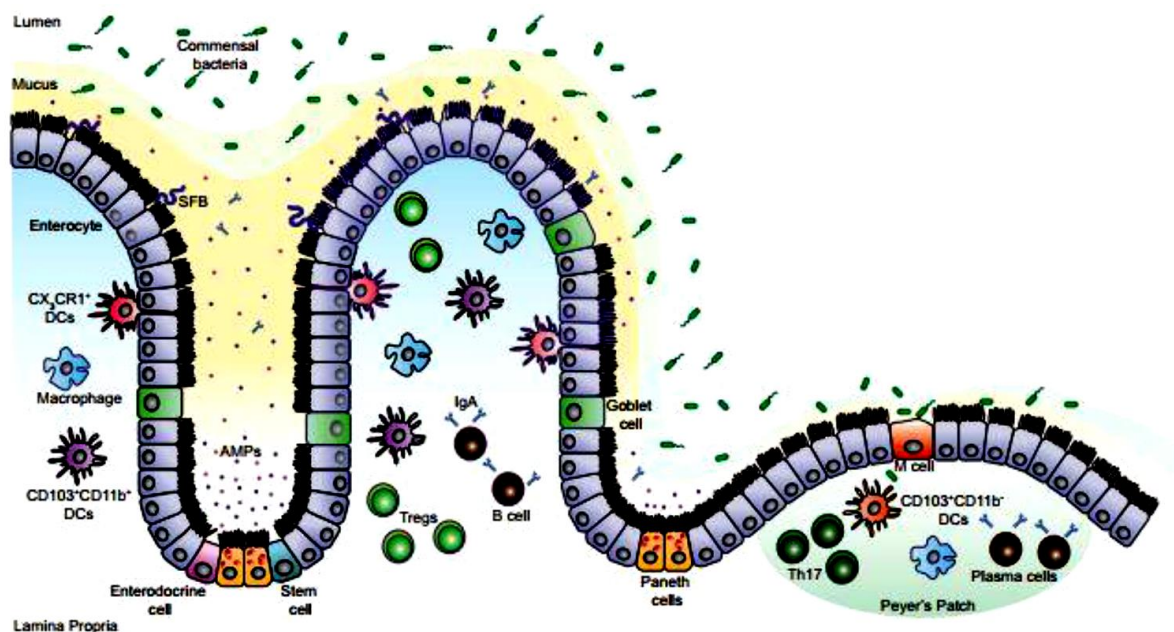


Figure 20 : Les cellules immunitaires intestinales (Muniz *et al.*, 2012)

X. Interactions hôte–microbiote dans l'intestin : homéostasie intestinale

L'homéostasie se définit comme la capacité de l'organisme à maintenir un état de stabilité relative entre les différentes composantes de son milieu interne et ce malgré les variations constantes de l'environnement externe (**Zhang et Luo, 2015 ; Dolié, 2018**).

Le microbiote intestinal est composé de nombreux micro-organismes qui sont tolérés par le système immunitaire intestinal et qui vivent en synergie avec leur hôte. Ce microbiote peut être considéré comme un organe à part entière ayant co-évolué avec son hôte pour parvenir à une relation symbiotique menant à l'homéostasie physiologique. L'hôte fournit un environnement riche en nutriments que les bactéries commensales utilisent pour effectuer leurs fonctions telles que la production de certaines vitamines, la digestion de polysaccharides complexes grâce à des activités enzymatiques non présentes chez l'hôte et la mise en place d'un système immunitaire efficace (Zhang et Luo, 2015 ; Dolié, 2018).

Les bactéries de la flore intestinale favorisent la mise en place des défenses immunitaires innées et adaptatives. Mais le système immunitaire intestinal doit maintenir en permanence un état de tolérance vis-à-vis de la flore intestinale tout en étant capable d'induire des réponses immunes pro-inflammatoires protectrices contre les pathogènes gastro-intestinaux. Le maintien

d'un tel équilibre repose sur l'existence de mécanismes de régulation garantissant une réactivité réduite du système immunitaire intestinal vis-à-vis des bactéries commensales inoffensives (Zhang et Luo 2015 ; Dolié, 2018).

XI. Variation de la flore au cours du temps

Suite à l'influence d'un certain nombre de facteurs, aussi bien endogènes, que de facteurs environnementaux, l'homéostasie intestinale peut être perturbée et aboutir à un état de dysbiose (Cyril, 2016 ; Dolié, 2018).

Les facteurs suivants vont pouvoir entraîner des variations de la flore :

❖ L'alimentation

Comme vu précédemment dans la mise en place de la flore, la colonisation bactérienne n'est pas la même selon le type d'alimentation, notamment l'allaitement par rapport au lait artificiel. Il a été également observé des différences marquantes entre les populations ayant un régime végétarien, ou sans gluten, par rapport au reste de la population. Par ailleurs il semble exister des différences frappantes liées au pays, même au sein de pays ayant le même niveau de vie ce qui suggère que les différentes habitudes alimentaires et les modes de vie impactent fortement le microbiote intestinal sur le long terme (Cyril, 2016 ; Dolié, 2018).

❖ L'usage de médicaments tels que les antibiotiques

Le rôle des antibiotiques est par définition de détruire les bactéries. Cette action ne se limite pas aux bactéries pathogènes mais touche également les bactéries de la flore commensale. L'altération de la flore dépendra de la sensibilité des bactéries selon le spectre de l'antibiotique utilisé et de la durée d'utilisation. Cette dysbiose va provoquer des troubles digestifs à type de diarrhée, mais sera majoritairement transitoire et réversible à l'arrêt des antibiotiques (Cyril, 2016 ; Dolié, 2018).

❖ Les hospitalisations

Lors d'une hospitalisation, une rencontre avec certains germes peut aboutir à une colonisation de la flore intestinale qui aboutira au développement de ce germe aux dépens des espèces commensales. C'est le cas lors d'une infection par la bactérie *C. difficile*, qui peut rester latente mais qui peut se développer suite à une fragilisation de la flore (par exemple suite à la prise d'antibiotiques) (Cyril, 2016 ; Dolié, 2018).

❖ Certaines situations cliniques

Dans certaines maladies il a été observé une modification caractéristique dans la composition de la flore intestinale. Les études en cours cherchent à déterminer si cette dysbiose est une cause ou une conséquence de la pathologie. Ces observations ont été faites pour des maladies telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le diabète ou les maladies métaboliques (Cyril, 2016 ; Dolié, 2018).

❖ L'âge

Comme vu précédemment, les nouveau-nés peuvent avoir une flore très diversifiée selon différents facteurs tels que l'alimentation, le mode d'accouchement et le terme de naissance. Le microbiote ne sera stable pour un enfant donné qu'entre l'âge de 2 et 4 ans. Il a été montré que la variabilité interindividuelle des souches qui composent la flore intestinale des personnes âgées est très importante et est supérieure à celle observée chez des adultes plus jeunes. Les variations observées sont différentes en fonction du lieu de vie de la population et de leur mode d'alimentation et ne permettent pas d'établir des modifications spécifiques relatives au vieillissement (Cyril, 2016 ; Dolié, 2018).

XII. Rupture de l'équilibre fonctionnel de microbiote intestinal

Il existe une véritable harmonie entre les cellules de notre corps et le microbiote qui est essentielle pour la physiologie de l'intestin mais aussi pour le fonctionnement de l'organisme entier, donc indispensable pour la vie et la santé. Le fonctionnement normal de notre écosystème digestif est silencieux. Ce silence est le synonyme d'une bonne santé. Néanmoins, il arrive que l'équilibre de ce système soit rompu, par des perturbations locales plus ou moins facile à reconnaître. Et les perturbations à distances qui peuvent survenir sans pour autant que le lien des causalités puisse être mis en évidence tant elles semblent a priori n'avoir aucun rapport avec l'intestin (Bruzzzone, 2012).

XII.1. Les causes des perturbations de l'écosystème intestinal

❖ La prise d'antibiotique

La prise d'antibiotique influence la composition de microbiote intestinal dès les premiers jours qui suivent le début de l'antibiothérapie pour atteindre un pourcentage de modification maximum après 4 jours. Mais progressivement en fonction de l'individu (Montgomery *et al.*, 2012).

❖ Le stress

Toute situation stressante influe sur l'intestin. Par exemple, le syndrome de côlon irritable dans les gastrites et les ballonnements. L'insatisfaction, la colère et la peur, comptées parmi nos sentiments les plus courants, ont une influence sur notre intestin et favorise naturellement l'installation des déséquilibres (NHI, 2012).

XII.2. Les conséquences de déséquilibre de l'écosystème intestinal

Les déséquilibres au sein du microbiote intestinal peuvent entraîner plusieurs types de troubles. La dysbiose est déjà un facteur favorisant la prolifération de germes pathogènes qui, en outre, est souvent responsable d'une inflammation et d'une perte d'étanchéité de la muqueuse (Selye, 2012).

En ce qui concerne l'inflammation, il peut s'agir, soit d'une inflammation de bas grade, qui correspond à une inflammation chronique silencieuse, soit d'une inflammation de haut grade de la muqueuse intestinale, qui dans ce cas n'est plus en mesure d'assurer sa fonction de digestion et surtout d'assimilation. La perte d'étanchéité de la muqueuse correspond à une perte de jonction des cellules entérocytaires (Wong, 2013).

Ce défaut de jonction est responsable de l'installation d'une augmentation de perméabilité intestinale intercellulaire. Ce phénomène est appelé hyperperméabilité intestinale ou encore hyperperméabilité intestinale intercellulaire (HPI). Ce phénomène a des conséquences très importantes, car il entraîne le passage inopportun de peptide ou de protéines issus des aliments mal digérés, ou de débris de micro-organismes bactériens venant de notre propre microbiote. Cette situation active le système immunitaire intestinal (SII), sollicité pour neutraliser ces éléments, normalement non agressifs, mais qui le deviennent par la digestion incomplète et l'assimilation insatisfaisante devenant ainsi des substances considérées comme étrangère à l'organisme (Wong, 2013).

Nos connaissances actuelles confirment que notre flore intestinale est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme. En conséquence, elle doit être protégée, et dans les années à venir des propositions scientifiques seront faites en ce sens, en utilisant par exemple des souches bactériennes probiotiques dont l'activité aura été scientifiquement prouvée (Selye, 2012).

I. Le microbiote et l'alimentation

Au vu de la liaison étroite qui existe entre le microbiote et l'intestin, il est logique de conclure à des interactions entre ces deux entités et l'alimentation qui se retrouvent en contact direct. La nourriture ingérée est à la fois source de nutriments pour l'hôte grâce à l'absorption intestinale, mais elle l'est aussi pour le microbiote qui lui-même pourvoit également à ses besoins au travers du mucus. Tout ce qui passe donc par le tractus digestif, y compris antibiotiques, pré- et probiotiques, est à même de modifier les populations intestinales et d'induire ou non une dysbiose avec des répercussions sur l'organisme (Hawrelak and Myers 2004).

Les chercheurs ont ainsi estimé que 60% de la variation totale des populations microbiennes pourrait être expliqué par le changement de régime alimentaire, alors que 10% est attribué à la variation génétique propre à l'hôte (Zhang *et al.*, 2010).

De nombreux aliments sont testés sur le microbiote intestinal qui devient une cible potentielle dans le traitement contre certaines maladies notamment l'obésité et le diabète, fibres, polyphénols et les omégas-3, ne sont que des exemples de facteurs potentiels et d'aliments fonctionnels, sans compter les bactéries lactiques ou les processus de transformation comme la fermentation (Van Hylckama *et al.*, 2011 ; Peng *et al.*, 2013 ; Yu *et al.*, 2014 ; Anhêt *et al.*, 2015 et Gul *et al.*, 2015).

La notion de microbiote intestinal a émergé l'idée que puisque de « bonnes » bactéries logeaient dans notre intestin, en rajouter dans notre diète pourrait induire des effets bénéfiques, d'où la notion de probiotiques. Les premiers probiotiques sont nés avec la compréhension que les microorganismes du lait et du yaourt (*Lactobacillus delbreuckiisubsp. bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*) semblent induire des effets bénéfiques. Un probiotique est considéré comme tel lorsqu'il s'agit d'un microorganisme vivant qui confère un effet santé à l'hôte quand il est administré en quantité adéquate selon l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) (FAO/OMS 2001 ; Anukam 2007).

La notion de flore intestinale est aussi accompagnée par le concept de prébiotiques, substrats des probiotiques et microorganismes intestinaux, parmi lesquels on trouve par exemple les galacto-oligosaccharides (GOS) et les dérivés de l'inuline comme les fructo-oligosaccharides (FOS) (Laparra et Sanz, 2010).

II. Les interactions entre les oméga-3 et le Microbiote intestinal

La littérature concernant le lien entre le microbiote et les acides gras oméga-3 n'est pas à l'heure actuelle suffisamment développée, et de nombreuses recherches sont encore à mener. Le microbiote intestinal est plus riche en gènes impliqués dans le métabolisme des glucides complexes que dans celui des lipides. Pourtant, certaines interactions des acides gras polyinsaturés avec le microbiote et certains probiotiques ont été rapportées, ce qui pourrait influencer sur le rôle des deux entités (Qin *et al.*, 2010).

Il existe ainsi une interaction entre les AGPI et *Lactobacillus in vivo*. L'administration des AGPI dans un modèle porcin influencerait positivement l'adhésion de *Lactobacillus* à la muqueuse jéjunale, tandis que *Lactobacillus* lui-même serait en mesure de moduler l'absorption intestinale des AGPI. De plus, l'administration d'acides gras oméga-3 dans un modèle murin a également montré une amélioration des fonctions intestinales qui pourraient être détériorées (Kankaanpää *et al.*, 2001 ; Bomba *et al.*, 2003 ; Kankaanpää *et al.*, 2004 ; Koppelman *et al.*, 2013 ; Myles *et al.*, 2014).

Myles *et al.*, ont démontré en 2014 que l'administration d'une dose élevée d'acides gras oméga-3 à des souris génitrices affecte le microbiote de leur progéniture en entraînant la diminution modeste de la réponse inflammatoire dans des modèles d'allergie et d'infection. Cela suggère ainsi que les propriétés anti-inflammatoires de ces acides gras pourraient perdurer de génération en génération après l'exposition aux acides gras oméga-3, potentiellement à travers l'héritage du microbiote.

Dans un modèle de souris placées sous diète riche ou pauvre en gras, l'administration d'acides gras oméga-3 permettrait de moduler le microbiote de manière à augmenter les populations de *Bacteroidetes*, et diminuer les Firmicutes, en particulier les espèces des Firmicutes *Helicobacter*, *Clostridiales bacterium*, *Sphingomonadales bacterium* et *Pseudomonas*. De plus, l'apport de ces acides gras oméga-3 permettait également de

prévenir la prise de poids, ainsi que l'augmentation des lipopolysaccharides (LPS) plasmatiques de la veine portale induite par la diète riche en gras (Cao *et al.*, 2014 ; Yu *et al.*, 2014 ; Noémie, 2015).

Le taux plasmatique sérique des oméga-3 semble être associé négativement avec la résistance à l'insuline, et se trouve significativement réduit chez des patients diabétiques et sujets à la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). De plus, l'addition des oméga-3 dans le lait de vache donné à des enfants de 10 mois a montré un changement au niveau des populations bactériennes (Nielsen *et al.*, 2007 ; Lou *et al.*, 2014).

Le lien entre le microbiote intestinal et l'apport en oméga-3 par l'alimentation semble être conforté par l'étude de Druart *et al.*, qui suggère grâce au modèle de souris sans germe que le microbiote intestinal est capable de synthétiser des métabolites dérivés des oméga-3 alimentaires, sans pour autant qu'il y ait une modification de leur concentration tissulaire. Ainsi que l'augmentation des lipopolysaccharides (LPS) plasmatiques de la veine portale induite par la diète riche en gras (tableau III) (Cao *et al.*, 2014 ; Druart *et al.*, 2015).

Tableau III. Résumés d'études examinant l'influence des oméga-3 sur le microbiote intestinal animal et humain (Hildbrandt *et al.*, 2009).

Etudes	Etude de population	Régime	Principaux résultats
Hildebrandt et al. (2009)	C57BL/6 et molécule de type résistine β souris knock-out	Régime riche en graisses, pendant 21 semaines	Un régime riche en graisses a entraîné une modification de la composition du microbiote avec une diminution du phylum des <i>Bacteroidetes</i> et une augmentation des Firmicutes et des phyla des <i>Proteobacteria</i>
Zhang et al. (2010).	Souris ApoA-I ^{-/-} et C57BL/6J de type sauvage	Régime riche en graisses (34,9 % de matières grasses) pendant 25 semaines	Les populations de bactéries réductrices de sulfate et productrices d'endotoxines ont augmenté chez tous les animaux nourris avec un régime riche en graisses.
Devkota et al. (2012).	Souris sans germe C57BL/6	Lait, graisse de saindoux ou AGPI (38 % de graisse) pendant 3 semaines	La matière grasse du lait favorise l'expansion des bactéries sulfito-réductrices, genre <i>Bilophila</i> de l'embranchement des <i>Proteobacteria</i> . Les AGPI ont entraîné une abondance plus élevée de phylum <i>Bacteroidetes</i> et une abondance plus faible de phylum Firmicutes.

Kaliannan et al. (2015).	Souris C57BL/6 de type sauvage, fat-1	Régime riche en AGPI oméga-6 (10 % huile de maïs) ou AGPI oméga-3 (5 % huile de maïs, 5 % huile de poisson) pendant 8 mois	Un rapport tissulaire élevé d'AGPI oméga-6/oméga-3 peut augmenter les proportions de bactéries productrices de LPS et/ou pro-inflammatoires, un faible rapport d'AGPI n-6/n-3 peut augmenter les bactéries suppressives de LPS et/ou anti-inflammatoires.
Liu et al. (2012).	Souris de type sauvage	Alimentation en acides gras saturés, AGPI oméga-6 ou AGPI oméga-3 pendant 14 semaines	Les AGPI oméga-6 et le régime d'AGPI oméga-3 ont réduit la proportion de phylum Bacteroidetes
Yu et al., (2014).	Souris de type sauvage	Groupe salin naturel, groupe huile de poisson à forte dose (10 mg/kg) et groupe huile de poisson à faible dose (5 mg/kg) pendant 2 semaines	Le traitement à l'huile de poisson a entraîné une diminution du phylum des Firmicutes.
Caesar et al., (2015).	C57Bl/6 Souris sans germe de type sauvage	Régime riche en graisses pour l'huile de poisson ou le saindoux	Le régime à base d'huile de poisson augmente les niveaux de genres <i>Lactobacillus</i> et d'espèces <i>Akkermansia Muciniphila</i> , le régime de saindoux augmente les niveaux de genre <i>Bilophila</i> de l'embranchement de <i>Proteobacteria</i> .
Mujicoet al., (2013).	Souris de type sauvage	Régime témoin (4 % de matières grasses), régime riche en matières grasses (43,3 % de matières grasses, saturées 16,1 %, AGMI 12,7 %, AGPI 5,5 %) pendant 19 semaines	Les AGPI augmentent le phylum des Firmicutes.
Ghosh et al., (2013).	Souris C57BL/6	Régime huile de maïs ou régime huile de maïs + huile de poisson pendant 5 semaines	Les AGPI oméga-6 ont enrichi le microbiote avec la famille des <i>Enterobacteriaceae</i> , le microbiote enrichi en AGPI oméga-3 avec les genres <i>Lactobacillus</i> et <i>Bifidobacteria</i> du phylum Firmicutes.

Mokkaleet al., (2016).	Femmes enceintes	Régime avec apport élevé en AGPI oméga-3	Les femmes enceintes ayant un apport élevé en oméga-3 AGPI ont montré une abondance plus élevée des espèces <i>F. prausnitzii</i> du phylum Firmicutes et une abondance plus faible des genres <i>Bacteroides</i> du phylum Bacteroidetes.
-------------------------------	------------------	--	--

III. Les oméga-3 améliorent la flore intestinale

Les oméga-3 sont les alliés d'une flore intestinale variée et saine. Consommés dans le cadre d'un régime équilibré, ils améliorent sa diversité. Une étude britannique menée par des chercheurs de la « School of Medicine de Nottingham » est considérée comme la plus importante à ce jour à examiner la relation entre les oméga-3, présents notamment dans l'huile de poisson, et la composition du microbiome intestinal. Pour y parvenir, les chercheurs ont fait appel à 876 femmes d'âge moyen et âgées afin de tester la diversité et la quantité de bonnes bactéries dans leurs intestins en fonction de leur consommation et de leur taux sanguin en oméga-3 (**Menniet al., 2017**).

III.1. Les résultats de l'étude

Ils ont montré que les femmes qui avaient une consommation plus élevée d'oméga 3 avaient un microbiome intestinal plus diversifié, associé à un certain nombre d'avantages pour la santé, y compris un risque plus faible de diabète, d'obésité et de maladies intestinales inflammatoires comme la colite ou maladie de Crohn (**Menni et al., 2017**).

Les chercheurs ont découvert que certaines bactéries spécifiques, associées à la réduction de l'inflammation et à un risque plus bas d'obésité, sont d'avantages présents chez les personnes consommant plus d'oméga-3. En explorant les composés présents dans les selles, ils ont découvert que des taux sanguins d'oméga-3 élevés sont associés à une forte présence dans l'intestin d'une molécule appelée N-carbamyl glutamate (NCG). Il a été démontré que ce composé réduisait le stress oxydatif dans l'intestin chez certains animaux. Ainsi certains des effets bénéfiques des oméga-3 dans l'intestin peuvent être dus au fait que ces derniers stimulent les bactéries à produire cette substance (**Noëmie, 2015 ; Menni et al., 2017**).

Outre les poissons gras et leurs huiles, les oméga-3 sont présents dans les fruits de mer, certaines huiles végétales (graine de lin, canola, périlla, noix, chia, etc.), les fruits à coque (noix, amandes, etc.) et les graines (**Caesar et al., 2015**).

IV. Microbiote et Dysbiose

La dysbiose est fréquemment observée chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, c'est un « déséquilibre » dans la communauté microbienne intestinale. Cette perturbation pourrait être due au gain ou à la perte de membres de la communauté ou à des changements dans l'abondance relative des microbes. En plus de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2, les preuves suggèrent que l'alimentation peut également induire une dysbiose qui est souvent associée à une augmentation de l'inflammation (Ghoshal *et al.*, 2009 ; Round et Mazmanian, 2009 ; Sanz et De Palma, 2009 ; Rivollier *et al.*, 2012 ; Ohnmacht *et al.*, 2015 ; Chu *et al.*, 2016 ; Honda et Littman, 2016 et Younge *et al.*, 2017).

V. Les Différents régimes qui peuvent induire une dysbiose

Différents régimes peuvent induire une dysbiose et les changements apportés dans le microbiote diffèrent d'un régime à l'autre. Par exemple, une alimentation riche en glucides complexes augmente les *bifidobactéries* tandis qu'une alimentation riche en graisses entraîne une augmentation de *Clostridium innocuum*, *Cateni bacteriummitsuokai* et *Enterococcus spp.* Un régime alimentaire élevé en graisses ou en glucides chez l'homme est associé à une diminution des *Bacteroidetes* et à une augmentation des *Firmicutes*, ce qui est également rapporté chez les animaux (Berer *et al.*, 2011 ; Britton *et al.*, 2014 ; Bruzzese *et al.*, 2014 ; Vieira *et al.*, 2015 et Komaroff, 2017).

Devkota *et al.* (2012) rapportent que chez l'homme, une alimentation riche en oméga-3-AGPI (600 mg par jour) pendant 14 jours a augmenté l'abondance de plusieurs bactéries produisant le butyrate d'acide gras à chaîne courte (AGCC), connu pour avoir des effets anti-inflammatoires. Un lavage de 14 jours inverse ces effets. De même, chez la souris, le traitement à l'huile de poisson pendant 15 jours provoque des changements importants du microbiote intestinal.

Aussi, une alimentation riche en graisses provoque une dysbiose en augmentant le ratio de bactéries Gram⁻/Gram⁺. L'augmentation des bactéries Gram⁻, dont les – protéobactéries font partie, est corrélée à une augmentation des lipopolysaccharides (LPS), qui favorisent l'inflammation. À son tour, cette inflammation contribue à une modification du microbiote, favorisant la prolifération d'autres bactéries à caractère inflammatoire. Ainsi, une

alimentation riche en oméga-3 serait bénéfique pour la santé et qu'elle aide à rétablir l'équilibre du microbiote (Hildbrandt *et al.*, 2009 ; Zhang *et al.*, 2010 ; Ji *et al.*, 2011 ; Moreira *et al.*, 2012).

Dans le cas d'une dysbiose, le contenu de la lumière intestinale pourrait être transféré dans la circulation sanguine et induire une inflammation de faible intensité (figure 21). Cette inflammation de bas grade contribue au développement de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque. Une alimentation enrichie en oméga-3 pourrait maintenir un microbiote sain et préserver l'intégrité de la barrière intestinale par une diminution de la production de triméthylamine (TMA) et une augmentation du butyrate. Dans ces conditions, le régime enrichi en oméga-3 empêche l'induction d'une inflammation de bas grade (Mokkala *et al.*, 2016).

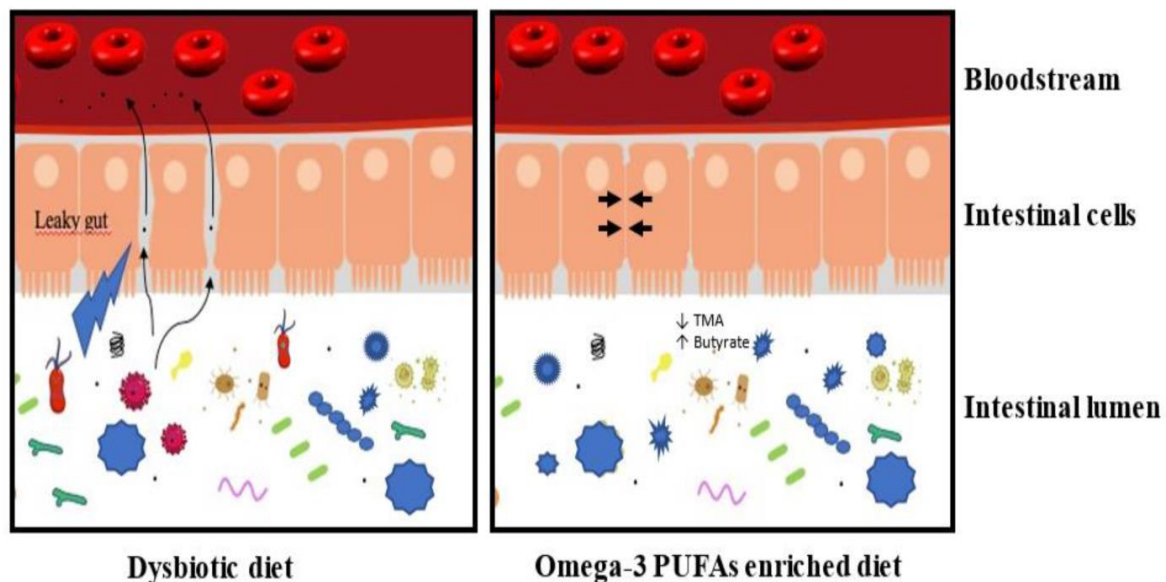


Figure 21 : Un régime dysbiotique perturbe la composition du microbiote intestinal et affecte l'intégrité de la barrière intestinale (Mokkala *et al.*, 2016).

Conclusion

Les oméga-3 ont fait l'objet de très nombreuses études, visant à percer les mystères de leurs rôles dans l'organisme, et de leurs bienfaits sur ce dernier. Depuis plusieurs décennies, il nous est possible d'affirmer que les acides gras nous sont essentiels et permettent de maintenir notre santé face à différents maux et autres pathologies. Chacun de nous doit veiller à en consommer suffisamment pour ne pas souffrir de manque, mais aussi pour profiter pleinement de leurs bienfaits. Les oméga-3 sont nécessaires et bénéfiques tout au long de la vie, dès le stade embryonnaire. Leurs vertus portent autant sur la cognition que sur les fonctions cardiovasculaires, cardiaques, articulaires, inflammatoires, hépatiques, cutanées, mentales et oculaires. De bons apports en oméga-3 sont possibles grâce à une alimentation saine, équilibrée et suffisamment diversifiée. Les acides Alpha linoléiques (ALA) se trouvent plutôt dans les huiles végétales, tandis que les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) sont essentiellement présents dans les produits de la mer et les produits d'origine animale. Ils sont nécessaires dans la mesure où nous respectons les dosages recommandés.

Les oméga-3 jouent un rôle clé dans l'équilibre de la flore intestinale. En effet, l'alimentation a un impact direct sur la composition de cette flore. Et consommer des oméga-3 dans le cadre d'un régime alimentaire équilibré peut améliorer la biodiversité du microbiote. Ces acides gras essentiels permettent au corps humain de retrouver une harmonie bactérienne dans l'intestin favorisant la prolifération de certaines bonnes bactéries et réduisent la colonisation de bactéries néfastes.

En conclusion, les effets des oméga-3 sur la flore intestinale peuvent être très variés et notre contribution, bien qu'elle est insuffisante car très peu de travaux se sont penchés sur ce sujet, peut ouvrir des perspectives de recherches nouvelles et très intéressantes qui apporteront plus d'éclaircissements.

A

- **Abreu, M.T. (2010).** Toll-like Receptor Signalling in the Intestinal Epithelium: How Bacterial Recognition Shapes Intestinal Function. *Nature Reviews Immunology* 10 (2): 131-44.
- **Ackman, R.G. (1989).** Nutritional composition of fats in sea foods. *Prog Food Nutr sci*;13: 161-289.
- **AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). (2005).** Effects of probiotics and prebiotics on flora and immunity in adults.
- **Albenberg, L., et Wu, G.D. (2014).** Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*, vol. 146, no. 6, pp. 1564–1572.
- **Anhê, F. D., Roy, G., Pilon, S., Dudonné, S., Matamoros, T. V., Varin, C., Garofalo, Q., Moine, Y., Desjardins, E., Levy., et Marette, A. (2015).** Polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. Population in the gut microbiota of mice. *Gut* 64 (6):872-83. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307142.
- **Anonyme. (1996).** Les acides gras oméga 3 et la santé. *Prescription Nutrition*, 1(4), 1-15.
- **ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail). (2011).** Rapport d'expertise collective. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Erratum.
- **Anukam. (2007).** Probiotics: 100 years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's Observation. *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology*. A. Méndez-Vilas (Ed.)
- **Aruoma, O.I., Cuppet, S.L., et Editeurs. (1997).** Antioxydant methodology. In vivo and in vitro concepts. AOCS Press, Champaign, Illinois, 228-229.
- **Arrieta, M.C., Stiemsma, L.T., Amenyogbe, N., Brown, E. M., et Finlay, B. (2014).** The intestinal microbiome in early life: health and disease, *Front. Immunol.*, vol. 5, p. 427.
- **Audette, L. A. (2006).** Comprenez Pourquoi Les Omega-3 Sont Bons Pour La Santé. 1ère Ed, Edimag inc, Québec.

B

- **Barbier, S. (2005).** Omega-3 : Quel Support Pour Un Meilleur Equilibre Alimentaire. World Médical Clinique, 1-4. Accès : // A:/Omega 3 quel support pour un meilleur équilibre alimentaire.htm.
- **Barbut, F., et Joly, F. (2010).** Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose. Hépatogastro & Oncologie Digestive 17 (6) : 511-20.
- **Bardon, S., Benelle, C., Benmard-Gallo, N. D., Blottiere, H., Demarquoy, J., Duee, P. H., et Forest, C. (2005).** Acides gras Alimentaires et Cancers : Mécanismes D'action Cellulaire et Moléculaire. Bulletin du Cancer, 7(92),1.
- **Berer, K., Mues, M., Koutrolos, M., Rasbi, Z.A., Boziki, M., Johner, C., Wekerle, H., et Krishnamoorthy, G. (2011).** Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. Nature 479, 538–541.
- **Berthou A. (2016).** L'alimentation, un remède aux anti-inflammatoires. La santé par la nutrition. <http://www.sante-et-nutrition.com/alimentationinflammation/>.
- **Bomba, A. R., Nemcová, S., Gancarcíková, R., Herich, J., Pistl, V., Révajová, Z., Jonecová, A., Bugarský, M., Levkut, R., Kastel, M., Baran, G., Lazar, M., Hluchý, S., Marsálková, et Posivák, J. (2003).** The influence of omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 pufa) on lactobacilli adhesion to the intestinal mucosa and on immunity in gnotobiotic piglets. Berl Munch Tierarztl Wochenschr 116 (7-8) : 312-6.
- **Bourre, J. M. (2004).** La vérité sur les omégas 3. Paris : Odile Jacob.
- **Bourre, J.M (2005).** Quelles Interrogations Sur La Réalité De L'intérêt Des Acides Gras Omega-3 Alimentaires En Psychiatrie ?, CHOLE-DOC, Ed CERIN, 87 (2) ; 1-6 Accès : www.cerin.org
- **Brown, J. E., et Wahle, K. W. (1990).** Effect of fish oil and vitamine E supplementation on lipid peroxydation and whole- blood aggregation in man. Clin. Chim. Acta. Dec.14;193(3): 147-156.
- **Britton, R.A., Irwin, R., Quach, D., Schaefer, L., Zhang, J., Lee, T., Parameswaran, N., et McCabe, L. R. (2014).** Probiotic reuteri treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. J. Cell. Physiol., 229, 1822–1830.
- **Bruzzone, R. (2012).** Dysbiose intestinale BIOBRISK Sagl – Switzerland. Disponible sur <http://biobrisk.ch/fr/bio-screening/letteratura-litterature-betreffende-artikel/disbiosi-intestinale-dysbiose-intestinale-darmdysbiose>.

- **Bruzzese, E., Callegari, M.L., Raia, V., Viscovo, S., Scotto, R., Ferrari, S., Morelli, L., Buccigrossi, V., Lo Vecchio, A., Ruberto, E., et al. (2014).** Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: A randomised clinical trial. *PLoS ONE*, 9, e87796.
- **Buffie, C. G., et Pamer, E. G. (2013).** Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 13, no. 11, pp. 790–801, Nov. Disponible sur : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
- **Burcelin, R., Zitvogel, G., Fond., et Sokol, H. (2016).** Microbiote intestinale (flore intestinale).

C

- **Caesar, R., Tremaroli, V., Kovatcheva-Datchary, P., Cani, P. D., et Bäckhed, F. (2015).** Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab.* 22, 658–668.
- **Campeotto, F., Waligora-Dupriet, A. J., Doucet-Populaire, F., Kalach, N., Dupont, C., et Butel, M. J. (2007).** Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 31 (5): 533-42.
- **Cantarel, B. L., Lombard, V., et Henrissat, B. (2012).** Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS One* ; 7 : e28742.
- **Cao, Z. J., Yu, J. C., Kang, W. M., et Tian, S. B. (2014).** Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on gut microbiota and endotoxin levels in portal vein of rats fed with high-fat diet. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 36 (5):496-500. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.05.007.
- **CDU-HGE. (2014).** Microbiote et immunité intestinale. Editions Elsevier-Masson.
- **Chan, Y. K., Estaki, M., et Gibson, D. L. (2013).** Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann. Nutr. Metab.* vol. 63 Suppl 2, pp. 28–40.
- **Cheng, J., Airi, M. P., Willem, De Vos, M., et Satokari, R. (2013).** Contribution of the Intestinal Microbiota to Human Health: From Birth to 100 Years of Age. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 358: 323-46.
- **Chu, D. M., Antony, K. M., Ma, J., Prince, A.L., Showalter, L., Moller, M., et Aagaard, K.M. (2016).** The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med.*, 8, 77.

- **Cummings, J. H., et Macfarlane, G. T. (1991).** The controls and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *Journal of Applied Bacteriology*, 70(6), pp.443-459.
- **Cyril, C. (2016).** Le rôle de l'intestin dans l'équilibre de notre santé. Sciences pharmaceutiques Université De Bordeaux 2. France.

D

- **Dacosta, Y. (1998).** La Supplémentation Nutritionnelle Par Les Acides Gras Omega3, 1ère Ed, DACOSTA Diffusion Tee et Doc.
- **Dallongeville J., Marecaux N., et Amouyel P. (2010).** Acides gras oméga-3 et risque cardiovasculaire. *Intérêt nutritionnels et applications*, 17, 232-235.
- **Debré, P (2015).** L'homme microbiotique. Ed. Odile Jacob.
- **Devkota, S., Wang, Y., Musch, M.W., Leone, V., Fehlner-Peach, H., Nadimpalli, A., Antonopoulos, D.A., Jabri, B., et Chang, E.B. (2012).** Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10, mice. *Nature*, 487, 104–108.
- **Dolié, E. (2018).** Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel des probiotiques et futures indications. These Docteur En Pharmacie, Université Toulouse III Paul Sabatier, France.
- **Douste-Blazy., et Mendy, F. (1988).** Biologie Des Lipides Chez L'homme. Editions Médicales Internationales, Techniques et Documentation (Lavoisier), Paris.
- **Druart, C., Bindels, L. B., Schmaltz, R., Neyrinck, A. M., Cani, P. D., Walter, J., Ramer-Tait, A. E., et Delzenne, N. M. (2015).** Ability of the gut microbiota to produce PUFA-derived bacterial metabolites: Proof of concept in germ-free versus conventionalized mice. *Mol Nutr Food Res*. doi: 10.1002/mnfr.201500014.
- **Dufour, A., et Festy. (2004).** La révolution Des Omega-3. 1ère Ed, LE DUC. S, Paris.

F

- **FAO/OMS. (2001).** Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes.
- **Ferreira, A., Petretti, C., et Vasina, B. (2013).** Biologie de l'alimentation humaine. Collection diététique et nutrition.

- **Flock, M. R., Harris, W. S., et Kris-Etherton, P. M. (2013).** Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake. *Nutr Rev* 71 (10):692-707. doi: 10.1111/nure.12071.
- **Fukuda, S. (2015).** Toward the comprehensive understanding of the gut ecosystem via metabolomics-based integrated omics approach. *Semin. Immunopathol.*, vol. 37, no.1, pp. 5–16, Jan.

G

- **Ghosh, S., De Coffe, D., Brown, K., Rajendiran, E., Estaki, M., Dai, C., Yip, A., et Gibson, D.L. (2013).** Fish oil attenuates omega-6 polyunsaturated fatty acid-induced dysbiosis and infectious colitis but impairs LPS dephosphorylation activity causing sepsis. *PLoS ONE* ,8, e55468.
- **Ghoshal, S., Witta, J., Zhong, J., de Villiers, W., et Eckhardt, E. (2009).** Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J. Lipid Res.*, 50, 90–97.
- **Goursac, C. (2007).** Omega-3 et 6 Qu'est-ce que c'est? Actualités IMAAGE-Alimentation et Santé-,2(12), 1-4. Graham, C.; Mullen, A.; Whelan, K. Obesity and the gastrointestinal microbiota: A review of associations and mechanisms. *Nutr. Rev.* 2015, 73, 376–385.
- **Graille, J. (2003).** Lipides et Corps Gras Alimentaire. 1^{er} Ed, Tec et Doc Lavoisier, Paris.
- **Guesnet, P., Alessandri, J. M., Astorg, P., Pifferi, F., et Lavialle, M. (2005).** Les roles physiologiques majeur exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI). *Oléagineux, Corps gras et Lipides*, 12,333-343.
- **Gul, K., Singh, A. K., et Jabeen, R. (2015).** Nutraceuticals and Functional Foods: The Foods for Future World. *Crit Rev Food Sci Nutr*:0. doi: 10.1080/10408398.2014.903384.
- **Guy, B. (2004).** Acides Gras Omega-3: Aspects Métaboliques. *Oléagineux Cors Gras Lipides* ,1(11), 1-6.

H

- **Hawrelak, J. A., et Myers, S. P. (2004).** The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Altern Med Rev* 9 (2):180-97.

- **Hildebrandt, M. A., Hoffmann, C., Sherrill-Mix, S.A., Keilbaugh, S.A., Hamady, M., Chen, Y. Y., Knight, R., Ahima, R.S., Bushman, F., et Wu, G. D. (2009).** High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*, 137, 1716–1724.
- **Honda, K., et Littman, D. R. (2016).** The Microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 535, 75–84.

J

- **Ji, Y., Sakata, Y., et Tso, P. (2011).** Nutrient-induced inflammation in the intestine. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 14, 315–321.
- **Jotterand, C., et Kizirian, N. (2007).** Les Acides Gras Omega-3 et Omega-6 : Sont-ils essentiels ? Haute Ecole De Santé, Genève (Filière Diététique), 1-7.

K

- **Kaliannan, K., Wang, B., Li, X.Y., Kim, K. J., et Kang, J. X. A. (2015).** Host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia. *Sci. Rep.*, 5, 11276.
- **Kankaanpää, P. E., Salminen, S. J. Isolauri, E., et Lee, Y. K. (2001).** The influence of polyunsaturated fatty acids on probiotic growth and adhesion. *FEMS Microbiol Lett* 194 (2):149-53.
- **Kankaanpää, P., Yang, B., Kallio, H., Isolauri, E., et Salminen, S. (2004).** Effects of polyunsaturated fatty acids in growth medium on lipid composition and on physicochemical surface properties of lactobacilli. *Appl Environ Microbiol* 70 (1):129-36.
- **Ker Armel, N. (2020).** Les bienfaits des omégas 3 durant la grossesse.
- **Klisnik, J.L. (2000).** Corps Gras. L'Essentiel de l'Information Scientifique et Médicale. 7(4), 375-9. Accès : www.john-libbey-eurotext.fr
- **Konturek, P. C., Haziri, D., Brzozowski, T., Hess, T., Heyman, S., Kwiecien, S., Konturek, S. J., et Koziel, J. (2015).** Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases, *J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc.*, vol. 66, no. 4, pp. 483–491, Aug.
- **Komaroff, A. L. (2017).** The Microbiome and Risk for Obesity and Diabetes. *JAMA*, 317, 355–356.

- **Koppelman, T., Y. Pollak, J., Mogilner, J., Bejar, A. G., Coran, I., et Sukhotnik. (2013).** "Reversal of severe methotrexate-induced intestinal damage using enteral n-3 fatty acids." *Br J Nutr* 109 (1):89-98. doi: 10.1017/S0007114512000542.
- **Kris-Etherton, P. M., Harris, W.S., et Appel, L.J. (2002).** Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation*, 106, 2747-2757.

L

- **Laparra, J. M., et Sanz.Y. 2010.**"Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals." *Pharmacol Res* 61 (3):219-25. doi: 10.1016/j.phrs.2009.11.001.
- **Lecerf, J.M (2001).** Les Lipides Alimentaires. Encyclopédie Médico-chirurgicale, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, 10542-F-10, 1-6, Paris.
- **Legrand P., Bourre J.M., Descomps B. et al., (2001).** Lipides. In : Apports nutritionnels conseillés pour la population française, AFSSA CNERNA Eds, Tec et Doc Lavoisier, 63-82.
- **Le Lay,C. (2015)** « Lactococcus lactis ssp. lactis biovar. diacetylactis UL719 et la nisine:une nouvelle approche dans le traitement des infections à Clostridium difficile».
- **Leray, C. (2013).** Les Lipides : nutrition et santé. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.
- **Liu, T., Hougen, H., Vollmer, A. C., et Hiebert, S. M. (2012).** Gut bacteria profiles of *Mus musculus* at the phylum and family levels are influenced by saturation of dietary fatty acids. *Anaerobe*, 18, 331–337. S
- **Lou, D. J., Zhu, Q. Q., Si, X. W., Guan, L. L., You, Q. Y., Yu, Z. M., Zhang, A., et Li, Z. D. (2014).**"Serum phospholipid omega-3 polyunsaturated fatty acids and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease." *J Diabetes Complications* 28 (5):711-4. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.04.008.

M

- **Martin, A. (2001).** Apports Nutritionnels Conseillés Pour La Population Française. 3^{ème} Ed, Tec et Doc Lavoisier, Paris.
- **Menni, C., Zierer, J., Pallister, T., Jackson, M.A., Long, T., Mohny, R. P., Steves, C.J., Spector, T.D., et Valdes, A.M. (2017).** Omega-3 fatty acids correlate with gut

microbiome diversity and production of *N*-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. *Sci. Rep.*, 7, 11079.

- **Mokkala, K., Roytio, H., Munukka, E., Pietila, S., Ekblad, U., Ronnema, T., Eerola, E., Laiho, A., et Laitinen, K. (2016).** Gut Microbiota Richness and Composition and Dietary Intake of Overweight Pregnant Women Are Related to Serum Zonulin Concentration, a Marker for Intestinal Permeability. *J. Nutr.* , 146, 1694–1700.
- **Montain, B. (2004).** Omega-3, Omega-6 L'équilibre Vital. 1^{er} Ed, Gry TREDANIEL, Paris.
- **Malmberg, P., Bahmanyar, S., Grahnquist, L., Hildebrand, H., Montgomery, S. (2012).** Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease(en ligne) c2008 Scand J Gastroenterol ,43(8):961-6.Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19086166>.
- **Moreira, A. P., Texeira, T. F., Ferreira, A. B., Peluzio Mdo, C., et Alfenas Rde, C.(2012).** Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br. J. Nutr.* , 108, 801–809.
- **Mujico, J. R., Baccan, G. C., Gheorghe, A., Díaz, L. E., et Marcos, A. (2013).** Changes in gut microbiota due to supplemented fatty acids in diet-induced obese mice. *Br. J. Nutr.* , 110, 711–720.
- **Muniz, Luciana, R., Knosp, C., et Garabet, Y. (2012).** « Intestinal Antimicrobial Peptides during Homeostasis, Infection, and Disease ». *Frontiers in Immunology* 3: 310.
- **Myles, I. A., Pincus, N. B., Fontecilla, N. M., et Datta, S. K. (2014).** Effects of parental omega-3 fatty acid intake on offspring microbiome and immunity.*PLoS One* 9 (1):e87181. doi: 10.1371/journal.pone.0087181.

N

- **Nagler, C.R., Feehley, T.J and Cao, S. (2014).** “The role of commensal bacteria in the regulation of sensitization to food allergens,” *FEBS Lett.*, vol. 588, no. 22, pp. 4258– 4266, Nov.
- **Natesis, (2016).** <https://www.natesis.com/omega-3,fr,8,140.cfm#parag3>.
- **NHI (Nutralica Healthcare Institute), (2012).** Magnésium. Disponible sur <http://www.nutralica.eu/les-min%C3%A9raux/magn%C3%A9sium.html>

- **Nielsen, S., Nielsen, D. S., Lauritzen, L., Jakobsen, M., et Michaelsen, K. F. (2007).** Impact of diet on the intestinal microbiota in 10-month-old infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44 (5):613-8. doi: 10.1097/MPG.0b013e3180406a11.
- **Noémie, D. (2015).** Impact des acides gras oméga-3 sur les désordres métaboliques associés à l'obésité : rôle potentiel du microbiote intestinal.

O

- **Ojeda, P., Bobe, A., Dolan, K., Leone, V., et Martinez, K. (2015).** Nutritional modulation of gut microbiota - the impact on metabolic disease pathophysiology," *J. Nutr. Biochem.*, Aug.
- **Ohnmacht, C., Park, J.H., Cording, S., Wing, J.B., Atarashi, K., Obata, Y., Gaboriau-Routhiau, V., Marques, R., Dulauroy, S., Fedoseeva, M., et al (2015).** The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ t(+) T cells. *Science* , 349, 989–993.
- **Olivier, F., Cyril, C., Larondelle, Y., Dierge, E. (2016).** le comportement des cellules tumorales en présence de différents acides gras. l'UCLouvain
- **Oomah, B.D. (2001).** Les Graines de Lin : Une Source D'Aliments Fonctionnels. Accès : www.agr.ge.ca
- **Ouwerkerk, J. P., De Vos, W. M., et Belzer, C. (2013).** "Glycobiome: bacteria and mucus at the epithelial interface," *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, vol. 27, no. 1, pp. 25–38, Feb.

P

- **Pais, R. (2006).** L'analyse Irremplaçable Pour Evaluer La Consommation Qualitatives et Quantitative En Graisses, Profil des Acides Gras, 1-26.
- **Peng, X., Li, S., Luo, J., Wu, X., et Liu, L. (2013).** Effects of dietary fibers and their mixtures on short chain fatty acids and microbiota in mice guts." *Food Funct* 4 (6):932-8. doi: 10.1039/c3fo60052a.

Q

- **Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., Lepage, P., Bertalan, M.,**

Batto, J. M., Hansen, T., Le Paslier, D., Linneberg, A., Nielsen, H. B., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Turner, K., Zhu, H., Yu, C., Jian, M., Zhou, Y., Li, Y., Zhang, X., Qin, N., Yang, H., Wang, J., Brunak, S., Doré, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pedersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., Bork, P., Ehrlich, S. D., et MetaHIT.(2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464 (7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.

R

- **Rivollier, A., He, J., Kole, A., Valatas, V., et Kelsall, B. L. (2012).** Inflammation switches the differentiation program of Ly6Chi monocytes from anti-inflammatory macrophages to inflammatory dendritic cells in the colon. *J. Exp. Med.*, 209, 139–155.
- **Robertfroid, M. (2002).** Aliments Fonctionnels. Sciences et Techniques Agro-alimentaire, Tec et Doc.
- **Round, J. L., et Mazmanian, S. K. (2009).** The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 9, 313–323.
- **Rutayisire., Erigene, K. H., Yehao L., et Fangbiao, T. (2016).** The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review.*BMC Gastroenterology*: 86.

S

- **Salazar, N., Arboleya, S., Valdés, L., Stanton, C., Ross, P., Ruiz, L., Gueimonde, M., et Los Reyes-Gavilán, C.G.(2014).** The human intestinal microbiome at extreme ages of life dietary intervention as a way to counteract alterations,” *Front. Genet.*, vol. 5, p. 406.
- **Salonen, A., et De Vos, W.M. (2014).** Impact of diet on human intestinal microbiota and health, *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, vol. 5, pp. 239–262.
- **Sanz, Y., et De Palma, G. (2009).** Gut microbiota and probiotics in modulation of epithelium and gut-associated lymphoid tissue function. *Int. Rev. Immunol.*, 28, 397–413.
- **Selye, H. (2012).** Stress and the General Adaptation Syndrome (en ligne) c1950 Br Med J 17;1(4667): 1383-1392.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2038162/>

V

- **Van Hylckama Vlieg, J. E., Veiga, P., Zhang, C., Derrien, M., et Zhao, L. (2011).** Impact of microbial transformation of food on health - from fermented foods to fermentation in the gastro-intestinal tract. *Curr Opin Biotechnol* 22 (2):211-9. doi: 10.1016/j.copbio.2010.12.004.
- **Vieira, A. T., Macia, L., Galvao, I., Martins, F. S., Canesso, M. C., Amaral, F. A., Garcia, C. C., Maslowski, K. M., De Leon, E., Shim, D., et al., (2015).** A Role for Gut Microbiota and the Metabolite-Sensing Receptor GPR43 in a Murine Model of Gout. *Arthritis Rheumatol.*, 67, 1646–1656.

W

- **Walsh, C. J., Guinane, C. M., O'Toole, P. W., et Cotter, P. D. (2014).** Beneficial modulation of the gut microbiota, *FEBS Lett.*, vol. 588, no. 22, pp. 4120–4130, Nov.
- **Westerbeek, E. A. M., Van Den Berg, A., Lafeber, H. N., Willem, J. K., Fetter, P. F., et Van Elburg, R. (2006).** The Intestinal Bacterial Colonisation in Preterm Infants: A Review of the Literature. *Clinical Nutrition* 25 (3): 361-68.
- **Wolff, R. L. (1994).** Les Huiles DE Poissons : Actualités Scientifiques et Médicales, Oléagineux Corps Gras Lipides, 3(1), 178-180.
- **Wong, C. (2013).** Leaky Gut Syndrome/Intestinal Permeability (en ligne) c2013 About.com (consulté le 12/1/2013) 155. Disponibles sur <http://altmedicine.about.com/od/healthconditionsdisease/a/TestLeakyGut.htm>
- **Wu, M., et Yang, S. (2012).** Oxidative and Endoplasmic Reticulum Stresses Mediate Apoptosis Induced by Modified LDL in Human Retinal Muller Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 53:4595-4604.

Y

- **Younge, N., Yang, Q., et Seed, P. C. (2017).** Enteral High Fat-Polyunsaturated Fatty Acid Blend Alters the Pathogen Composition of the Intestinal Microbiome in Premature Infants with an Enterostomy. *J. Pediatr.*, 181, 93–101.e6.
- **Yu, H. N., Zhu, J., Pan, W. S., Shen, S. R., Shan, W. G., Das, U. N. (2014).** Effects of fish oil with a high content of n-3 polyunsaturated fatty acids on mouse gut microbiota. *Arch. Med. Res.*, 45, 195–202.

Z

- **Zhang, C., Zhang, M., Wang, S., Han, R., Cao, Y., Hua, W., Mao, Y., Zhang, X., Pang, X., Wei, C., et al., (2010).** Interaction between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndrome in mice. *ISME J.*, 4, 232–241.
- **Zhang, H., et Luo, X.M. (2015).** Control of commensal microbiota by the adaptative immune system. *Gut microbes* 6(2): 156-60. Doi: 10.1080/19490976.2015.1030946.

Résumé

Ces dernières années, l'importance d'un microbiote intestinal bien équilibré (eubiose) est devenue de plus en plus évidente pour la bonne santé de l'homme. Une dysbiose ou altération de l'équilibre de la microflore peut avoir plusieurs causes, la plus importante est une alimentation présentant un excès ou une carence en oméga-3. Notre travail de recherche vise à comprendre le rôle des oméga-3 et leurs effets sur le microbiote intestinal. Ces acides gras peuvent influencer différents paramètres physiologiques et participent à de nombreuses fonctions de l'organisme telles que la réaction inflammatoire, les fonctions cardiovasculaires, le processus tumoral et la grossesse. Nos connaissances actuelles confirment que la flore intestinale est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme, elle possède des fonctions nutritionnelles, métaboliques, immunologiques et protectrices. D'après les résultats des différentes études récentes et surtout la nouvelle étude britannique, les chercheurs suggèrent que les oméga-3, consommés dans le cadre d'un régime équilibré, sont les alliés d'une flore intestinale variée et saine.

Mots clés : Acide gras polyinsaturé(AGPI), oméga-3, la flore intestinale, microbiote.

Abstract

In recent years, the importance of a well-balanced gut microbiota (eubiosis) has become increasingly evident for good human health. Dysbiosis or altered microflora balance can have several causes, the most important of which is a diet with an excess or deficiency of omega-3. Our research aims to understand the role of omega-3 and their effects on the intestinal microbiota. These fatty acids can influence different physiological parameters and participate in many functions of the body such as inflammatory reaction, cardiovascular functions, tumor process and pregnancy. Our current knowledge confirms that the intestinal flora is essential for the proper functioning of our organism; it has nutritional, metabolic, immunological and protective functions. According to the results of various recent studies and especially the new British study, researchers suggest that omega-3, consumed as part of a balanced diet, are the allies of a varied and healthy intestinal flora.

Key words: Polyunsaturated fatty acids (PUFA), omega-3, intestinal flora, microbiota.