



N° d'ordre :

N° de série :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de License Académique

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

THEME

**Les toxines d'origine microbienne et
leur relation avec les infections
digestives**

Encadreur :

M. LAICHE Ammar Touhami (M.A.A)

Présenté par :

- GLIDA Maissa
- LABIDI Hanane
- LEKHOUEMES Aziza
- NEDJIMA Nour elhouda

Année universitaire 2014/2015



Dédicace

Pour chers nos parents

*Nous dédions à eux ce résumé meilleur et les
remercions pour leur soutien tout au long des
années scolaires ...*

Pour tous les amis

*qui ont partagés avec nous tous les bons et les
mauvais moments d'étaient a nous la meilleure
preuve et le propriétaire...*

*Pour tous qui nous a enseigné que le principe de
la vie est que nous continuons à avoir de
poursuivre afin d'atteindre le meilleur et
toujours...*

REMERCIEMENT

Nous remercions ALLAH, le miséricordieux, le tout puissant et le plus clément qui nous aide et nous donne le courage de tout faire.

*Nos remerciements les plus sincères s'adressent en premier lieu à mon honorable encadreur **M. LAICHE Ammar Touhami**, A pour ses orientations, sa rigueur scientifique et pour la confiance qu'elle nous a accordé tout au long de cette étude. Ce travail est pour notre l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*

Nous remercions les membres examinateurs chacun en son nom pour avoir acceptés d'évaluer ce travail et il est en fait un véritable honneur pour nous.

Enfin, un grand merci à tous les travailleurs du département et qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Résumé

Les microorganismes constituent un groupe extrêmement diversifié d'organismes microscopiques, unicellulaires et répartis dans les domaines vivants (bactéries, archées, champignons et algues microscopiques ...).

Ils peuvent coloniser des compartiments différents dans l'organisme humain tel que l'appareil digestif, la plupart des quels sont trouvés dans l'intestin qui présentent des interactions différents de nature symbiotique, parasitaire et opportuniste.

Certains microorganismes possèdent des propriétés pathogéniques par la production des toxines et provoquent des infections qui stimulent le système immunitaire pour se défendre contre ces corps étranger.

Outre, ces infections stimulent le système immunitaire intestinale et sera traiter généralement par des substances thérapeutiques comme : les antibiotiques, les prébiotiques, les probiotiques et les immunosuppresseurs

Mots clés: Microorganismes, Appareil digestif, Microbiote intestinal, Toxine, Maladies infectieuses.

SOMMAIRE

Titre	Page
Introduction générale	
Chapitre I : Généralités sur les micro-organismes	
1. Introduction	04
2. Les bactéries	04
2.1. Définition	04
2.2. Habitat	04
2.3. Structure et morphologie des bactéries	05
2.4. Classification bactérienne	05
2.5. Utilisations des bactéries	07
3. Les champignons	08
3.1. Définition	08
3.2. Mode de vie	08
3.3. Caractéristiques structurales	09
3.4. Classification des champignons	10
3.5. Reproduction	10
3.6. Utilisations des champignons	11
4. Les algues	12
4.1. Définition	12
4.2. Habitat	12
4.3. Structure et morphologie	12
4.4. Classification des algues	13
4.5. Reproduction des algues	14
4.6. Utilisations des algues	14
Chapitre II : Toxines microbiennes	
1. Introduction	17
2. Les Toxines bactériennes	17
2.1. Endotoxine	17
2.2. Exotoxine	19
3. Les Toxines fongiques (mycotoxines)	22

3.1. Structure des mycotoxines	22
3.2. Conditions de toxinogénèse	23
3.3. Nature et origine des mycotoxines	23
3.4. Les principaux mycotoxines	23
3.5. Les effets et Mécanismes d'action des mycotoxines	26
4. Les toxines algales (phycotoxines)	27
4.1. Facteurs favorisant les algues toxiques	27
4.2. Classification	27
4.3. Le rôle des phycotoxines	31
Chapitre III : Interaction homme-microorganismes	
1. Généralité	33
2. Anatomie physiologique de l'appareil digestif	33
2.1. La bouche et l'oesophage	33
2.2. L'estomac	33
2.3. L'intestin	33
3. La flore intestinale	34
3.1. La composition	34
3.2. La colonisation du microbiote	36
3.3. La diversité microbienne intestinale (les facteurs du colonisation)	37
4. L'interaction microorganisme tube digestive	40
4.1. Relations symbiotes	40
4.2. Relations pathobiotes	42
5. Le rôle du microbiote	44
5.1. Les avantages	44
5.2. Les inconvénient	46
Chapitre IV : Les infections digestives microbiennes	
1. Généralité	48
2. Les Infections	48
2.1. Définition	48
2.2. Les facteurs des infections intestinales	48
2.3. Types des infections	48

2.4. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	49
3. Immunité	52
3.1. La barrière mécanique	53
3.2. La barrière écologique	53
3.3. La barrière épithéliale	53
3.4. Barrière immunologique (système immunitaire intestinal)	55
4. Traitements des infections intestinales	56
4.1. Les antibiotiques	56
4.2. Les immunosuppresseurs	56
4.3. Les prébiotiques	57
4.4. Les probiotiques	57
4.5. Les corticostéroïdes	57
Conclusion générale	59
Références bibliographiques	61

LISTE DES TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 01	Différences majeurs entre divers groupes fongiques	10
Tableau 02	Les formes des algues	13
Tableau 03	Localisation de quelques exotoxines	20
Tableau 04	Conditions favorables pour certaines moisissures	23
Tableau 05	Les classes des trichothécènes selon les constituants chimiques	25
Tableau 06	Les effets et Mécanismes d'action des mycotoxines	26
Tableau 07	Récapitulatif des familles de toxines	31
Tableau 08	Bactéries de régimes alimentaires	39

LISTE DE FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 01	Structure générale d'une bactérie	05
Figure 02	Exemple de forme des Bactéries	06
Figure 03	Paroi de bactérie à Gram positif	07
Figure 04	Paroi de bactérie à Gram négatif	07
Figure 05	Structure cellulaire des champignons	09
Figure 06	Structure et localisation de LPS	18
Figure 07	Forme chimique de lipide A	19
Figure 08	Effet pathogène de la Shiga-toxine	21
Figure 09	Mécanisme de la formation du pore	21
Figure 10	Structures chimiques des aflatoxines B1, B2, G1 et G2	24
Figure 11	Structure chimique de Ochratoxine A	25
Figure 12	Structure chimique d'alcaloïde	26
Figure 13	Structure du saxitoxine	28
Figure 14	Structure de l'acide okadaïque	28
Figure 15	Structure des brevétoxines	29
Figure 16	Structure de l'acide domoïque	30
Figure 17	Structure du ciguatoxine	30
Figure 18	Système digestif humain	34
Figure 19	Colonisation microbienne dans le tube digestif	36
Figure 20	Diversité du microbiote intestinale selon l'âge	38
Figure 21	Microbiote symbiose d'un tube digestif	41
Figure 22	Eléments composants de la barrière intestinale	52
Figure 23	Cellules épithéliales différenciées de l'intestin grêle	54
Figure 24	Organisation de l'épithélium intestinal	54
Figure 25	Système immunologique intestinal au niveau de l'intestin grêle et du côlon	56

LISTE DES ABREVIATIONS

ASP	Amnesic Shellfish Poisoning
ATB	Antibiotique
CFP	Ciguatera Fish Poisoning
DAS	Diacétoxyscirpénol
DON	Déoxynivalénol
DSP	Diarrheic Shellfish Poisoning
FX	Fusarénone-X
GALT	Gut-Associated Lymphoid Tissue
GI	Gastro intestinal
GLP-1 et 2	Glucagon-like peptide-1 et 2
IEL	Lymphocytes intra-épithéliaux
LPS	Lipopolysaccharides
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MLN	Ganglions lymphatiques mésentériques
NIV	Nivalénol
NSP	Neurotoxic Shellfish Poisoning
OTA	Ochratoxines type A
OTB	Ochratoxines type B
OTC	Ochratoxines type C
PSA	Polysaccharide A
PSP	Paralytic Shellfish Poisoning
TIA	Toxi-infections alimentaires
ZO-1	Zonula Occludens 1

Introduction

générale

Introduction générale

Les microorganismes aussi appelés microbes et protistes, forment un ensemble d'organismes vivants microscopiques, invisibles à l'œil nu. C'est leur seul point commun, car ils diffèrent et varient par leur morphologie, leur physiologie, leur mode de reproduction et leur écologie (YAHIAOUI B., 2015).

L'être humain utilise ces microorganismes dans la fabrication des nombreux produits tels que le pain, la bière, le fromage et dans le domaine biotechnologique. De plus, elles exercent des actions physiologiques dans plusieurs domaines tels que la synthèse de facteurs vitaminiques, la digestion, le maintien de l'immunité (CURIE., 2003).

Les microorganismes sont ubiquitaires, ils sont présents dans tous les écosystèmes, dans les mers et les sols et certains d'entre elles multipliées à tout le long de l'appareil digestif des humains, la majorité d'entre elles sont apportées à la naissance par la mère puis par l'environnement et la nourriture (YAHIAOUI B., 2015).

Tout au long de la vie, les populations peuvent évoluer. En effet ce dernier est tapissé de bactéries, très utiles à notre bien-être digestif puisqu'elles nous procurent les enzymes nécessaires à la digestion de certains aliments et elles évitent que d'autres microorganismes (archées, levures virus et rarement quelques espèces de champignons comme *Candida* et *Saccharomyces*) dangereux colonisent le tube digestif qui produisent dans lequel des substances chimiques nocives appelées toxines (ex: toxine diphtérique par *Corynebacterium diphtheriae*) qui perturbent les fonctions digestives et provoquent de nombreuses maladies (maladies du Crohn et les ulcères intestinaux) (TANCRÈDE., 1989).

Cette étude porte le but de répondre aux problématiques suivantes :

- Quel sont les types des toxines secrétées par les micro-organismes, leur état de production, et leurs effets sur l'hôte hébergée ?
- Quel sont les interactions entre les microorganismes et l'appareil digestif humain, leur rôle, et mode d'action ?
- Quelles sont les effets des toxines microbiennes sur l'appareil digestif, les maladies provoquées et quel sont les immunosurveillance du corps humain?

Dans cet optique; notre document sera divisé en quatre parties :

- ✓ Dans le premier chapitre; on définit la diversité microbienne (leur forme, mode de vie, classification, localisation, rôles et diverses utilisations).

INTRODUCTION GENERALE

- ✓ Nous avons étudiés dans la deuxième chapitre les sécrétions de ces microorganismes qui se présentent sous forme de toxines qui possèdent des propriétés physico-chimiques et biologiques très variées avec une précision de la classification de chaque catégorie d'entre elles.
- ✓ Dans le troisième chapitre nous allons mettre en évidence de l'anatomie de l'appareil digestif humain et les populations microbiennes le colonisant.
- ✓ Enfin on étudiera précisément la perturbation fonctionnelle du microbiote intestinal qui s'apparaît sous forme de maladies ou infections digestives et le rôle du système immunitaire dans la défense, et l'utilisation du traitement médicamenteux contre ces infections.

Chapitre I

**Généralités sur
les micro-organismes**

1. Introduction

De puis des milliers d'années, les êtres humains se servent des microorganismes pour fabriquer des produits comme le pain, la bière, le fromage, etc. Ces microorganismes, omniprésents dans notre environnement (le sol, l'air et les eaux) et dans quelques aliments que nous consommons, ne cessent d'occuper une place de plus en plus importante dans notre vie et sont actuellement à l'origine de l'essor du domaine de la biotechnologie. En effet, ils sont doués de plusieurs activités importantes et peuvent être considérés comme étant des agents performants de transformation et certaines espèces permettent l'obtention de produits alimentaires fermentés stables à partir de matières premières d'origine naturelle. Les microorganismes sont également des agents de dégradation et leurs propriétés métaboliques et cinétiques peuvent être exploitées pour permettre l'hydrolyse, l'oxydation, la nitrification, la dénitrification, l'élimination des sulfates et des phosphates ainsi que la méthanisation des effluents polluants (PETER., 2000).

2. Les bactéries

2.1. Définition

Les bactéries sont des êtres unicellulaires procaryotes qui possèdent les éléments essentiels à la vie cellulaire; dont la structure cellulaire ne comporte pas de noyau, de taille microscopique (Leur taille varie de 1 à 10 microns (μm) visibles uniquement à l'aide d'un microscope. Antoine van Leeuwenhoek fut le premier à observer des bactéries, grâce à un microscope de sa fabrication (CURIE., 2003).

Le mot « bactérie » apparaît pour la première fois avec le microbiologiste allemand Christian Gottfried Ehrenberg en 1828. Les bactéries sont ubiquitaires et sont présentes dans tous les types d'écosystèmes mais également dans les êtres vivants (CHENGUEL et *al.*, 2014).

2.2. Habitat

On trouve des bactéries dans tous les milieux, y compris ceux où règnent des conditions extrêmes, telles les sources chaudes (plus de 100 °C). Elles sont nombreuses dans les sols, où elles jouent un rôle essentiel de recyclage des débris végétaux et animaux, et dans les eaux douces. Beaucoup vivent aussi en symbiose avec des organismes hôtes (plantes, champignons, animaux), comme par exemple *Escherichia coli* dans l'intestin humain, mais d'autres sont des parasites qui provoquent des maladies (01).

2.3. Structure et morphologie des bactéries

Les bactéries sont des cellules procaryotes, leur taille varie de 1 à 10 microns (μm). Elles ne sont donc visibles qu'au microscope optique ($\times 103$) ou au microscope électronique ($\times 106$) (CURIE., 2003), leur ADN n'étant pas localisé dans un noyau. Beaucoup contiennent des structures circulaires d'ADN extra-chromosomique, appelées plasmides. Il n'y a pas d'autre organe dans le cytoplasme que les ribosomes, qui sont de plus petite taille que ceux des cellules eucaryotes. À l'exception des mycoplasmes, les bactéries sont entourées par une paroi complexe, différente selon que la bactérie est à Gram positif ou négatif. De nombreuses bactéries possèdent des flagelles, des pilis, ou une capsule à l'extérieur de la paroi (TONY., Paul., 1997).

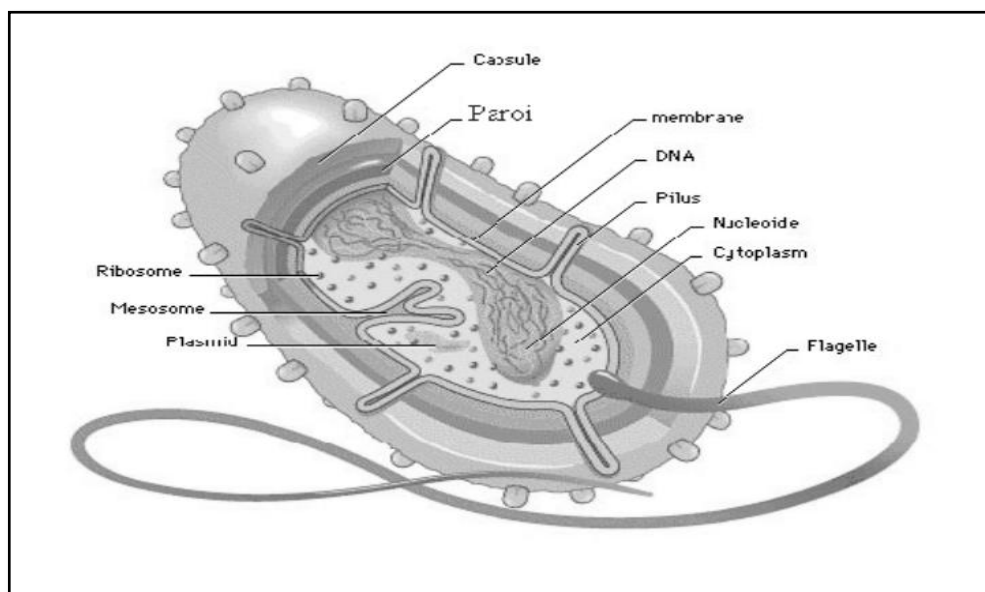


Figure 01 : Structure générale d'une bactérie (TONY., PAUL., 1997).

Les caractères morphologiques sont une stratégie d'adaptation et de survie; dans l'environnement aquatique ou tellurique il existe des bactéries qui sont amorphes, ovoïdes, cubiques, étoilées, filamenteuses; elles peuvent être groupées en amas, en paires, et aussi en rosettes en réseau, en cubes, en corps fructifiant (BENZEGGOUTA., 2005).

2.4. Classification bactérienne

On différencie aussi les bactéries selon :

2.4.1. leur forme :

Les bactéries peuvent être isolées, ou rester groupées avec les individus résultant de leur scission. Elles se répartissent en trois grands ensembles de formes :

- Sphériques : ce sont les coques ou cocci (coccus au singulier), qui peuvent former des chaînes, comme les streptocoques, ou bien s'agglutiner en « grappes de raisin », comme les staphylocoques (01).
- Incurvées : ce sont les vibrions, comme le vibron du choléra par exemple : spiralées ce sont les spirilles ou spirochètes, à l'origine de spirochètoses (comme Tréponème pallidum, agent de la syphilis, ou les bactéries du genre Leptospire) (01).

D'autres bactéries, les mycoplasmes, sont dépourvues de parois rigides, et par conséquent n'ont pas de forme déterminée. Ensemencées sur certains milieux, les bactéries se développent en colonies dont l'aspect (forme, couleur, taille) est différent selon les espèces (01).

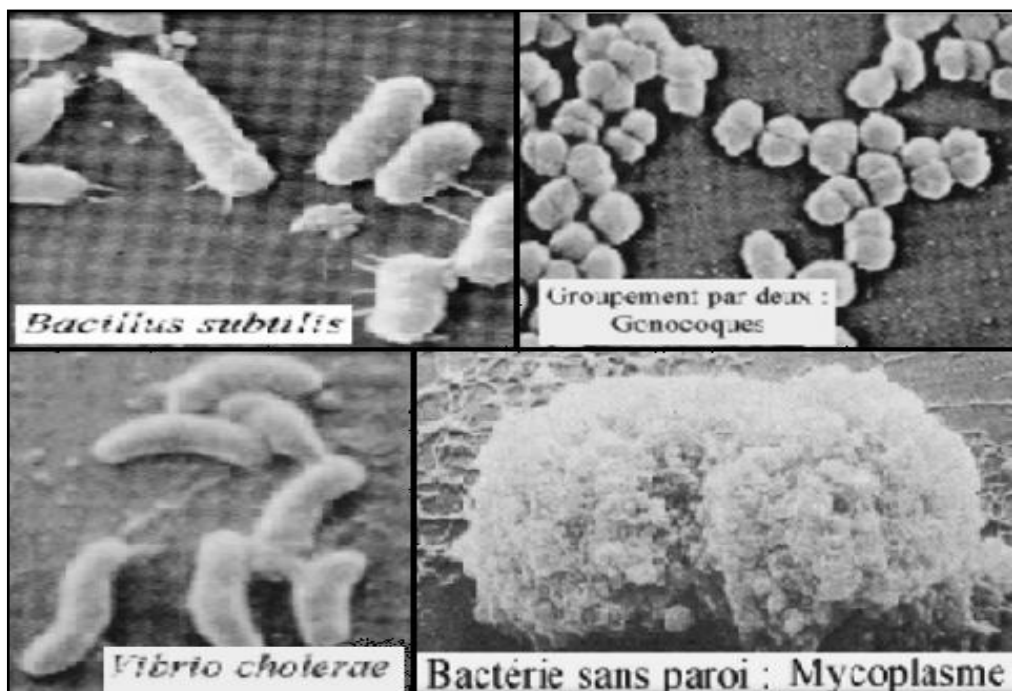


Figure 02 : Exemple de forme des Bactéries (BENZEGGOUTA., 2005).

2.4.2. les résultats de la coloration GRAM

2.4.2.1. Colorée en violet : GRAM (+)

Chez les bactéries à Gram positif, la paroi est constituée presque exclusivement de la, couche de peptidoglycane, à laquelle sont associés des polymères d'acide teichoïque

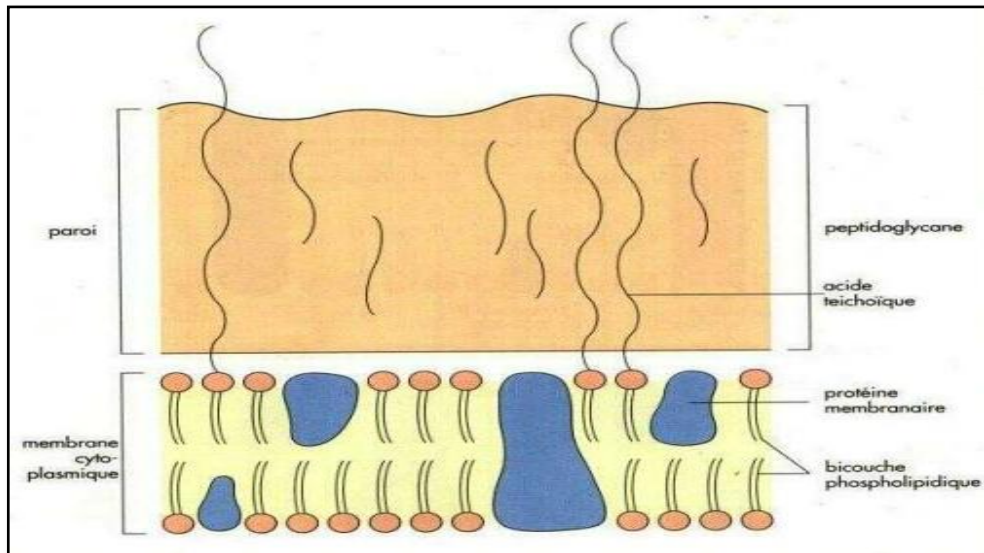


Figure 03: Paroi de bactérie à Gram positif (TONY., PAUL., 1997).

2.4.2.2. Colorée en rose : GRAM (-)

Les bactéries à Gram négatif ont une paroi plus complexe. La couche de peptido-glycane est plus fine que celle des Gram positif, et elle est entourée par une membrane externe composée de lipopolysacchides et de lipoprotéines. La partie lipopolysaccharidique de la paroi des Gram négatif comprend les molécules d'endotoxine (lipide A) qui contribuent au pouvoir pathogène bactérien (TONY., PAUL., 1997).

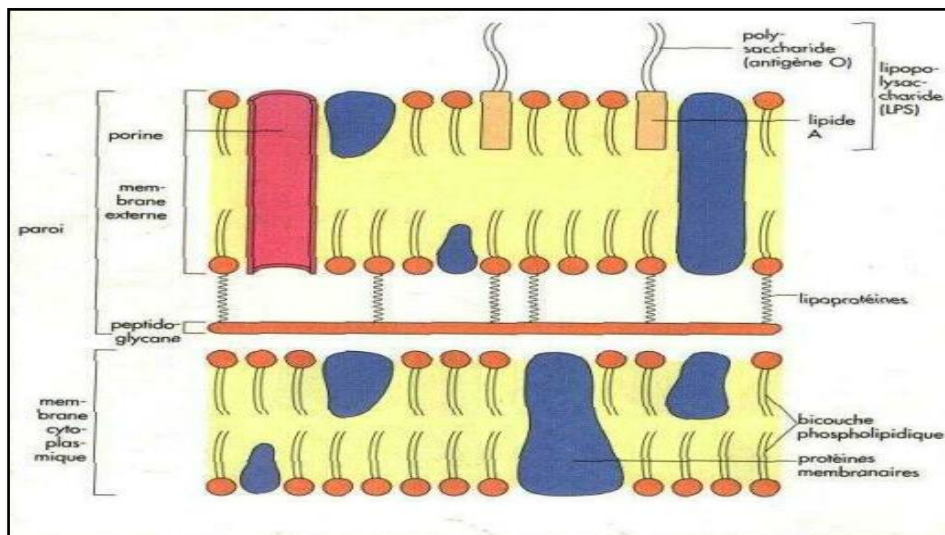


Figure 04: Paroi de bactérie à Gram négatif (TONY., PAUL., 1997).

2.5. Utilisations des bactéries

Malgré la mauvaise image attachée aux bactéries, il est important de souligner le rôle de ces micro-organismes.

Sur le plan écologique, la plupart des bactéries sont inoffensives pour les hommes, et nombre d'entre elles contribuent de façon essentielle à la survie des animaux et des végétaux,

elles jouent un rôle majeur dans les cycles de la matière, et contribuent à fertiliser les sols en décomposant le terreau, constitué de terre et de matières végétales mortes (01).

Sur le plan industriel, les bactéries jouent un rôle essentiel dans la fabrication du fromage, du yaourt et du babeurre (bactéries lactiques), du vinaigre (bactéries acétiques)... etc de produits alimentaire. Elles servent à la fabrication de produits médicaux comme antibiotiques (les streptomycines extraites de bactéries du sol), au prépare tannage du cuir et des peaux, au séchage du tabac...Elles sont également employées dans les usines de traitement des effluents, afin de neutraliser les déchets organiques (01).

3. Les champignons

3.1. Définition

Les champignons ou mycètes constituent un règne très important, dont seul un petit nombre de représentants sont pathogènes pour l'homme (TONY., Paul., 1997).

Les champignons sont des êtres eucaryotes, hétérotrophes, unicellulaires ou filamenteux, sans organisation tissulaire et qui peuvent se reproduire soit sexuellement soit de façon asexuée (02).

3.2. Mode de vie

Les champignons, hétérotrophes, qui doivent se débrouiller comme ils peuvent pour se procurer le carbone nécessaire à leur vie. Ils exploitent pour cela leur environnement immédiat, absorbant les matières organiques de trois façons différentes (03):

3.2.1. Les champignons saprophytes

Exploitent la matière organique morte ou en décomposition (feuilles mortes, débris végétaux ou animaux, excréments) (03).

3.2.2. Les champignons parasites

Exploitent la matière organique vivante, qu'il s'agisse de végétaux, d'animaux (y compris les hommes), voire d'autres champignons (03).

3.2.2.1. Les moisissures

Moisissure est un champignon à croissance rapide qui se reproduit de façon asexuée et dont le mycélium vit en saprophyte ou en parasite sur une grande variété de substrat. Par exemple la moisissure noire du pain ou bleue de penicillium des fruits (03).

3.2.2.2. Les levures

Levures sont des mycètes unicellulaires faites pour vivre dans des environnements liquides, comme la sève des arbres. Elles se reproduisent par simple division cellulaire (03).

3.2.3. Les champignons symbiotiques

D'autres champignons préfèrent la symbiose ou le mutualisme, association avec un végétal autotrophe, chacun des deux organismes tirant profit de cette association. La symbiose permet parfois de créer des êtres nouveaux, comme les lichens ou les mycorhizes (03).

3.2.3.1. Les lichens

Lichen est ni une mousses, ni une plante, ni un organisme individuel, mais plutôt une association symbiotique qui réunit un champignon et une algue (03).

3.2.3.2. Les mycorhizes

Chez les mycorhizes le champignon fournit les minéraux qu'il tire du sol alors que la plante apporte les éléments organiques qu'elle synthétise. Plus de 95% de tous les végétaux vasculaires possèdent des mycorhizes (03).

3.3. Caractéristiques structureaux

Les champignons sont caractérisés par une paroi cellulaire qui contient, des glucanes (α -1,3-glucane), des mannanes et la chitine. La membrane cellulaire des champignons est constituée de stérols (l'ergostérol principalement), et un cytoplasme dépourvu de chlorophylle. La plupart des champignons possèdent un mycélium, constitué de tubes appelés hyphes. Chez les champignons supérieurs, les hyphes sont cloisonnés ou septes, tandis que chez les champignons inférieurs ou primitifs, les cloisons intercellulaires sont rares (ROSINE., 2009).



Figure 05 : Structure cellulaire des champignons (TABUC., 2007).

3.4. Classification des champignons

La classification actuelle des champignons est généralement basée sur les caractéristiques de leurs structures de reproduction qui permettent de distinguer quatre classes des champignons (ROSINE., 2009) :

Tableau 01 : Différences majeurs entre divers groupes fongiques (PETER., 2000).

Emb	Exemples	Nature des hyphes	Mode reproduction asexuée	Types de spores sexuées
<i>Chytridiomycota</i> (790 espèces)	<i>Allomyces</i> , <i>Coelomomyces</i>	Non cloisonnés Cénocytique	Zoospores	Aucun
<i>Zygomycota</i> (1060 espèces)	<i>Rhizopus</i> (moisissure commune du pain), <i>Glomus</i> (champignon endomycorhizien)	Non cloisonnées, cénocytique	Spores non mobiles	Zygosporangium (dans le zygosporange)
<i>Ascomycota</i> (32300 espèces)	<i>Neurospora</i> , mildious, <i>Morchella</i> (morille comestible), <i>Tuber</i> (truffes)	Cloisonnées	Bourgeonnement, conidies (spores non mobiles). fragmentation	Ascospore
<i>Basidiomycota</i> (22244 espèces)	Champignon à chapeau (<i>Amanita</i> , <i>Agaricus</i>). Satyres, vesses de loup, champignons en console	Cloisonnées avec dolipore	Bourgeonnement. conidies (spores non mobiles). Y compris urédospores fragmentation	Basidiospore

3.5. Reproduction

La reproduction des champignons est complexe, reflétant ainsi l'hétérogénéité de leur mode de vie. Elle peut être sexuée ou asexuée, bien que certains champignons alternent entre les deux types de reproduction (ROSINE., 2009).

3.5.1. Reproduction asexuée

La reproduction asexuée se fait sans fusion de gamètes. C'est un mode de reproduction commun à presque tous les champignons. La reproduction asexuée chez les champignons peut se faire par bourgeonnement, fission binaire, fragmentation, ou par formation de spores (ROSINE., 2009).

3.5.1.1. Le bourgeonnement et la fission binaire

Le bourgeonnement et la fission binaire sont les formes de reproduction asexuée les plus simples. Le bourgeonnement est une division inégale du cytoplasme, résultant en une cellule parent et une cellule fille, celle-ci étant plus petite que la cellule parent. La fission binaire par contre aboutit à deux cellules identiques. Ces deux formes de reproduction suivent la mitose (ROSINE., 2009).

3.5.1.2. La fragmentation et la sporulation

La fragmentation est une forme de reproduction asexuée où un nouvel organisme se développe à partir d'un fragment parent. La sporulation est la plus importante forme de reproduction asexuée chez les champignons. Elle se fait à travers les spores asexuées, formées au cours de la phase asexuée du cycle de vie des champignons (phase anamorphe). Suite à une mitose, ces spores se transforment en cellules reproductives appelées mitospores qui, après dispersion, se développent en de nouveaux organismes (ROSINE., 2009).

3.5.2. Reproduction sexuée

Pour qu'une reproduction sexuée se réalise, il est nécessaire d'avoir deux noyaux haploïdes capables de s'accoupler, ou un seul noyau diploïde. Les deux noyaux haploïdes doivent d'abord fusionner pour donner un noyau diploïde qui subit par la suite une méiose. Cette méiose est à l'origine de la variation au sein de la progéniture fongique. Ces événements sont suivis par la formation de spores (les ascospores, les basidiospores, zygosporés), dont le processus varie en fonction des différentes classes de champignons (ROSINE., 2009).

3.6. Utilisation des champignons

Les champignons sont d'un grand intérêt pour l'homme dans plusieurs domaines d'activité :

En industrie agroalimentaire, certains champignons, à l'instar de la levure *Saccharomyces cereviceae*, sont utilisés en fromagerie et en pâtisserie, mais également dans la production de boissons alcooliques par fermentation (ROSINE., 2009).

En écologie, les champignons saprophytes participent au maintien de l'équilibre écologique en libérant dans l'environnement, à partir de la matière qu'ils décomposent, du carbone et des sels minéraux (ROSINE., 2009).

En biotechnologie, les champignons tels que *Ashbyagossypii*, sont exploités dans la production de vitamines A, B ou D (ROSINE., 2009).

En pharmacie, plusieurs espèces de champignons sont utilisées pour la synthèse de médicaments. Le polysaccharide K, produit chimique dérivé de *Trametes versicolor*, est utilisé comme adjuvant dans le traitement du cancer (ROSINE., 2009).

En agriculture, les champignons à l'instar de *Beauveria bassiana* sont utilisés dans la lutte biologique. Ce champignon permet de lutter contre le doryphore dans la culture des pommes de terre ou contre une chenille responsable de la pyrale du maïs (ROSINE., 2009).

Bien que les champignons soient exploités dans tous ces domaines, plusieurs sont des parasites des plantes, des animaux et de l'homme (ROSINE., 2009).

4. Les algues

4.1. Définition

Les algues sont des organismes photosynthétiques que l'on trouve dans les milieux aquatiques d'eau douce ou marine, ainsi que dans de nombreux milieux terrestres. Elles comprennent 20 000 à 30 000 espèces dans le monde, soit 18% du règne végétal (GARON., 2004).

Ils sont des végétaux thallophytes chlorophylliens. Selon la classification classique, elles sont caractérisées par un appareil végétatif dans lequel on ne distingue ni racine, ni tige, ni feuille ; cet appareil végétatif porte le nom de thalle (AHNICH., 2013).





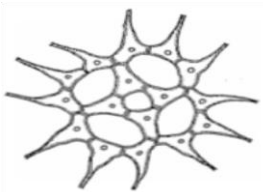
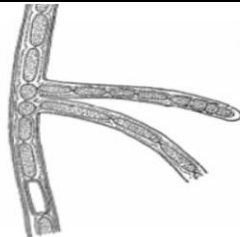
4.2. Habitat

Les algues sont des organismes chlorophylliens se développant dans l'eau ou dans des milieux très humides. Bien que surtout abondantes dans les eaux des mers, des lacs, des mares, des eaux courantes et des eaux thermales, on en trouve également sur les rochers humides et sur la terre. Exceptionnellement, elles peuvent être endophytes de tissus animaux ou végétaux. L'air, la lumière et des sels dissous sont, en plus de l'eau, nécessaires à leur développement (ANDRE., 2000).

4.3. Structure et morphologie

Les algues se présentent sous un nombre de formes très variées, depuis le type unicellulaire jusqu'aux filaments ramifiés. Le tableau suivant résume ses différentes formes (ANDRE., 2000):

Tableau 02 : Les formes des algues (ANDRE., 2000).

Formes	Types	Description	Figure
Unicellulaire	Rhizopodiat	n'ont pas de parois cellulaires rigides et émettent des pseudopodes comme les amibes	
	Coccoïde	cellules immobile et entourées d'une membrane ferme et bien définie	
	flagellé ou monadoïde	cellules généralement solitaires et mobiles possèdent 1, 2, rarement 3 (2 fouets égaux et un appendice flagelliforme) ou 4 fouets	
Coloniales	Colonies mucilagineuses	Les colonies sont constituées des cellules groupées sans forme définie dans une gelée englobant l'ensemble	
	Cénobes	Ce sont des colonies immobiles ayant toujours une structure régulière.	
filamenteuses		Des filaments simples non branchés existent chez un grand nombre d'espèces d'algues d'eau douce. Ils peuvent être libres ou agrégés en colonies ou même attachés du moins au début de leur développement.	

4.4. Classification des algues

4.4.1. Les algues vertes (Chlorophycées)

Elles sont de formes très variées, uni- ou pluricellulaires. Leurs plastes sont colorés en vert par les chlorophylles a et b, auxquelles sont associés des carotènes et des xanthophylles. La plupart des algues vertes vivent en eau douce ou en milieux marins, mais certaines espèces peuvent également se développer sur terre (GARON., 2004).

4.4.2. Les algues brunes (Phéophycées)

La couleur brune de ces algues résulte de la dominance du pigment xanthophylle, la fucoxanthine, qui masque les autres pigments (chlorophylle a et c, ainsi que le bêta-carotène). Toutes possèdent une structure pluricellulaire, la grande majorité des algues brunes sont marines (GARON., 2004).

4.4.3. Les algues rouges (Rhodophycées)

Les rhodophytes ou algues rouges forment un groupe très diversifié. Ces algues doivent leur couleur à la présence de plastes roses dans lesquels un pigment rouge, la phycoérythrine, est associé à plusieurs autres pigments dont les chlorophylles.

La plupart de ces algues rouges sont pluricellulaires et marines, mais il existe quelques formes unicellulaires et quelques-unes vivent également en eau douce (GARON., 2004).

4.5. Reproduction des algues

Dans de très nombreux cas, la reproduction des algues s'effectue par multiplication végétative. Il s'agit d'une multiplication asexuée qui consiste soit en la division d'une cellule isolée (cas des algues bleues), soit en une fragmentation de thalle aboutissant à la formation de plusieurs organismes identiques. Elle est souvent réalisée par la formation de cellules spécialisées : les spores (GARON., 2004).

Les algues eucaryotes réalisent en plus une reproduction sexuée au cours de laquelle l'union de deux cellules reproductrices, ou gamètes, produit un œuf, ou zygote. La reproduction des algues se déroule ainsi selon une alternance de phases de reproduction asexuée assurée par les thalles (sporophytes), et de phases de reproduction sexuée, assurée par des thalles producteurs de gamètes (gamétophytes). Aux cycles d'alternance de génération plus ou moins variés caractérisant leur reproduction, se superpose également une alternance de phases (de n à $2n$ chromosomes) (GARON., 2004).

4.6. Utilisations des algues

On estime que sur notre planète, l'activité photosynthétique est à plus de 90% le fait des algues marines, constituant ainsi notre principale source d'oxygène (GARON., 2004).

De nombreuses populations des régions côtières utilisent quotidiennement les algues marines pour leur alimentation. La propriété physiologique des algues qui consiste à concentrer dans leurs cellules des oligo-éléments contenus dans l'eau est désormais utilisée à des fins diététiques ou en thalassothérapie (OUAFAE., 2012).

L'exploitation industrielle des algues est essentiellement liée à l'extraction de leurs phycocolloïdes, polysaccharides constituant la paroi des cellules, aux propriétés texturantes.

On distingue ainsi les agars et les carraghénanes, extraits des algues rouges, des alginates, extraits des algues brunes (GARON., 2004).

Elles assurent l'élimination, en partie, des sels nutritifs excédentaires dans les eaux résiduaires, Elles agissent comme bioabsorbants contribuant à l'élimination des métaux lourds et autres produits toxiques véhiculés par ces eaux (OUAFAE., 2012).

Par leur activité biologique, elles influencent négativement les conditions de vie de certaines bactéries pathogènes, conduisant ainsi à leur réduction en nombre et même leur disparition (OUAFAE.,2012).

Chapitre II

Toxines microbiennes

1. Introduction

Un grand nombre d'organismes unicellulaires ou pluricellulaires (bactéries, algues, champignons, protozoaires, végétaux et animaux) élaborent des substances toxiques d'une extrême hétérogénéité chimique et structurale (en majorité, non macromoléculaires) et de propriétés physico-chimiques et biologiques très variées. En bactériologie, le terme de toxine désigne le groupe des poisons macromoléculaires, à l'exclusion des autres substances toxiques élaborées par les bactéries ; dans d'autres disciplines, au contraire (zoologie, mycologie), ce terme englobe l'ensemble des biopoisons, quelle qu'en soit la taille moléculaire. Les toxines sont des métabolites secondaires synthétisés dépend d'un nombre des conditions, et produite dans un certain cas comme (la défense contre les autres organismes, ou dans la compétition), dont avoir plusieurs effets sur organismes cibles.

2. Les Toxines bactériennes

Toxine s'applique en bactériologie à toute substance peptidique ou protéique simple ou complexe (associée à des glucides ou à des lipides) ainsi qu'aux macromolécules lipopolyosidiques d'origine bactérienne capable d'altérer le métabolisme normal des cellules, de provoquer la mort d'un organisme vivant (homme, animal, végétal) ou d'induire des désordres pathologiques irréversibles ou réversibles au niveau des organes, tissus, cellules ou liquides biologiques de cet organisme comme le font par exemple les entérotoxines (04).

Il existe deux grands types de toxines bactériennes :

- Les endotoxines (chez les bactéries à Gram négatif)
- Les exotoxines (chez les bactéries à Gram négatif et positif) (PRESCOTT et *al.*, 2010).

2.1. Endotoxine

Sont des substances toxines, thermostables, faisant partie du lipopolysaccharide pariétal de certaines bactéries Gram négative (PRESCOTT et *al.*, 2003). Ces qui ont un lipopolysaccharide dans la membrane externe de leur paroi. Ce LPS est une endotoxine parce qu'il est fixé à la bactérie et libéré lorsque celle-ci se lyse. Une certaine quantité est également libérée pendant la multiplication bactérienne. En plus des caractéristiques précédentes les endotoxines sont thermostables ; toxique (quantités de l'ordre du nanogramme) et faiblement immunogènes (RICHARD., 2010).

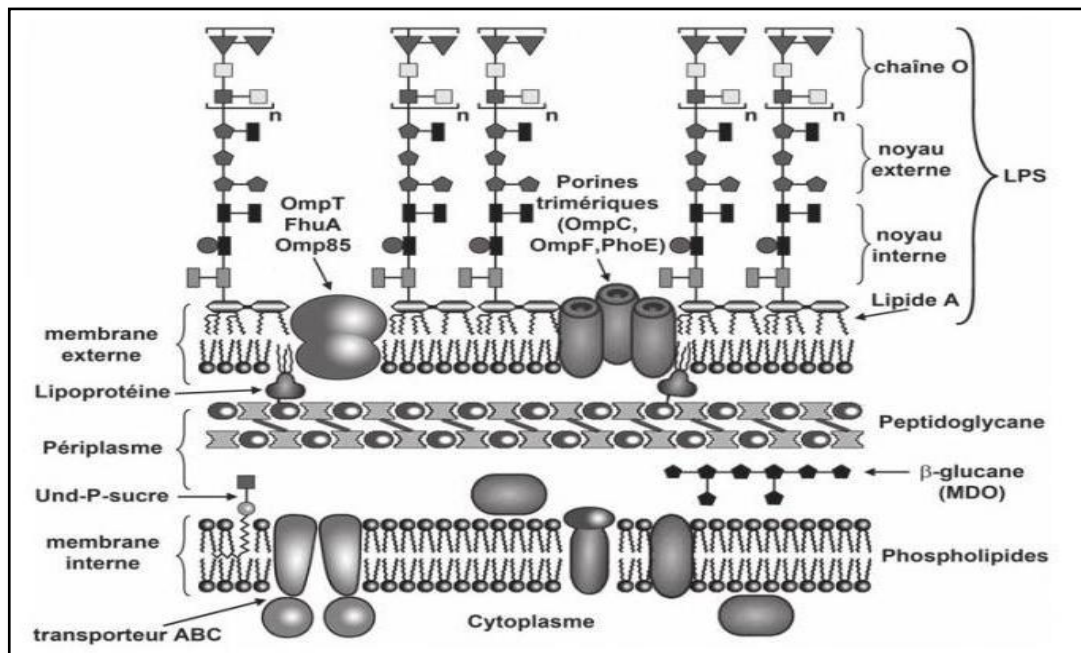


Figure 06 : Structure et localisation de LPS (RICHARD., 2010).

2.1.1. Structure de LPS

Les endotoxines sont des éléments constitutifs de la paroi des bactéries à gram négatifs, et sont donc constituées d'un fragment de paroi de bactérie Gram(-) et du LPS. Le LPS n'est pas une molécule unique mais une famille de composés. Les LPS, parties biologiquement actives des endotoxines, sont eux-mêmes constitués de deux parties:

- Une partie polysaccharidique fabriquée à partir d'un noyau oligosaccharidique, le «core» ou base, et d'une chaîne O spécifique (MARIE., 2002).
- Une partie phospholipidique, le lipide A, siège de l'activité pro-inflammatoire (MARIE., 2002).

2.1.1.1. La chaîne O spécifique

Elle s'insère sur le «core» polysaccharidique ou base: cette chaîne O spécifique peut avoir une grande diversité de structure. Elle est composée «d'unités d'oligosaccharide» qui se répètent, chacun contenant 5 à 7 monosaccharides. Le nombre total d'unités d'oligosaccharides varie, selon l'espèce bactérienne, de 20 à 40 (MARIE., 2002).

2.1.1.2. Le noyau d'oligosaccharidique

Le noyau d'oligosaccharide est divisé en deux portions: le noyau interne, attaché au lipide A, en position 6 du N-acétylglucosamine, et le noyau externe qui est attaché à la chaîne polysaccharide O spécifique. Le noyau externe est fait de monosaccharides tels que D-glucose, D-galactose... . On ne rencontre pas d'autre rôle au noyau externe que de fournir un site de fixation à la chaîne O spécifique (MARIE., 2002).

2.1.1.3. Le lipide A

Il est constitué d'un dimère de N-acétylglucosamine phosphorylé comprenant 6 ou 7 acides gras (le plus souvent 6). Les LPS issus des bactéries peuvent contenir des impuretés et en particulier des cations Na^+ , K^+ , Ca^{++} , mais aussi des amines telles que l'éthanolamine, putrescine, spermine, spermidine. Le rôle de ces substances n'est pas connu (MARIE., 2002).

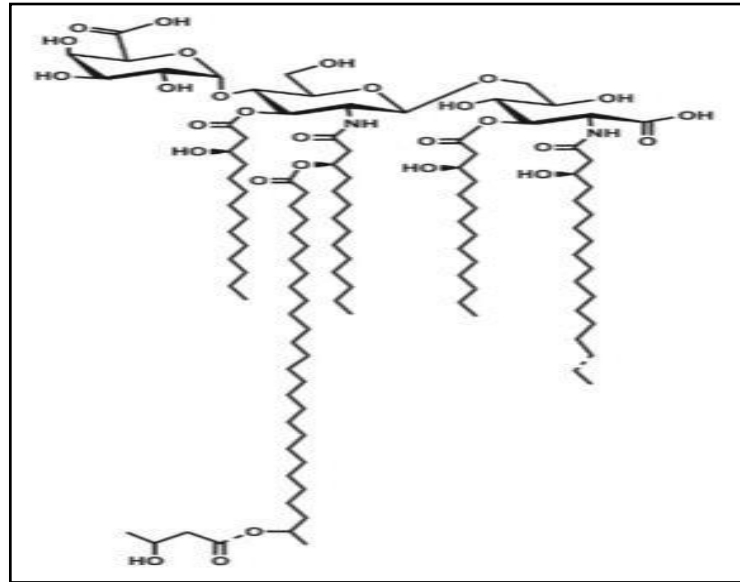


Figure 07 : Forme chimique de lipide A (RICHARD., 2010).

2.1.2. Effets de LPS

Les endotoxines provoquent un choc toxique, (ou choc endotoxinique ou choc septique) responsable de la mort du patient dans 50% des cas. Les principaux symptômes observés sont:

- Une forte fièvre.
- Des atteintes vasculaires, avec vasodilatation et augmentation de la perméabilité des vaisseaux.
- Des atteintes de l'hémostase.

Elles ont une activité toxique qui ne s'exprime qu'à forte dose : il faut une libération massive d'endotoxines pour observer un choc toxique. A faible dose, elles ont globalement un effet bénéfique (05).

2.2. Exotoxine

2.2.1. Définition

Les exotoxines sont des protéines toxiques solubles, thermolabiles (PRESCOTT et *al.*, 2003), produites par les bactéries au cours de la croissance végétative et sécrétées dans le milieu environnant, mais elles sont parfois liées à la surface bactérienne et libérées lors de la lyse, et leurs gènes portés par des plasmides bactériens ou des phages (SCHAECHTER et

al., 1993). Les exotoxines bactériennes sont de spécificité variable; les unes agissent sur certains types de cellules uniquement. Alors que les autres affectent une grande variété de cellules ou de tissus (SCHAECHTER *et al.*, 1993).

2.2.2. Localisation

On distingue 3 types de localisation:

1. Sécrétées hors de la bactérie: exotoxines vraies (toxines diphtériques, staphylococciques, d'E.Coli...).
2. Présentes dans le cytoplasme et libérées uniquement lors de la lyse cellulaire: exotoxines cytoplasmiques (représentent 25 % de ce type de toxines, c'est le cas de la toxine cholérique).
3. Présentes dans le cytoplasme et sécrétées hors de la bactérie: exotoxines mixtes (toxines des *Clostridium*) (05).

Tableau 03 : Localisation de quelques exotoxines (05).

Toxine	Microorganisme	Support génétique
Toxine tétanique	<i>Clostridium tetani</i>	Plasmide
Toxine botulique	<i>Clostridium botulinum</i>	Phage
Toxine diphtérique	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Phage
Toxine de Shiga	<i>Shigella dysenteriae</i>	Chromosome
Vérottoxine	<i>Escherichia coli</i>	Phage
Toxine cholérique	<i>Vibrio cholerae</i>	Chromosome

2.2.3. Mécanisme d'action

Les toxines agissent par plusieurs manières :

2.2.3.1. Les enzymes de dégradation

Certaines toxines contribuent à l'apparition de la maladie sans destruction cellulaire. Cela inclut les enzymes de dégradation qui fonctionnent en tant que facteurs de diffusion, en facilitant la dispersion des microorganismes infectants. Par exemple, certains streptocoques sécrètent une hyaluronidase qui détruit l'acide hyaluronique, substance de base du tissu conjonctif. Les bactéries sécrètent aussi une DNase, qui fluidifie le pus rendu visqueux par l'ADN libéré des leucocytes morts (SCHAECHTER *et al.*, 1993).

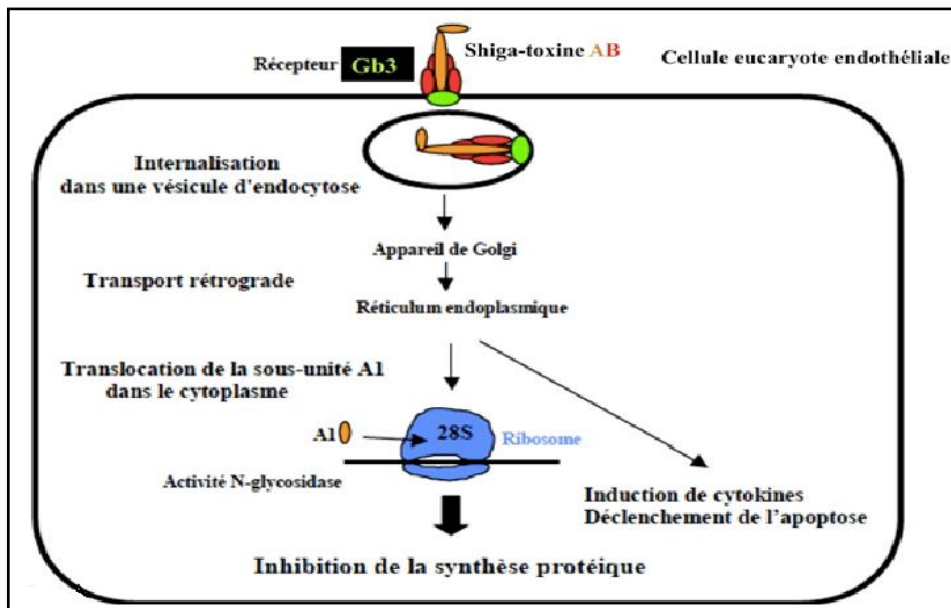


Figure 08 : Effet pathogène de la Shiga-toxine (06).

2.2.3.2. Les toxines de la lyse cellulaire

Car elles provoquent la lyse des cellules cibles en agissant sur les membranes cytoplasmiques des cellules cibles. Elles comprennent des phospholipases qui hydrolysent les glycérophospholipides et les sphingolipides de ces membranes cytoplasmiques (JACQUES., 2005).

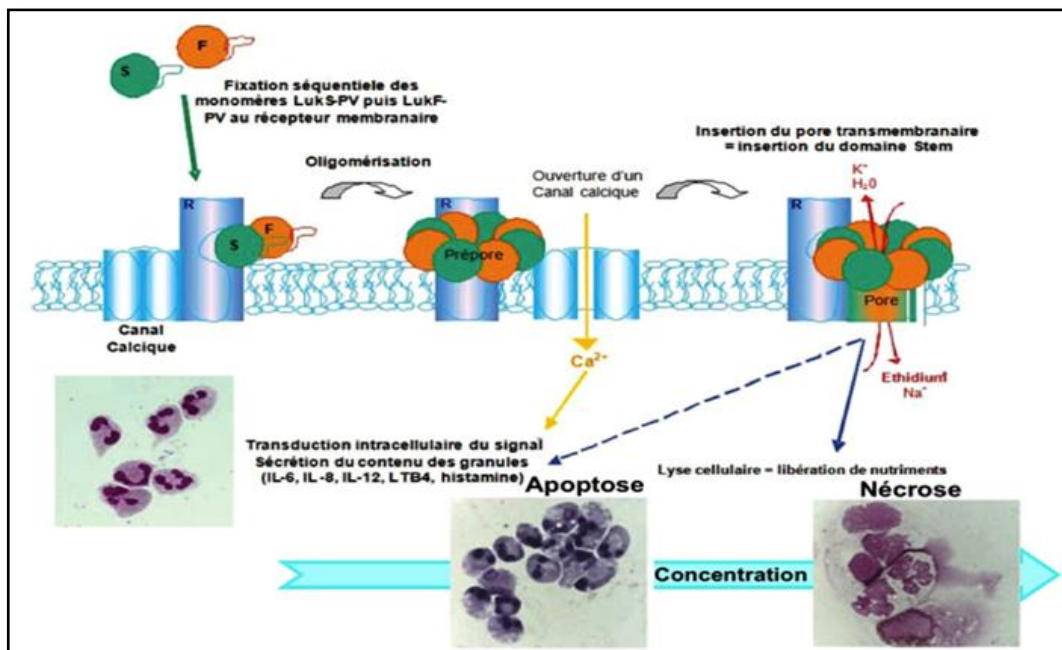


Figure 09 : Mécanisme de la formation du pore (06).

2.2.3.3. Les toxines bloquant la synthèse protéique

Au contraire des toxines qui agissent sur la surface des cellules et qui sont très différentes, en structure et en mode d'action, celles qui agissent à l'intérieur de la cellule montrent un certain nombre de similarités (SCHAECHTER et al., 1993).

La plupart d'entre elles sont formées de deux portions: l'une impliquée dans la fixation sur la membrane cellulaire, l'autre responsable de l'activité toxique. Chez certaines toxines, ces deux activités sont portées par une seule chaîne polypeptidique: chez d'autres, elles sont portées par deux chaînes différentes. Ces chaînes sont appelées A pour «active» et B pour «binding» et les toxines sont appelées toxines AB. La fixation sur la membrane peut être suivie par une endocytose médiée par un récepteur et une internalisation de la toxine, bien que certains chercheurs proposent une alternative qui est le passage direct à travers un pore. La portion A est souvent encore latente après la captation. Elle peut être activée par clivage protéolytique et réduction des ponts disulfure. C'est le cas des toxines de la diphtérie, du choléra, et des shigelles (SCHAECHTER et al., 1993).

Finalement, beaucoup de ces toxines ont un mode commun de fonctionnement; elles catalysent le transfert du groupement adénosine diphosphate (ADP) du coenzyme NAD vers les protéines cibles. On peut citer comme exemple d'ADP-ribosyltransférase, la toxine diphtérique, la toxine cholérique, et l'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* (SCHAECHTER et al., 1993).

3. Les Toxines fongiques (mycotoxines)

Le mot "Mycotoxine" est tiré des mots grecs "mykes" (champignon) et "toksikon" (poison) (ANONYME., 1992). Donc mycotoxine pour substance toxique produite par des champignons microscopiques. Les mycotoxines sont des métabolites secondaires toxiques produits par certaines souches de moisissures dans les milieux où elles se développent, principalement dans les matières premières d'origine végétales (céréales, légumes, fruits) (TABUC., 2007).

3.1. Structure des mycotoxines

Le plus souvent, les mycotoxines sont de molécules de faible poids moléculaire: de 154 D pour la patuline qui est l'une des plus petites, à 466 D pour la toxine T2 qui est l'une des plus grosses (TABUC., 2007).

3.2. Conditions de toxinogène

La production de mycotoxines est directement liée à la croissance fongique. Par conséquent, les facteurs capables d'influencer la croissance fongique vont aussi jouer un rôle sur la toxinogène (TABUC., 2007).

Tableau 04 : Conditions favorables pour certaines moisissures (BELKACEM., 2008).

Mycotoxines	Moisissures	Conditions favorables
Aflatoxine B1, B2, G1 et G2	A. parasiticus, A. flavus	Climat tropical et Subtropical
Ochratoxines A, B, C	A. ochraceus, A. carbonarius, P. verrucosum, P. nordicum	Climat frais et tempéré
Zéaralénone	Fusarium roseum, Fusarium sp.	Moisissures ubiquistes
Patuline	P. patulum, Byssochlamys nivea	Traumatisme, défaut d'aérobiose

3.3. Nature et origine des mycotoxines

La formation de métabolites toxiques dans un substrat à la suite de leur attaque par des moisissures peut être le résultat de trois mécanismes différents :

1. Le champignon, en parasitant un végétal vivant, peut entraîner, soit une exacerbation de certaines réactions métaboliques de la plante, conduisant à des concentrations anormalement élevées d'un constituant habituel, soit la formation par le végétal de produits toxiques n'existant pas dans la plante saine (TABUC., 2007).
2. Le champignon peut transformer un composé peu ou pas toxique en un produit toxique par le jeu des bioconversions. Ainsi, l'acide coumarique, présent en faible concentration peut être transformé par différentes moisissures en 4-hydroxycoumarine puis en dicoumarol, anticoagulant puissant (TABUC., 2007).
3. La toxine est un métabolite propre de champignon: aflatoxine, zéaralénone (TABUC., 2007).

3.4. Les principales mycotoxines

Les principales mycotoxines peuvent être produites par 5 types de champignons : Aspergillus, Penicillium, Fusarium, Claviceps et Alternaria. Les mycotoxines les plus importantes sont les aflatoxines, l'ochratoxine A, les fumonisines, les trichothécènes, la zéaralénone (TABUC., 2007), La patuline et Les alcaloïdes de l'ergot (FANGEAT., 2008).

3.4.1. Les aflatoxines

Les aflatoxines constituent un groupe de 18 composés structurellement proches (un assemblage d'une coumarine et de 3 furannes) (JARD., 2009), Ce sont des mycotoxines produites par *Aspergillus flavus*, *A. parasiticus* et *A. nomius*. Les champignons *Aspergillus flavus* produisent les aflatoxines B1 et B2, alors que *A. parasiticus* produisent les aflatoxines B1, B2, G1 et G2. Ce sont des mycotoxines produites après la récolte puisque issues de moisissures qui se développent lors du stockage ou du transport Structure les aflatoxines (FANGEAT., 2008).

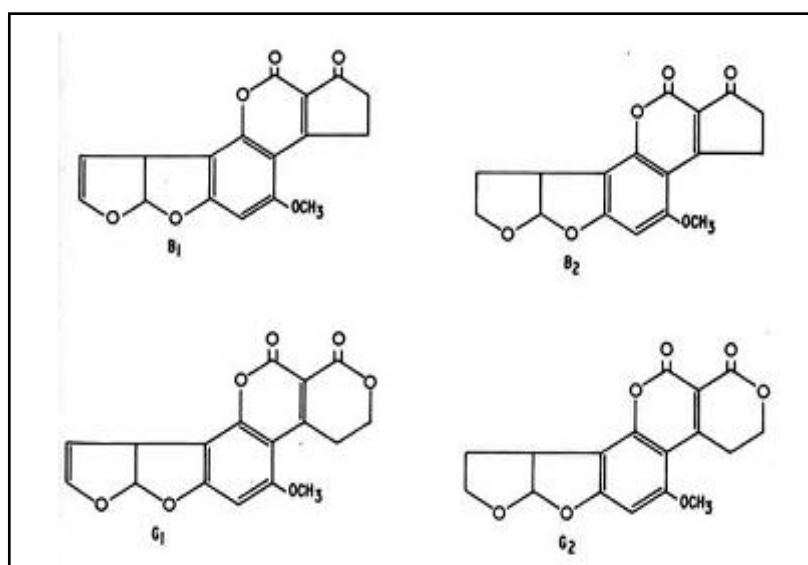


Figure 10 : Structures chimiques des aflatoxines B1, B2, G1 et G2 (JARD., 2009).

3.4.2. Ochratoxine A (OTA)

Cette mycotoxine est produite par différentes espèces de *Penicillium* (*P. verrucosum*, *P. viridicatum*...) et d'*Aspergillus* (*A. ochraceus*...) (FANGEAT., 2008). Les ochratoxines constituent une famille de toxines contenant une isocoumarine parfois chlorée couplée par une liaison amide à une molécule de L-phénylalanine. Parmi les 3 ochratoxines existantes (OTA, OTB, OTC), l'OTA est la plus fréquemment rencontrée (JARD., 2009). Les champignons *A. ochraceus* produit l'OTA à une température optimale de 28°C alors que *P. viridicatum* (FANGEAT., 2008).

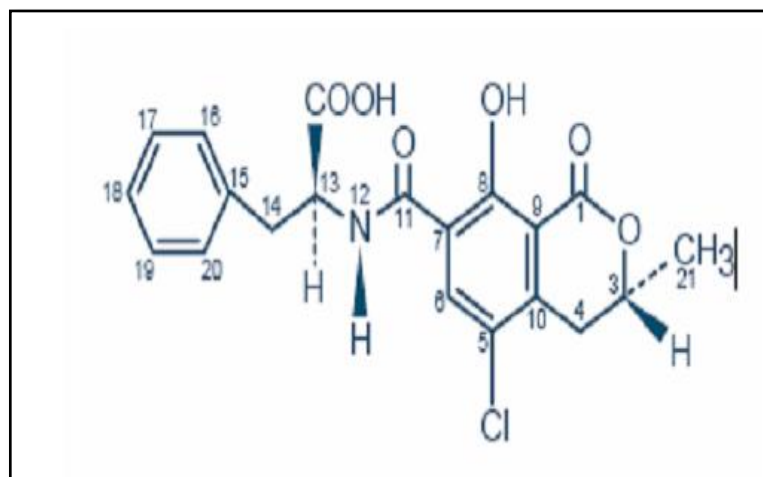


Figure 11 : Structure chimique de Ochratoxine A (TABUC., 2007).

3.4.3. Trichothécènes

Le groupe des trichothécènes compte approximativement 60 molécules biologiquement actives, les trichothécènes sont produites, principalement, par des espèces de genre *Fusarium*. Des trichothécènes peuvent aussi être produites par des espèces appartenant aux genres *Myrothecium*, *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Stachybotrys*. Les trichothécènes appartiennent au groupe des sesquiterpénoïdes. Ils possèdent un squelette tricyclique formé par un cyclopentane, un cyclohexane, un cycle à six chaînons oxygénés et quatre groupements méthyles. Ce squelette est appelé trichothécane. Tous les trichothécènes naturels possèdent une double liaison (ou pont oléfinique) en C9, 10 ainsi qu'un groupement époxy en C12, 13 caractéristique des 12,13 époxy-trichothécènes (TABUC., 2007).

On classe les trichothécènes en 4 groupes, les groupes A et B étant les plus importants en termes de prévalence naturelle :

Tableau 05 : Les classes des trichothécènes selon les constituants chimiques (JARD., 2009).

Groupes	Constituants chimiques
A	n'ont pas de fonction cétone en C8, la toxine T-2, la toxine HT-2 et le diacétoxyscirpénol (DAS).
B	une fonction cétone en C8, le déoxynivalénol (DON) et ses formes acétylées, le nivalénol (NIV), et la fusarénone-X (FX) .
C	un époxyde supplémentaire en C7 comme la crotocine.
D	un macrocycle entre C4 et C15, les verrucarines, les roridines.

3.4.4. Les alcaloïdes de l'ergot (ou ergolines)

L'ergot contamine différentes herbes et céréales comme le blé, le triticale, l'orge, le riz, l'avoine, le seigle et autres graminées herbacées, Il existe différentes espèces de *Claviceps* (ou ergot) mais la plus fréquente et la plus nocive est *Claviceps purpurea*. Cette moisissure contient différents alcaloïdes dérivés de l'acide lysergique. Ces alcaloïdes (ou ergolines) induisent une contraction des fibres musculaires lisses notamment au niveau des petits vaisseaux sanguins. Cette propriété leur confère un pouvoir vasoconstricteur pouvant être utilisé en médecine humaine à des fins thérapeutiques ou pouvant engendrer des intoxications chez diverses espèces animales ou chez l'homme à la suite de l'ingestion de denrées contaminées (FANGEAT., 2008).

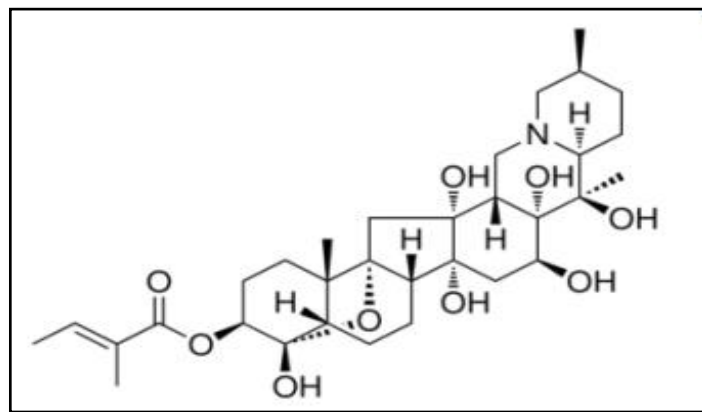


Figure 12 : Structure chimique d'alcaloïde (SAIT-CYR., 2013).

3.5. Les effets et Mécanismes d'action des mycotoxines

Les toxines fongiques présentent une large ampleur d'activités :

Tableau 06: Les effets et Mécanismes d'action des mycotoxines (SAIT-CYR., 2013).

Mycotoxines	Effets	Mécanismes d'action
Aflatoxines	-Hépatotoxicité -Génotoxicité -Cancérogénicité	-Formation d'adduit à l'ADN -Peroxydation lipidique -Bioactivation par cytochromes P450
Trichothécènes	-Hématotoxicité -Immunomodulation -Toxicité cutanée	-Induction de l'apoptose sur progéniteur hématopoïétique et cellules immunitaires -Impact sur la synthèse des protéines
Ochratoxine A	-Néphrotoxicité -Génotoxicité -Immunomodulation	-Impact sur la synthèse des protéines. -Inhibition de la production d'ATP -Détoxification par les peptidases

4. Les toxines algales (phycotoxines)

Les phycotoxines sont des métabolites secondaires synthétisés par quelques espèces appartenant à plusieurs classes de phytoplancton: principalement les Dinophyceae (dinoflagellés) (MEDHIOUB., 2011). Il est important de préciser que peu d'algues sont toxiques pour l'homme. Ce sont essentiellement les microalgues qui sont dangereuses. Parmi le phytoplancton, seul 2% peuvent produire des substances nocives, Elles produisent naturellement des molécules capables de perturber le fonctionnement d'autres organismes (LEGEAS., 2007). Les toxines peuvent rester à l'intérieur des cellules, on parle alors d'endotoxines ou être libérées dans l'eau, ce sont les exotoxines. Ces dernières sont directement actives sur les animaux et les végétaux. Quant aux endotoxines, il faut que les algues soient ingérées pour exprimer leur toxicité. Les macroalgues semblent peu toxiques pour l'homme (ex: *Laminaria digitata*) (HORTENSE., 2011).

4.1. Facteurs favorisant les algues toxiques

Les facteurs environnementaux jouent sur la prolifération des algues et des maladies qu'elles peuvent engendrer. Parmi ces facteurs, on trouve les changements climatiques globaux qui induisent une modification de la température des eaux marines, les concentrations en nutriments, la salinité, les rayonnements solaires et les concentrations en éléments chimiques (HORTENSE., 2011).

4.2. Classification

Habituellement, on classe les phycotoxines sur la base:

- Des effets et des symptômes observés chez l'homme: Dans ce cas on mentionnera le type d'intoxication alimentaire.
- Selon les familles des toxines: une division basée sur les propriétés physico-chimiques (MEDHIOUB., 2011).

4.2.1. Classification selon les symptômes

Selon les symptômes, les phycotoxines sont classées en cinq catégories (ABOUABDELLAH., 2012):

4.2.1.1. Saxitoxine (PSP)

Elles sont essentiellement produites par des dinoflagellés du genre *Alexandrium spp.*, *Gymnodinium spp.* La saxitoxine agit en « bloquant » les canaux Na^+ , empêchant la naissance d'un potentiel d'action au niveau des cellules excitables, ce qui peut entraîner la mort par paralysie des muscles respiratoires quand la dose est suffisante (HORTENSE ., 2011).

Dans les cas d'intoxication les plus extrêmes, on observe des paralysies musculaires et des difficultés respiratoires qui peuvent conduire à la mort 2 à 12 heures après la consommation de coquillages contaminés (HORTENSE., 2011).

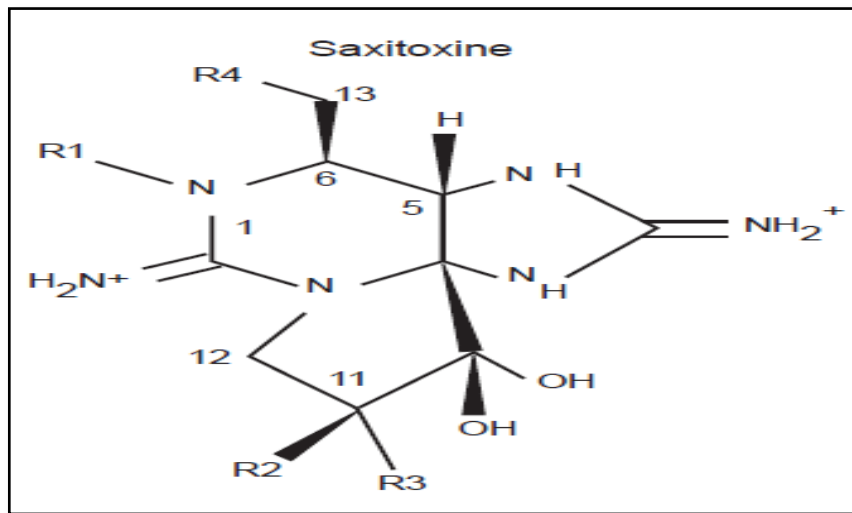


Figure 13: Structure du saxitoxine (BATES *et al.*, 1993).

4.2.1.2. L'acide okadaïque (DSP)

L'acide okadaïque a été identifié comme étant la toxine de base des phycotoxines diarrhéiques (DSP, ou Diarrhetic Shellfish Poisoning), ce toxine est produite par du genre *Dinophysis spp* (HORTENSE., 2011). Les phycotoxines diarrhéiques inhibent l'enzyme responsable de la déphosphorylation des protéines, Cette inhibition perturbe le flux des ions sodium dans les cellules intestinales, ce qui augmente le flux d'eau et entrainer la diarrhée (ABOUABDELLAH., 2012). Des symptômes gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, des diarrhées (MEDHIOUB., 2011).

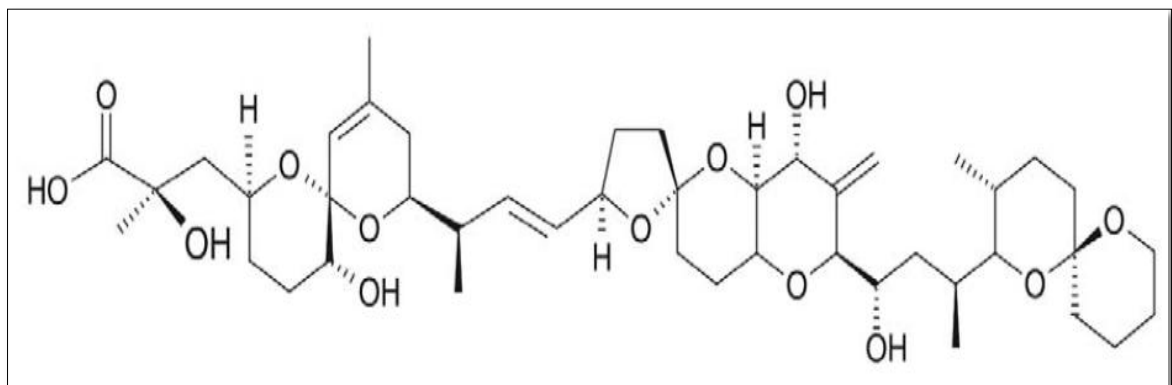


Figure 14 : Structure de l'acide okadaïque (FABIEN., 2011).

4.2.1.3. Les brevétoxines (NSP)

C'est le dinoflagellé *Karenia brevis* ou *Gymnodinium breve* qui produit cette toxine. (HORTENSE., 2011) Les INFM peuvent être provoquées par l'ingestion d'organismes contaminés, (MEDHIOUB., 2011) ces toxines agissent sur les cellules du système nerveux central et périphérique par liaison aux canaux sodiques voltages dépendants, ce qui conduit à un état de subconductance (LEGEAS., 2007).

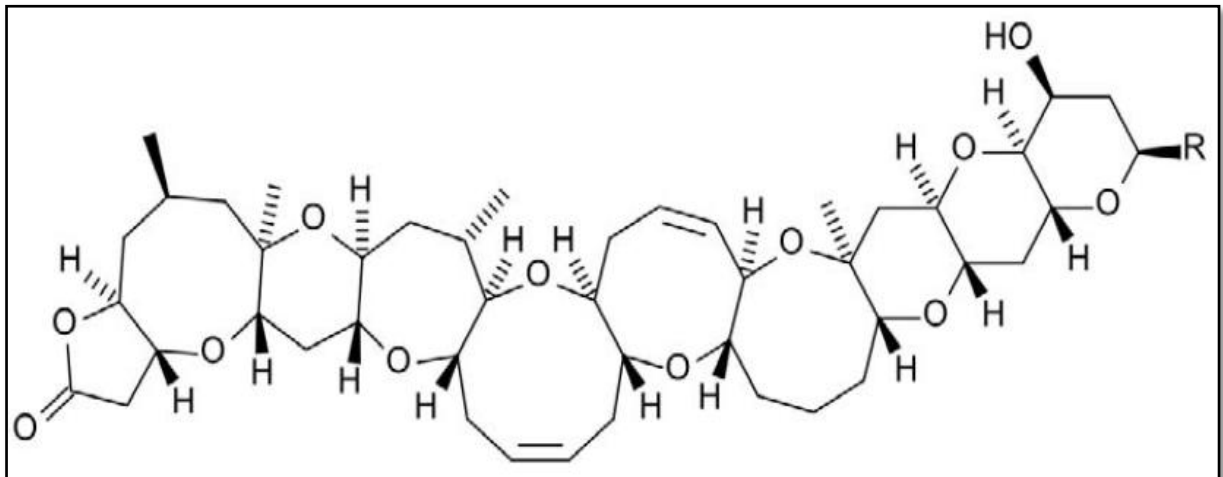


Figure 15: Structure des brevétoxines (FABIEN., 2011).

4.2.1.4. L'acide domoïque (ASP)

Cet acide (AD) et ses dérivés, encore appelées toxines amnésiantes, sont les premières toxines de diatomées marines, impliquées dans une intoxication transmise par les coquillages.

L'action de l'acide domoïque s'effectue en perturbant la transmission de l'influx nerveux. Lorsqu'il se fixe sur la partie terminale du nerf, il provoque la libération de l'acide glutamique jusqu'à complet épuisement du neurone, provoquant la mort cellulaire (MICHEL., 2000). Les symptômes immédiats chez l'homme (de 2 à 24 heures) sont caractérisés par des vomissements, des crampes abdominales, des nausées et des maux de tête (PATRICK et *al.*, 2001).

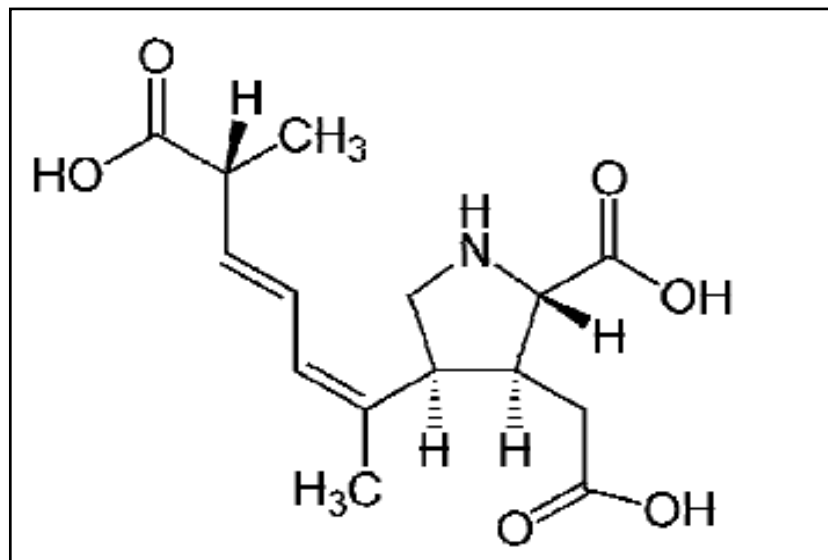


Figure 16 : Structure de l'acide domoïque (FABIEN., 2011).

4.2.1.5. La Ciguatera (CFP)

Cette toxine est une neurotoxine liposoluble, stable à la chaleur (HORTENSE., 2011). Ont pour cible les canaux sodium sensibles au potentiel de membrane; leur fixation sur le site 5 entraîne des perturbations complexes des propriétés biophysiques de ce type de canaux. Les symptômes sont très divers: troubles gastro-intestinaux, neurologiques, cardiaques, dermatologiques, et débouchent sur une issue fatale dans moins de 10 % des cas (FABIEN., 2011).

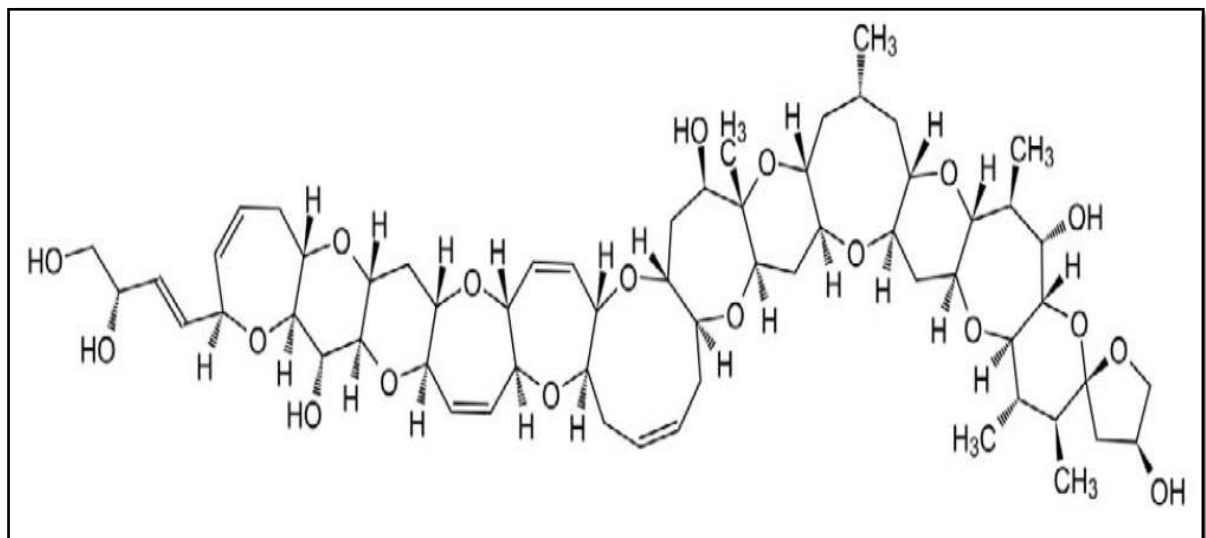


Figure 17 : Structure du ciguatoxine (FABIEN., 2011).

4.2.2. Classification selon les familles de toxines

Tableau 07: Récapitulatif des familles de toxines (MEDHIOUB., 2011).

Groupe	Mécanismes d'action des toxins	Organismes Producteurs	Voie d'intoxication
Imines cycliques	Liaison avec les récepteurs Nicotiniques de l'acétylcholine	- <i>Karenia selliformis</i> - <i>Alexandrium Ostenfeldii</i>	Mollusques bivalves (palourdes, huîtres, moules)
Azaspiracides	Nd	<i>Azadinium spinosum</i>	
Pecténotoxines	Nd	<i>Dinophysis spp.</i>	
Yessotoxines	Nd	<i>Protoceratium reticulatum</i> <i>Lingulodinium polyedrum</i>	
Brévéttoxines	Activation des canaux sodiques voltage dépendants (Na ⁺)	<i>Karenia brevis</i>	

4.3. Le rôle des phycotoxines

4.3.1. Un rôle physiologique

Plusieurs éléments laissent supposer qu'une relation existe entre la production des toxines diarrhéiques et l'activité photosynthétique de l'algue:

- Des anticorps dirigés contre l'acide okadaïque ont permis de localiser cette phycotoxine au niveau des chloroplastes de certains dinoflagellés (LEGEAS., 2007).
- Une corrélation positive a été mise en évidence entre certaines formes de chlorophylles et les toxines diarrhéiques (LEGEAS., 2007).

4.3.2. Des rôles de défense

- Des propriétés antibactériennes et antifongiques.
- Un rôle de défenses chimiques contre les herbivores.
- Des potentialités allélopathiques (LEGEAS., 2007).

Chapitre III

Interaction

homme-microorganismes

1. Généralité

Tous les organismes vivants ont un appareil spécialisé dans la digestion et l'absorption des nutriments. Cet appareil diffère d'une espèce à une autre dans son anatomie et l'organisation de ses fonctions (GBASSI., 2010), dont le tube digestif humain possède deux fonctions essentielles: D'une part, absorber les nutriments, d'autre part, constituer une barrière physique, microbiologique et immunologique sélective vis à vis d'agents potentiellement néfastes pour l'organisme (FAVRE., 2004).

2. Anatomie physiologique de l'appareil digestif

Le système digestif comprend deux groupes d'organes: le tube digestif et les organes digestifs annexes (TABTI., 2008), Le tube digestif est constitué de plusieurs organes : la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin. Il mesure environ 9 mètres de long en post-mortem, mais il est plus court de moitié chez une personne vivante en raison d'un tonus musculaire relativement constant (PIQUEPAILLE., 2013).

Les organes digestifs annexes sont les dents, la langue, les glandes salivaires, le foie, la vésicule biliaire et le pancréas. Les autres organes digestifs annexes ne sont pas en contact direct avec la nourriture (PIQUEPAILLE., 2013).

2.1. La bouche et l'œsophage

La bouche est le lieu de la mastication grâce aux dents présentes dans la mandibule et le maxillaire. Elle possède une muqueuse qui, pour se protéger des centaines de lésions provoquées. Dans cette cavité orale, la langue tient une place primordiale, elle est multifonction, Elle amorce la digestion en mélangeant les aliments avec la salive (COLARELLI., 2010).

2.2. L'estomac

Petite poche de 50ml délimitée en haut par le cardia et en bas par le pylores'ouvrant sur le duodénum, ou grosse poche après un repas copieux, l'estomac est un réservoir où le bol alimentaire se transforme en chyme (COLARELLI., 2010).

2.3. L'intestin

L'intestin est un tube de 5 m de long qui s'étend du pylore (*fin de l'estomac*) à l'anus. il se compose de deux parties : l'intestin grêle (l'organe principal de l'absorption intestinale des nutriments) et le gros intestin ou côlon (ROLLAN., 1997).

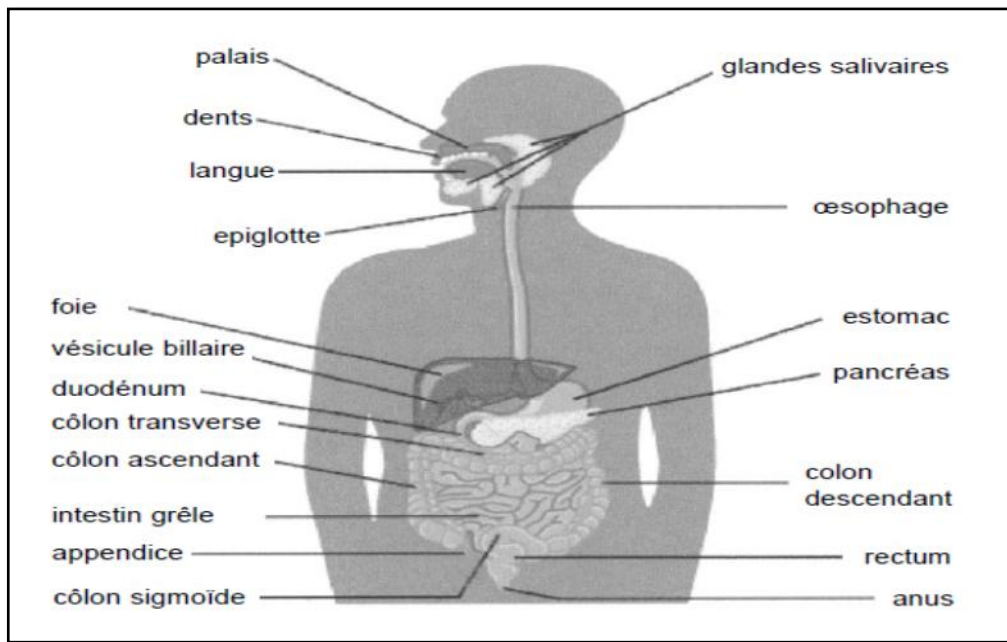


Figure 18 : Système digestif humain (JEAN., 2001).

Le tube digestif de l'homme renferme un abondant microbiote, résident ou en transit avec l'aliment, estimé à environ 100 000 milliards de bactéries. Ce microbiote complexe interagit avec l'environnement digestif et participe pour une large part aux fonctions digestives et physiologiques générales de l'organisme (ANONYME., 2011).

3. La flore intestinale

Le microbiote intestinal constitue un écosystème complexe composé de plusieurs centaines d'espèces, sous-espèces et biotypes bactériens, la majorité de ces bactéries est anaérobie stricte. Certains microorganismes sont présents en plus grand nombre que d'autres. Il est estimé qu'un ensemble d'environ 40 espèces représente 99% de la microflore bactérienne. Certains microorganismes retrouvés très fréquemment et en grand nombre sont dits autochtones, cependant d'autres bactéries transitant à travers le tractus GI sont aussi souvent détectées dans les fèces. Les genres bactériens les plus largement représentés dans le microbiote intestinal sont *Bacteroides* et *Bifidobacterium* représentant respectivement environ 30 et 25% de celui-ci. Les autres constituants majeurs du microbiote colique appartiennent notamment aux genres *Fusobacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium* et *Lactobacillus* (TANCRÈDE., 1989).

3.1. La composition

De manière générale, le microbiote intestinal se compose de nombreux micro-organismes aux diverses origines : bactéries, virus, archées et levures. Sa composition bactérienne est la

plus étudiée. L'analyse en biologie moléculaire de l'ARN 16S bactérien a identifié 4 *phyla* majoritaires dans le tractus intestinal : *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, et *Proteobacteria*. 95% des bactéries de notre tractus digestifs sont anaérobies et près de 80% sont Gram⁺. Elles appartiennent majoritairement au *phylum Firmicutes* (64%) apparenté aux genres *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Peptostreptococcus* et *Lactobacillus*. Le *phylum Bacteroides* représente 23% de la population bactérienne de l'intestin et se compose des genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*. Les *Protéobacteria* sont minoritaires par rapport aux autres genres (8%) et sont représentées par les genres *Escherichia*, *Desulfovibrio* et *Helicobacter*. Enfin, les *Actinobacteria* (5%) regroupent les *bifidobactéries* (LEGENDRE., 2014).

Les organismes eucaryotes tels que les levures et les champignons peuplent donc aussi notre tractus digestif. Les plus communes sont les levures issues des espèces *Candida* et *Saccharomyces* détectées par des techniques de culture et de microscopie. Néanmoins la diversité de ces organismes est encore très sous-estimée. Les archées sont présentes chez 4% des individus. En effet, l'analyse de leur ADNr 16S a permis d'identifier au sein de nos fèces la présence de *Méthanobrevi bacterismithii* et *Méthanobrevi bacterstadtmanae*. Enfin, les virus de notre tractus digestifs sont pour l'essentiel des phages (ADN) et des virus végétaux (ARN) (LEGENDRE., 2014).

Le microbiote intestinal se trouve dans le côlon sous deux états, l'état planctonique où les populations bactériennes évoluent de façon libre et isolée dans l'environnement colique et un état sessile où les bactéries sont fixées à des particules alimentaires ou au mucus intestinal formant alors un biofilm. Le mucus constitue une barrière physique face aux organismes potentiellement pathogènes présents dans la lumière intestinale. Le mucus possède en outre la capacité d'inhiber l'adhésion des agents pathogènes aux cellules épithéliales. Cette propriété repose en partie sur les mucines (principaux constituants du mucus) produites par les cellules épithéliales. Le mucus constitue aussi un micro-environnement pour la microflore autochtone car des gradients de nutriments, d'oxygène et de pH se forment à travers la structure et l'état métabolique des colonies bactériennes dépend alors grandement de leur localisation dans le biofilm. Certains genres bactériens sont plus adaptés à l'état sessile que planctonique. Les microorganismes les plus souvent détectés dans le tissu muqueux sont les *Bacteroides* et les *fusobactéries*. D'autres bactéries comme *Bifidobacterium spp.*, *Spirochaetes spp.*, *Helicobacter spp.*, *E. coli* et des coques Gram positif sont aussi capables de croître dans le mucus intestinal (07).

3.2. La colonisation du microbiote

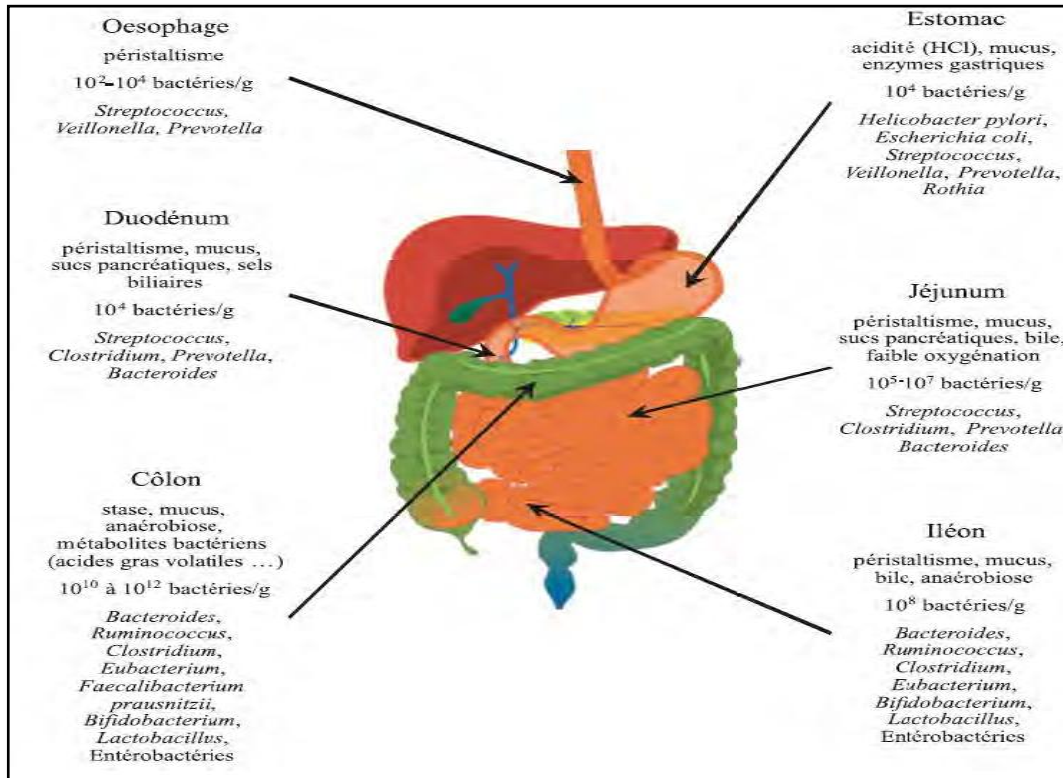


Figure 19: Colonisation microbienne dans le tube digestif (ROFES., 2014).

- Dans la bouche et l'œsophage on retrouve de nombreux germes et en grande quantité. On considère cette flore comme transitoire issue des aliments ingérés même si dans sa partie distale (ROFES., 2014).
- Dans l'estomac, on retrouve une flore très pauvre du fait de son acidité ; principalement des streptocoques (ROFES., 2014).
- Dans l'intestin grêle, la flore est également pauvre en raison du péristaltisme et de l'abondance des sécrétions. Les germes présents sont essentiellement des streptocoques, des staphylocoques et des lactobacilles (ROFES., 2014).
- Dans le gros intestin, on retrouve des bactéries type aérobie : *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*. Et des bactéries type anaérobies : *Fusobacterium*, *Clostridia* et des streptocoques de type anaérobie (ROFES., 2014).
- Dans le colon, on retrouve une prédominance des bactéries de type anaérobie car en progressant dans le tractus digestif, la quantité d'oxygène présente diminue. On peut retrouver des bactéries de type *bactéroïdes*, *bifidobactéries* et *clostridium*. Il y a aussi des entérobactéries, des entérocoques et des staphylocoques. La flore colique est la plus abondante, elle représente 99% des bactéries de notre organisme (ROFES., 2014).

3.3. La diversité microbienne intestinale (les facteurs de la colonisation)

La composition du microbiote intestinal est influencée par divers facteurs liés à l'hôte (terrain génétique, âge, état de santé), à la composition du régime alimentaire et aux circonstances environnementales (contamination par les pathogènes, antibiothérapies, chimiothérapie, climat, stress...). Le déroulement de la colonisation du tractus intestinal présente deux périodes critiques : la période comprise entre la naissance et la diversification du régime alimentaire et la période autour de cette diversification. En effet, le mode d'accouchement (voie basse *vs* césarienne), le mode d'alimentation du nouveau-né (allaitement *vs* formule infantile) l'environnement durant l'accouchement, les traitements antibiotiques et les conditions d'hygiène sont également des facteurs qui agissent sur la variabilité de la colonisation du microbiote intestinal (MORIN., 2012).

3.3.1. Facteur de l'âge

Le genre *Bacteroides* augmente avec l'âge et sa diversité se réduit fortement chez la personne âgée. Cette élévation est responsable d'une chute du nombre et de la diversité des espèces du genre *Bifidobacterium* dont *Bifidobacterium adolencensis*, *Bifidobacterium angulatum* et *Bifidobacterium longum* à ces âges. Par ailleurs, les populations du genre *Eubacterium* augmentent au fil des années. *Eubacterium* a été mis en cause dans l'apparition de l'arthrite du sujet âgé. L'émergence de souches à *Clostridium* au cours du temps et leurs diversifications est également observée. De nombreuses espèces ont été isolées des fèces des personnes âgées dont des pathogènes (*Clostridium difficile*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium malenominatum*) (ROFES., 2014).

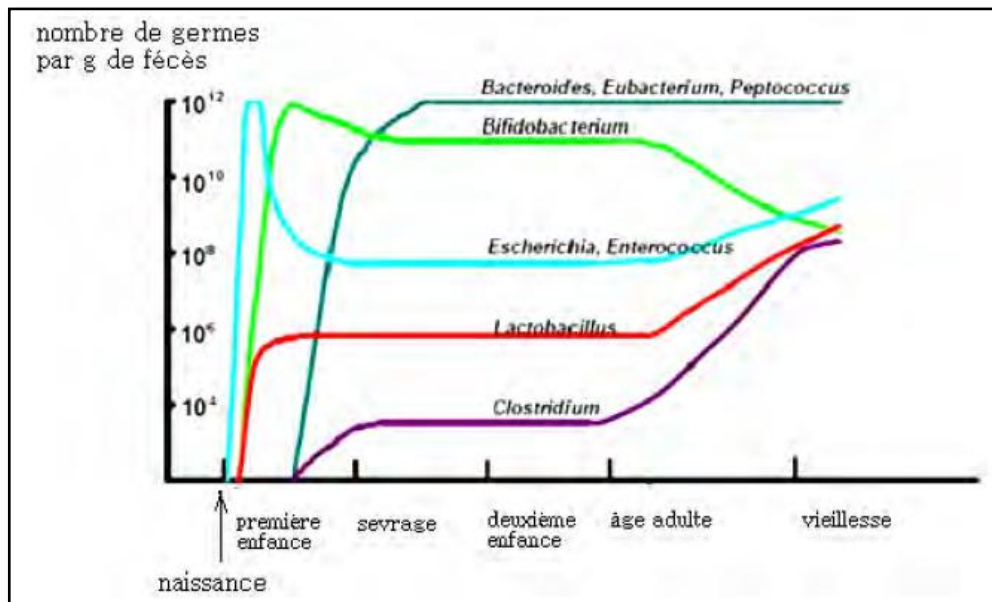


Figure 20 : Diversité du microbiote intestinale selon l'âge (ROFES., 2014).

3.3.2. Facteur de traitement médicamenteux

L'antibiothérapie est le principal facteur de risque associé à l'altération du microbiote intestinal. Le manque de spécificité attribué à certains antibiotiques peut être responsable de divers désordres notamment au niveau des différents microbiotes d'un organisme. Une étude a observé que les traitements à base d'antibiotiques réduisent la diversité du microbiote fécal des nouveau-nés et retardent la colonisation par des espèces, considérées comme ayant des effets bénéfiques, telles que les lactobacilles et les bifidobactéries. De plus, ces traitements durant les premiers mois de vie favorisent la colonisation par des pathogènes opportunistes résistant aux antibiotiques (MORIN., 2012).

3.3.3. Facteur de la digestion des aliments

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 nourris au lait artificiel. De nombreux travaux ont recherché les composants du lait responsables de cette colonisation dominante du genre *Bifidobacterium*, mais ce n'est que tardivement que l'on s'est intéressé aux oligosaccharides (3ème constituants quantitativement du lait maternel). En

raison de leur structure, ils ne sont pas hydrolysés et donc non assimilés et peuvent jouer leurs rôles des facteurs bifidogènes (MORIN., 2012).

Enfin et étrangement, *Clostridium difficile* colonise plus fréquemment et en plus grand nombre les enfants nourris par du lait maternel, mais ce portage dans la petite enfance reste dans la majorité des cas asymptomatique (MORIN., 2012).

Tableau 08 : Bactéries de régimes alimentaires (LEGENDRE., 2014).

REGIME	BACTRIES ALTEREES
Riche en graisse	<i>Bifidobacteria</i>
Riche en graisse et sucre	<i>Clostridium innocuum</i> <i>Catenibacterium mitsuokai</i> <i>Enterococcus spp / Bacteroides</i>
Pauvre en carbohydrates	<i>Bacteroides</i>
Hypocalorique	<i>Clostridium coccoides</i> <i>Lactobacillus spp</i> <i>Bifidobacteria spp</i>
Carbohydrates complexes	<i>Mycobacterium avium</i> <i>Subspecies paratuberculosis</i> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>
Sucre raffinés	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium difficile</i>
Végétarien	<i>Escherichia coli</i>
Riche en oméga 6	<i>Bacteroides / Firmicutes</i> <i>Actinobacteria / Proteobacteria</i>
Graisse saturés (graisse du lait animal)	δ - <i>proteobacteria</i>

3.3.4. Influence 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*. De plus, l'antibiothérapie chez la femme *per partum* (surtout pour la prévention du risque d'infection néonatale par le Streptocoque du groupe B) a montré une augmentation des infections néo natales par des bactéries résistantes à l'antibiotique (BIENVENU., 2012).

3.3.5. Facteurs n'influençant pas la colonisation intestinale

D'autres facteurs ont été étudiés, mais aucune corrélation n'a pu être trouvée avec la colonisation bactérienne dans la rupture des membranes amniotiques arrivant plus de 24 heures avant la délivrance, la saison de l'accouchement, la prise ou non d'antibiothérapie par la mère pendant la grossesse (à l'exception du traitement avant l'accouchement chez les femmes porteuses de *Streptococcus agalactiae*) et la survenue d'une fièvre chez l'enfant. De plus, l'âge et le sexe de l'enfant n'influencent pas le microbiote (BIENVENU., 2012).

4. L'interaction microorganisme tube digestive

On distingue deux types de relations entre: symbiotes et pathobiotes .

4.1. Relations symbiotes

4.1.1. Symbiose

4.1.1.1. Définition

La symbiose est l'association de deux organismes spécifiquement distincts, qui vivent ensemble (LEFEVRE., 2004) et elle est un phénomène largement répandu dans la nature et qui se manifeste par une grande diversité d'association (ANSELME., 2006).

4.1.1.2. Ectosymbiose et endosymbiose

La localisation du symbiote à la surface des tissus de l'hôte, ou entre les cellules de celui-ci définit une ectosymbiose. On trouve cette forme de symbiose dans toutes les associations entre les animaux et les microorganismes du tube digestif, ou bien entre animaux et bactéries de la peau. On peut également qualifier d'ectosymbioses les consortia microbiens. L'ectosymbiose s'oppose à l'endosymbiose, qui décrit une symbiose dans laquelle le symbiote est localisé à l'intérieur des cellules de l'hôte. L'endosymbiose est la conséquence de l'internalisation du symbiote par les cellules de l'hôte, où celui-ci survit, généralement dans une vacuole, et où il peut aussi se diviser (HALARY., 2009).

4.1.1.3. Microbiote symbiose

Dans les relations symbiotiques établies entre les micro-organismes résidents et l'hôte, les bactéries profitent d'un environnement stable (température, pH, nutriments) et les fonctions biologiques du microbiote apparaissent de plus en plus comme essentielles à la santé humaine (DEBRÉ., GALL., 2014).

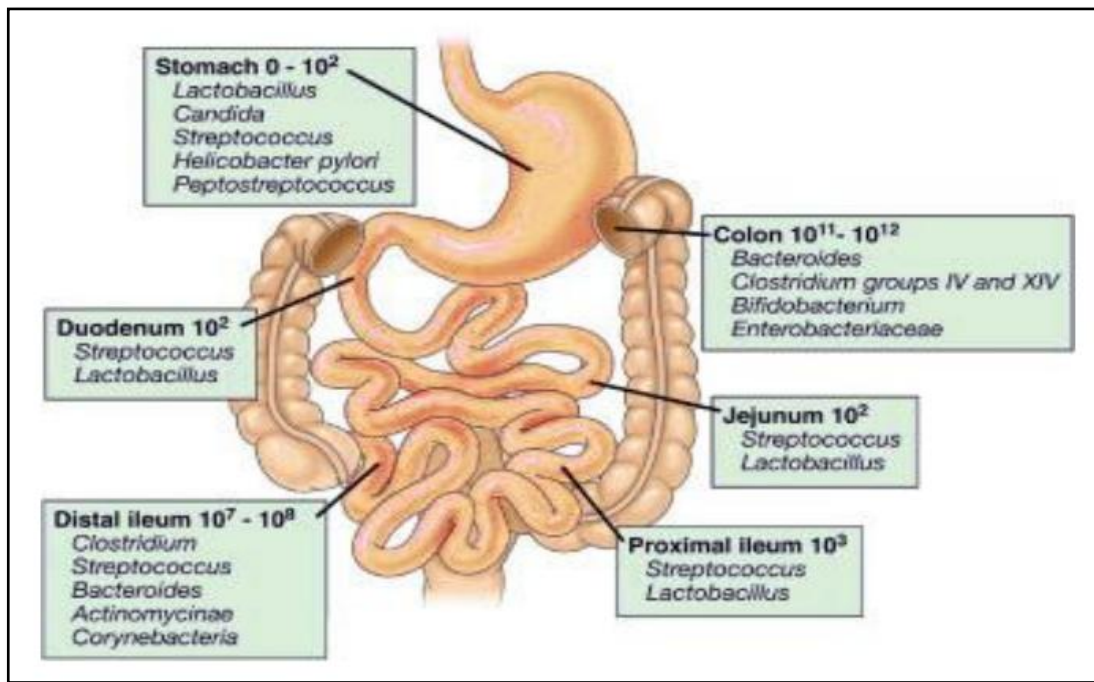


Figure 21 : Microbiote symbiose d'un tube digestif (SAIT-CYR., 2013).

La composition de la flore varie le long du tube digestif en lien avec les variations majeures de la niche environnementale. Ainsi, la production acide de l'estomac est mortelle pour la plupart des microbes et a sélectionné deux types de bactéries Lactobacilles et Streptococcies résistantes à ces bas niveaux de PH et malgré la toxicité des sécrétions pancréatiques et des sels biliaires, le nombre de bactéries augmentent le long du tube digestif.

Le gros intestin est composé d'une communauté bactérienne, principalement anaérobique, complexe et dense ayant établi des liens étroits avec les sels biliaires. En effet, les acides biliaires primaires sécrétés par le foie et stockés dans la vésicule participe au cycle entéro-hépatique. Après avoir subi un déconjugaison grâce aux enzymes produites par les bactéries anaérobiques du gros intestin, ils deviennent des acides biliaires secondaires ayant une activité antimicrobienne concentration-dépendante. Ainsi, la quantité mais aussi la proportion de ces différents acides biliaires est capable d'influencer directement la composition de la flore tout au moins la quantité totale des bactériennes, mais sûrement aussi leur fonctionnalité (DORÉ et *al.*, 2012).

4.1.2. Commensalisme

Type d'association conduisant deux espèces différentes d'organismes à vivre ensemble, sans que l'une nuise à l'autre (CHARACHON., 2007), le commensalisme décrit une relation entre un microorganisme et l'hôte dans laquelle seul le microorganisme (le commensal) tire profit de l'association. Dans le commensalisme l'une des deux espèce se nourrit des déchets de

l'autre. Les bactéries commensales ne peuvent vivre qu'au contact ou à proximité des cellules humaines et animales dont elles sont tributaires (BAUDRY et BREZELLEC., 2006). La flore bactérienne commensale se met en place dès la naissance. En effet, le fœtus est un organisme complètement axénique c'est-à-dire exempt de toute bactérie. La contamination microbienne commence dès les premiers moments de la vie extra-utérine car le bébé est exposé chaque jour à de nombreuses espèces bactériennes (ROFES., 2014).

La flore intestinale commensale d'une part en s'opposant à la colonisation et à la multiplication des bactéries pathogènes et d'autre en produisant des vitamines au niveau du colon pourrait à la limite être considérée comme symbiotique ; néanmoins la différence avec les symbioses "vraies" tient au fait que la dépendance de l'hôte n'est que très partielle (BAUDRY et BREZELLEC., 2006).

4.1.3. mutualisme

Le mutualisme est une association biologique facultative entre deux organismes vivants où un bénéfice réciproque pour les deux parties découle de cette union. De cette association, le symbiote profite de la nourriture et de la protection de son hôte pendant que celui-ci récupère "en retour" une activité biochimique spécifique du symbiote qui est profitable mais non indispensable à son développement. La différence avec une symbiose vraie réside dans la dimension temporelle de l'association : elle est discontinue pour le mutualisme, elle passe à continue et indispensable en symbiose vraie. Lorsque l'association biologique est mutualiste et qu'elle concerne deux bactéries, ce mutualisme de type bactérien est appelé syntrophie. La plupart des exemples de syntrophie concerne des co-cultures d'une eubactérie (*Lactobacillus plantarum* et *Streptococcus faecalis*) et d'une archéobactérie (MASSIAS., 2008).

4.2. Relations pathobiotiques

4.2.1. Parasitisme

4.2.1.1. Définition

Le parasitisme est une association intime entre deux organismes, dans laquelle le parasite vit au dépend de son hôte. Qui lui fournit un biotope et/ou des éléments nutritifs nécessaires à sa survie, cet hôte en pâtissant de façon plus ou moins grave. C'est un mode de vie très répandu sur la terre et la plupart des organismes libres n'échappent pas au fait d'être parasité. Par exemple on a les bactéries qui parasitent l'homme *Yersinia pestis* (peste), *Borrelia* (Lyme), *Rickettsia* (typhus) (DURIEUX., 2007).

4.2.1.2. Caractères fondamentaux du parasitisme

Il y a certaines caractéristiques essentielles qui devraient être disponibles dans l'hôte sont : Association, hétérosécifique (entre 2 espèces différentes), obligatoire, hôte sert de milieu au parasite et Dépendance spatiale et énergétique du parasite vis à vis de l'hôte est totale ou partielle (Bastien., 2011).

4.2.2. Opportunisme

Le terme d'opportunisme est principalement employé en microbiologie et entomologie pour désigner des micro-organismes ou insectes profitant d'une situation ponctuelle pour se multiplier (MASSIAS., 2008). Les bactéries opportunistes ne causent habituellement pas de maladie, mais qui peuvent devenir pathogènes (CHANOINE., 2013) lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies (CHARACHON., 2013) (rupture de la barrière cutanéomuqueuse ou altération du système immunitaire) (CHANOINE., 2013).

Chez l'homme, les entérobactéries, notamment *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.* et *Serratia marcescens subsp. marcescens*, sont responsables d'environ 50 % des infections nosocomiales et certaines espèces sont responsables de diarrhées et/ou d'infections opportunistes (infections urinaires, infections respiratoires, surinfections des plaies, septicémies, méningites) (HABI S., 2009).

Ces bactéries sont souvent des bactéries commensales (ex : entérocoque, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*), parfois des bactéries saprophytes de l'environnement (ex: *Pseudomonas aeruginosa*) (CHARACHON., 2007).

4.2.3. Pouvoir pathogène des bactéries

Le pouvoir pathogène ou pathogénicité d'une bactérie est la possibilité qu'elle a de provoquer une maladie; la maladie étant une perturbation physiologique plus ou moins grave. Ce pouvoir dépend notamment de la production de toxine, du pouvoir de pénétration, d'adhésion, de multiplication et de lésion dans l'organisme (BAUDRY et BREZELLE., 2006).

Le pouvoir pathogène des bactéries est déterminé par 3 éléments principaux :

- 1- Capacité à proliférer dans l'organisme: C'est leur pouvoir invasif ou pouvoir de multiplication .
- 2- Capacité à sécréter de toxines: C'est leur pouvoir toxique.
- 3- Résistances opposées par l'organisme (on parle aussi de terrain). (LEYRAL et VIERLING., 2007).

On peut schématiser ces données sous forme d'une équation:

$$\text{Pouvoir pathogène} = (\text{pouvoir invasif} + \text{pouvoir toxique}) / \text{résistances de l'organisme}$$

(BAUDRY., BREZELLE., 2006).

Il y a 4 cas de pouvoir pathogène:

➤ **1^{er} cas**

Bactérie dotées d'un pouvoir invasif important et d'un pouvoir toxique faible par exemples *Brucella*, bacilles tuberculeux, *Salmpnella*, les souches les plus virulentes de *Staphylococcus aureus*.

➤ **2^{eme} cas**

Bactérie peu invasives, à pouvoir toxique élevé par exemples *Corynebacterium diphtheriae* (diphthérie), *Clostridium tetani* (tétanos), *Clostridium botulinum* (botulisme).

➤ **3^{eme} cas**

Bactéries dotées à la fois d'un pouvoir invasif et d'un pouvoir toxique fort par exemples les *Clostridium* toxigènes agents de myonécroses, *Salmonella* Typhi.

➤ **4^{eme} cas**

Bactéries peu invasives et peu ou pas toxiques, elles ne peuvent engendrer d'infection qu'à l'occasion d'un affaiblissement des défenses de l'organisme. Elles sont dites opportunistes, peuplent nos muqueuses et notre environnement. Elles sont donc commensales sur terrain normal, pathogènes sur terrain affaibli. Citons les *Pseudomonas*, les entérobactéries, les souches peu invasives de *staphylocoques*, *Acinetobacter*... En fait, la plupart des bactéries commensales peuvent proliférer sur terrain affaibli. Les infections à germes opportunistes sont redoutées en milieu hospitalier: on parle, dans ce cas, d'infections nosocomiales (LEYRAL et VIERLING., 2007).

5. Les rôles du microbiote

5.1. Les avantages

Les bactéries du microbiote sont impliquées dans diverses fonctions bénéfiques à l'hôte, comme la prévention des infections causées par les pathogènes, la digestion et la mise 65 à disposition de nutriments ainsi que la maturation du système immunitaire associé aux muqueuses. Ce microbiote impliqué dans des fonctions nutritive, métabolique, protectrice et immunologique agit sur la physiologie intestinale mais aussi sur la physiologie systémique de l'hôte . Les fonctions métabolique et protectrice seront présentées de façon succincte et la fonction immunologique sera décrite de façon plus détaillée (MORIN., 2012).

5.1.1. Rôle métabolique et nutritionnelle

L'activité métabolique la plus intense se retrouve au niveau du colon qui contient le plus grand nombre de bactéries. Le microbiote intestinal participe au métabolisme des sucres, des lipides et des protéines. De plus, il est impliqué dans le maintien de l'homéostasie des gaz au niveau de l'intestin. Les principaux métabolites fournis par le métabolisme bactérien (butyrate, acétate et propionate) sont ensuite pris en charge par les cellules de l'hôte. Ces acides gras à chaînes courtes jouent un rôle important dans la physiologie de l'intestin, en contrôlant la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales au niveau du colon, notamment le butyrate qui est consommé en grande partie par les colonocytes. Ce microbiote apporte également des acides aminés indispensables à l'hôte et des vitamines comme la vitamine K et des vitamines du type B (folâtre, biotine, riboflavine...). Les bactéries de ce microbiote participent également à la détoxification de l'organisme et au métabolisme des xénobiotiques (MORIN., 2012).

5.1.2. Rôle dans l'immunité (Immunomodulation)

Certaines bactéries commensales sont connues pour stimuler le système immunitaire intestinal. *Bifidobacter iuminfantiset Faecalibacter iumprausnitzii* ont montré une capacité à induire la production de lymphocytes Treg Foxp³⁺ et d'interleukine 10 (IL10) dans l'intestin . Mais, la bactérie la plus étudiée est sans conteste *Bacteroides fragilis*. Via le polysaccharide A (PSA) de cette bactérie, la souris monocolonisée par *Bacteroides fragilis* induit une expansion des lymphocytes Th1, une production de cytokines et un rééquilibrage la balance Th1 et Th2 qui était altérée chez la souris axénique. Cependant, *Bacteroides fragilis* colonise seulement 30-70% des individus ou des souris, ce qui montre que cette bactérie n'est pas nécessaire et que d'autres germes symbiotiques sont capables d'induire cet état d'équilibre.

En revanche, la colonisation de souris axéniques par *B. fragilis* augmente l'expression de Foxp³ des cellules T régulatrices et augmente la sécrétion d'IL10 au niveau du colon, cette élévation de lymphocytes T régulateurs est entièrement dépendant du PSA. De même, l'administration de PSA, induisant l'expression de T régulateurs Foxp³⁺, est capable de soulager cliniquement un modèle expérimental d'inflammation du colon après le début des symptômes, indiquant une utilisation thérapeutique potentielle (BIENVENU., 2012).

5.1.3. Rôle protectrice

Les bactéries du microbiote intestinal s'opposent à la colonisation du tractus gastrointestinal par des bactéries de l'environnement externe pouvant être potentiellement pathogènes. De plus, elles permettent également de contrôler le développement excessif de

bactéries pathogènes faiblement représentées au sein du microbiote intestinal. Cette fonction protectrice des bactéries commensales du microbiote intestinal est essentiellement due à la compétition pour les nutriments mais aussi à l'exclusion compétitive pour l'occupation des sites d'adhérence épithéliaux . La protection de l'intégrité de l'hôte comprend également la production de composés antimicrobiens par les bactéries du microbiote intestinal comme les bactériocines capables de détruire des bactéries pathogènes (MORIN., 2012).

5.2. Les inconvénients

Le principal inconvénient est la fragilité de l'équilibre du microbiote intestinal. S'il y a un déséquilibre du microbiote intestinal, appelé dysbiose, cette barrière se rompt et favorise la prolifération soit d'une bactérie étrangère à la communauté soit d'une des bactéries constituante de la flore. Dans ce dernier cas, les bactéries peuvent devenir pathogènes alors qu'elles ne donnent pas habituellement de maladie, ce sont des bactéries opportunistes (ROFES., 2014).

Lies au terrain:

- trouble du métabolisme type diabète ou dénutrition.
- maladies chroniques.
- altérations anatomiques ou fonctionnelles qui peuvent entraîner stases ou une diminution de la motricité.

Exogènes :

- changement d'alimentation, d'environnement.
- Stress.
- intervention chirurgicale.
- Antibiothérapie .
- Médicaments divers (ROFES., 2014).

Chapitre IV

Les infections digestives microbiennes

1. Généralité

Le déséquilibre du microbiote ou dysbiose est de façon récente, impliqué dans le déterminisme de nombreux états pathologiques: obésité, syndrome métabolique, maladies inflammatoires de l'intestin, maladies auto-immunes, cancer colo-rectal, cancer hépatique, mais aussi dépression, troubles du spectre autistique... Cette liste s'allonge régulièrement sans qu'il soit toujours réellement démontré que la dysbiose constatée est effectivement la cause et non simplement la conséquence des troubles observés (DEBRÉ., GALL., 2014).

2. Les Infection

2.1. Définition

La présence d'une infection signifie qu'il y a une rupture de l'équilibre entre l'hôte par un agent infectieux (micro-organisme) (CHRISTIANE., DOMINIQUE., 2006).

2.2. Les facteurs des infections intestinales

Les infections intestinal provoqués par plusieurs facteurs comme:

- 1) La méconnaissance des règles de l'hygiène corporelle favorise la transmission d'agents entéropathogènes par contact personnel.
- 2) L'insuffisance des installations sanitaires ne permet pas d'éviter la contamination du milieu par les excréta humains.
- 3) Les ressources économiques sont trop faibles pour assurer une alimentation satisfaisante.
- 4) Les enfants ne sont pas suffisamment protégés contre l'infection. Les services médicaux sont insuffisants ou ne sont pas convenablement utilisés (OLARTE., 2013).

2.3. Types d'infections

Ces infections sont divisées en 3 groupes qui sont basés sur la durée de l'infection. On explique chaque type ci-dessous:

2.3.1. Infections aiguës

Qui ne durent pas longtemps et qui peuvent être très sévères. Ces infections causent des symptômes comme la fatigue, des maux aux muscles, des éternuements et la personne toussera (08).

2.3.2. infections chroniques

Environ 85% des personnes infectées deviennent chroniquement infectés avec des signes sérieux, comme des dommages au foie, environ 20 ans après que l'infection est commencée (08).

2.3.3. Infections latentes

Sont uniques parce qu'elles peuvent arriver après que l'infection semble être partie. Ils peuvent devenir inactifs à actifs pendant des mois ou des années. Dans un état actif, les microbes peuvent infectés d'autres personnes, mais une fois qu'ils deviennent inactifs il se cachent à l'intérieur de l'organisme sans causer d'effet (08).

2.4. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Le terme de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est une appellation générale désignant un ensemble de lésions inflammatoires chroniques, d'étiologie inconnue, atteignant le tractus digestif (09).

2.4.1. Maladies du crohn

La maladie de Crohn est une pathologie de l'adulte jeune débutant généralement entre 20 et 30 ans. Il existe un second pic de fréquence entre 50 et 80 ans. Les deux sexes sont également atteints (ANONYME.,2009).

2.4.1.1. Les symptômes

Les signes généraux sont discrets : amaigrissement, fébricule, retard staturo-pondéral chez l'enfant. Les lésions gastroduodénales sont beaucoup plus rares, elles se traduisent par des érosions ou des ulcérations. La cavité buccale et l'œsophage peuvent également être le siège d'ulcérations de la muqueuse (LEGENDRE J., 2014).

2.4.1.2. Complication

Les complications aiguës sont nombreuses mais peu fréquentes et certaines peuvent mettre en jeu le pronostic vital des malades. Il s'agit notamment de la perforation. Elle survient le plus souvent dans les formes graves ou lors de la première poussée inflammatoire. La colectasie est une dilatation colique due à la perte des capacités de contraction du colon. Les complications chroniques résultent le plus souvent de l'évolution des lésions pariétales. En effet, les fissures, les ulcérations, les abcès, les fistules et les sténoses (LEGENDRE J., 2014).

2.4.2. Rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique du côlon, atteignant constamment le rectum et s'étendant de manière continue plus ou moins haut vers le cæcum, respectant le grêle (ANONYME.,2009).

2.4.2.1.Les colites infectieuses

Ce sont les causes les plus fréquentes d'iléo-colite aiguë :

- Salmonelle, shigelle, campylo-bacter jejuni, yersinia enterocolitica, Escherichia coli, amibes pathogènes.
- Cytomégalo-virus chez le sujet immunodéprimé.
- Clostridium difficile et klebsielle oxytoca chez les patients traités par antibiotiques (SCHAECHTER.,1993).

2.4.2.2.Les colites non- infectieuses

- Les colites aux AINS de diagnostic souvent difficile.
- Les colites ischémiques chez les sujets âgés aux antécédents cardio-vasculaires.
- Les colites radiques (antécédents de radiothérapie abdomino-pelvienne) (SCHAECHTER., 1993).

2.4.2.3.Les maladies associées aux ATB

La diarrhée associée aux ATB est définie par une diarrhée inexpliquée apparaissant en association à un traitement antibiotique . On distingue un peu artificiellement trois situations cliniques :

- Les diarrhées simples: situation la plus fréquente, dont les mécanismes sont multiples.
- Les colites hémorragiques par une souche toxigène de *klebsiella oxytoca*.
- Les colites pseudomembraneuse, liées à l'émergence, rendue possible par la rupture de l'effet de barrière d'une souche toxigène de *colustriduum difficile*. Ainsi, la prise d'un ATB quelle que soit sa famille, peut avoir deux type de conséquences :
 - Une modification de la composition de la flore, responsable de la et perte de l'effet de barrière.
 - Une modification du métabolisme bactérien, à l'origine d'une diminution des activités hydrolytiques et fermentation de la flore colique responsable d'une diarrhée métabolique (JEAN., 2004).

2.4.3. Les ulcères intestinaux

L'ulcère est une discontinuité de la muqueuse gastrique ou intestinale est une importante cause de vomissement, mais peut conduire à d'autres symptômes tels que douleur abdominale, dépression, anorexie, hématurie, méléna, œdèmes (par hypoprotéïnémie due aux pertes alimentaires), anémie et/ou septicémie (par perforation) (FOLLIOTE C et *al.*,2003).

2.4.4. Infection alimentaires

2.4.4.1.Toxi-infections alimentaires (TIA)

Elles sont dues à des germes pathogènes ou à des toxines libérées par des germes présents dans l'aliment ou aux deux. L'aliment peut alors jouer un rôle passif de simple véhicule pour le germe, ou un rôle actif en permettant la multiplication des germes ou la production de toxines par eux. Le mécanisme d'action des germes permet de classer les toxi-infections alimentaires en deux types:

- TIA à symptomatologie digestive (Salmonelles, staphylocoques...).
- TIA à symptomatologie nerveuse engendrée par le *clostridium botulinum* (FOLLIOTE C et *al.*,2003).

2.4.4.2.Les aliments contaminés

Les aliments les plus à risque de transmettre une infection intestinale sont:

- Les coquillages crus (virus, vibrios, salmonelles).
- Les aliments à base d'œufs crus (*Salmonella enteritidis*).
- Les produits laitiers au lait cru (salmonelles).
- La viande de bœuf insuffisamment cuite (rouge ou rosée à cœur, salmonelles, *E. coli* entéro-hémorragiques et *Taenia saginata*) (JEAN., 2012).

Les principales maladies bactériennes du tube digestif Pratiquement, c'est la reconnaissance d'un dysfonctionnement intestinal, ou d'une atteinte d'autres organes, ou de l'organisme dans son ensemble qui exprime la réaction de l'hôte à la présence d'une bactérie qui sera considérée comme pathogène (JEAN., 2012).

2.4.4.3.Toxines algales dans les aliments

Les phycotoxines marines présentes dans les coquillages ou les poissons entrant dans l'alimentation humaine sont prises en compte par la réglementation sanitaire en raison et en fonction de leur toxicité aiguë. Quelques phycotoxines comme l'acide okadaïque, un promoteur tumoral, pourraient de plus être responsables d'intoxications chroniques mais cet aspect n'est

pas encore considéré dans la réglementation actuelle compte tenu de l'insuffisance de données toxicologiques (JEAN., PATRICK., 1998).

3. Immunité

Le système immunitaire associé à l'intestin constitue une protection extrêmement efficace contre les infections de la muqueuse intestinale. Il est relié par l'intermédiaire des voies lymphatiques et sanguines avec les autres muqueuses de l'organisme telles que celles, par exemple, des voies respiratoires ou du tractus urogénital. Ce système de communication permet de garantir que des anticorps identiques dirigés contre un agent pathogène potentiel puissent être produits partout et simultanément (MEIER., 2014).

La muqueuse intestinale représente une des plus grandes surfaces d'échange de l'organisme, exposée et en interaction avec le milieu extérieur et également un rôle de barrière, qui prévient la pénétration dans l'organisme des microorganismes, des virus, des antigènes et des toxines, contenus en grande quantité dans la lumière intestinale (OLIVIER., 2011).

La barrière intestinale est une barrière de défense organisée en quatre unités fonctionnelles :

1. la barrière mécanique
2. la barrière écologique
3. la barrière épithéliale
4. la barrière immunologique

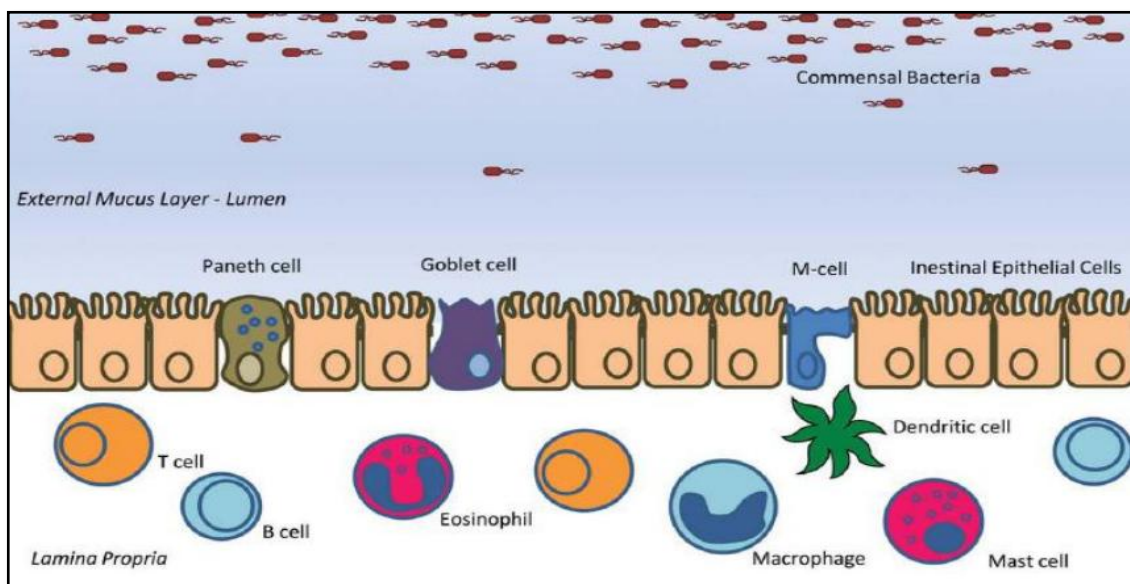


Figure 22 : Eléments composants de la barrière intestinale (OLIVIER., 2011).

3.1. La barrière mécanique

Les mouvements péristaltiques intestinaux constituent une barrière très efficace pour diminuer la pénétration des bactéries intestinales dans l'organisme. Ces mouvements de propulsion préviennent la prolifération des bactéries dans l'intestin de même que leur translocation à travers la muqueuse intestinale (OLIVIER., 2011).

3.2. La barrière écologique

Le nombre de souches différentes au sein de la microflore intestinale empêche d'une part la colonisation par des germes indésirables parvenus dans l'intestin avec les aliments ou l'eau et qui seraient susceptibles de s'y installer et de provoquer des maladies. Cet effet est rendu possible par la grande variété des bactéries intestinales et une concurrence contre laquelle les germes étrangers ne peuvent normalement guère lutter (OLIVIER., 2011). Autre avantage, de nombreuses bactéries intestinales produisent des substances à effet antibiotique (qu'on appelle des bactériocines) qui sont à même de tuer les envahisseurs bactériens, ou tout au moins d'inhiber leur croissance. Bactérie intestinale jeu rôle de partenaire à vie pour l'entraînement et la communication avec le système immunitaire associé à l'intestin. Cet échange permanent d'informations apprend aux cellules immunocompétentes à distinguer les intrus indésirables des bactéries utiles, si bien que les germes étrangers peuvent être rapidement éliminés, alors que les bactéries endogènes bénéficient d'une tolérance immunologique. Il est ainsi possible d'éviter les réactions immunologiques excessives qui pourraient dépasser les capacités de réaction de l'organisme (MEIER., 2014).

3.3. La barrière épithéliale

Est couche de cellules couvrant les surfaces externe et interne du corps humain en rapport avec le milieu extérieur (CHARACHON., 2007), barrière physique et chimique contre les infections. Elle protège les interfaces entre l'organisme et le milieu extérieur et se localise sur la peau, les muqueuses des tractus digestif, respiratoire et urogénital. Elle interfère physiquement avec l'entrée des microbes par de mécanismes d'acidification ou par la production de molécules antimicrobiennes (ATINDEHOU., 2012).

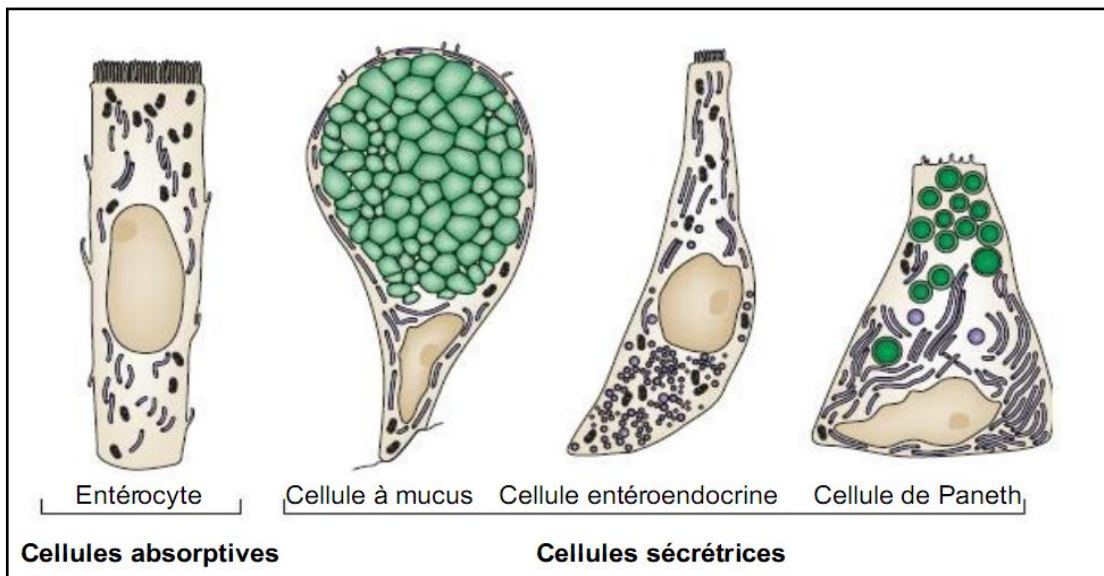


Figure 23 : Cellules épithéliales différenciées de l'intestin grêle (OLIVIER., 2011).

Les cellules immunitaires intestinales se répartissent entre les sites inducteur, représentés par les plaques de Peyer, les ganglions mésentériques, les follicules lymphoïdes isolés, et entre les sites effecteurs, représentés par l'épithélium intestinal et la lamina proprio (POLIGNE J., 2011).

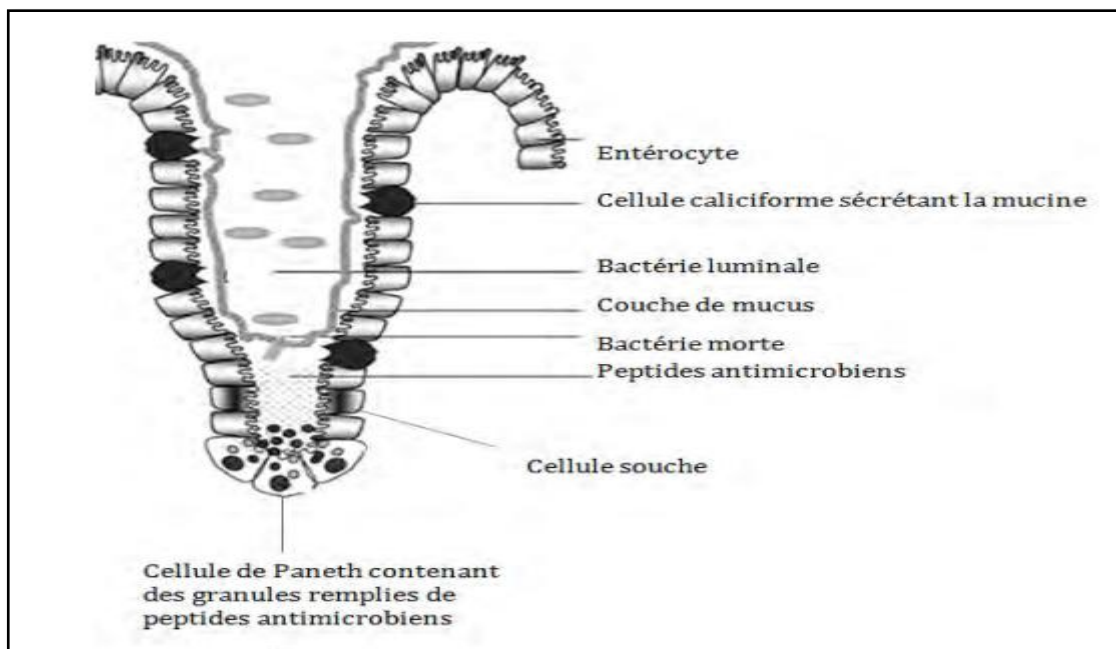


Figure 24: Organisation de l'épithélium intestinal (POLIGNE., 2011).

3.4. La barrière immunologique (système immunitaire intestinal)

3.4.1. Réponses protectrices

Il s'agit d'un mécanisme de défense spécifique, qui consiste en la production d'anticorps sécrétoires et l'activation du système immunitaire associé à la muqueuse. Les organes lymphoïdes sont des tissus organisés où ont lieu la différenciation des cellules et l'initiation de la réponse immune. Pour produire des réponses immunitaires efficaces contre des microorganismes entériques potentiellement dangereux ou maintenir sa tolérance vis-à-vis des bactéries commensales ou des protéines alimentaires, le tractus intestinal possède un réseau lymphoïde complexe, responsable du transport des antigènes et de leur présentation aux cellules T dans le tissu intestinal. Il s'agit du tissu lymphoïde associé à la muqueuse digestive ou GALT (OLIVIER., 2011).

Le GALT peut être divisé en sites inducteurs et effecteurs diffus, incluant la lamina propria et les lymphocytes intra-épithéliaux (IEL), et des structures plus organisées comme les ganglions lymphatiques mésentériques (MLN), les plaques de Peyer, les follicules lymphoïdes isolés et les plaques des cryptes. Le GALT est le plus grand organe de l'immunité, et contient à lui seul plus de 80% des cellules immunitaires de l'organisme. Il renferme la plus grande quantité de lymphocytes du corps humain, et est également composé de mastocytes (2-5%) et de macrophages représentant 10 à 15% des cellules du GALT. De par leur position stratégique, à proximité des cellules épithéliales, l'ensemble de ces cellules immunitaires forme une barrière efficace qui s'oppose au passage ou à la diffusion des bactéries et toxines de la lumière intestinale vers l'organisme (OLIVIER., 2011).

3.4.2. Réponses suppressives

Parallèlement à cette fonction protectrice, le SII doit empêcher l'induction de réponses immunes, envers les composants des aliments notamment, par l'élaboration de réponses suppressives. L'une de ces réponses est la tolérance orale, qui joue un rôle clé dans l'homéostasie intestinale. Elle se définit par le fait que l'ingestion répétée d'une protéine conduit à la suppression des réponses immunes cellulaires et humorales spécifiques de la protéine ingérée, au niveau intestinal et périphérique, en cas de réexposition à celle-ci (PIQUEPAILLE., 2014).

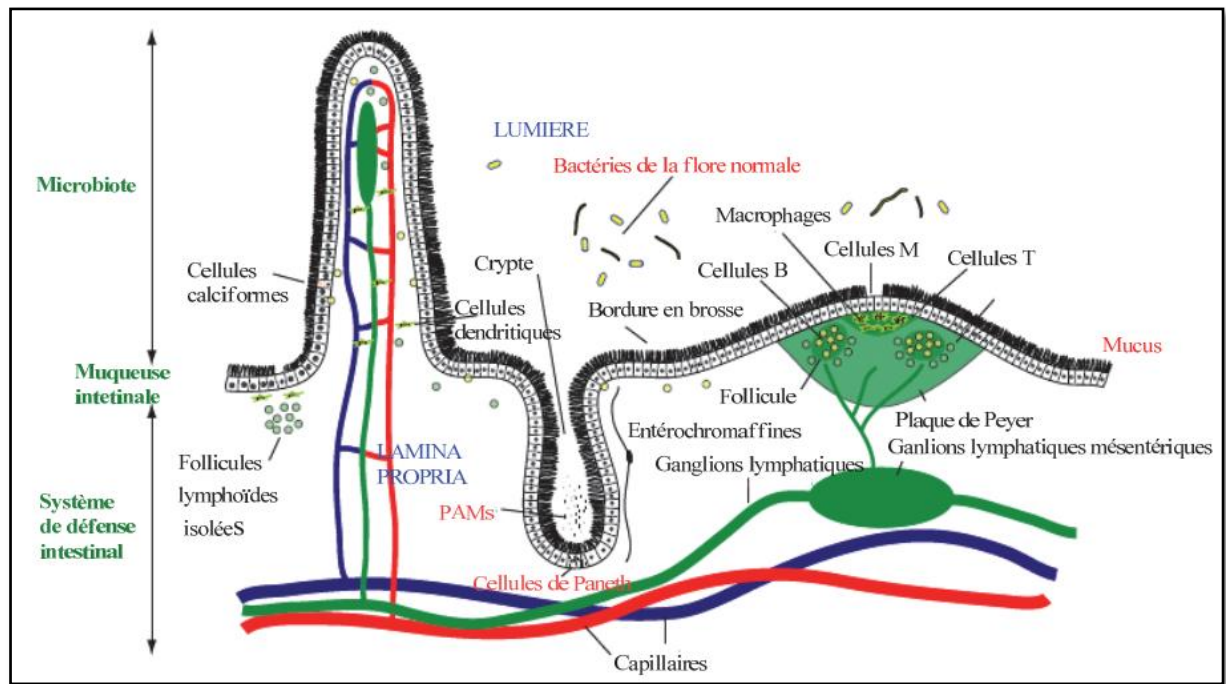


Figure 25: Système immunologique intestinal au niveau de l'intestin grêle et du côlon (ATINDEHOU., 2012).

4. Traitements des infections intestinales

4.1. Les antibiotiques

L'utilisation des antibiotiques a bien entendu des effets sur la flore intestinale et éventuellement des conséquences métaboliques. S'il est recommandé d'éviter la prise d'antibiotiques pendant la première année de vie pour ne pas perturber la constitution d'un microbiote normal, à l'inverse le traitement calorique de certains états de dénutrition infantile type kwashiorkor nécessite d'être associé à des antibiotiques pour aider à la reconstitution d'un microbiote fonctionnel (DEBRÉ et GALL., 2014).

4.2. Les immunosuppresseurs

Le méthotrexate, l'azathioprine et son produit métabolique la 6-mercaptopurine sont des agents de la classe des anti-métabolites, utilisés essentiellement dans le traitement de certains cancers et dans les maladies auto-immunes. Ils ne sont efficaces qu'après plusieurs semaines de traitement. Leur activité immunosuppressive réduit la prolifération lymphocytaire par l'interférence avec la synthèse des acides nucléiques purinergiques. Ces composés nécessitent une surveillance régulière car ils sont toxiques et favorisent les infections opportunistes et les lymphomes (OLIVIER., 2011).

4.3. Les prébiotiques

Les prébiotiques sont des fibres alimentaires non digestibles (p.ex. inuline, galacto- ou fructo- oligosaccharides), qui parviennent inchangées jusqu'au gros intestin. La dégradation de ces substances de ballast par la flore intestinale stimule la croissance et l'activité des micro-organismes (MEIER., 2014).

L'utilisation des prébiotiques a surtout été étudiée dans leurs présumés rôles bénéfiques sur l'obésité et les syndromes métaboliques. En effet, les substances nutritives possédant des propriétés prébiotiques permettent, en altérant le microbiote intestinal, de stimuler la fonction endocrine de l'intestin par augmentation de la production cellulaire de GLP-1 et GLP-2 (l'augmentation de la GLP-1 induit une diminution de la consommation alimentaire, de la masse grasseuse, de la glycémie et de la résistance à l'insuline), et de moduler l'activation du système endocannabinoïde au niveau de l'intestin et des tissus adipeux. Tous ces mécanismes contribuent à diminuer la perméabilité intestinale en améliorant la distribution des protéines de jonctions telles que la ZO-1 (zonula occludens 1) et l'occludine, et de plus, à diminuer l'endotoxémie et donc l'inflammation (BIENVENU., 2011).

4.4. Les probiotiques

Les probiotiques (du grec «pour la vie») sont définis par l'OMS et la FAO (Nations Unies) comme des «micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantités adéquates, comme partie d'un aliment, exercent une action bénéfique sur la santé de l'hôte» (BENOIT., 2014). Les potentiels mécanismes d'action des probiotiques incluent l'immunomodulation, un effet direct sur les bactéries commensales et pathogènes en inhibant le risque d'infection et en restaurant l'homéostasie et la modification de toxines pathogènes et des produits de l'hôte (BIENVENU., 2011).

4.5. Les corticostéroïdes

Le traitement des MICI utilise les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoïdes naturels (cortisone, hydrocortisone ou cortisol) et des glucocorticoïdes de synthèse. Ce sont des anti-inflammatoires stéroïdiens qui agissent sur la synthèse des médiateurs de l'inflammation (leucotriènes, histamine et prostaglandines) par l'intermédiaire d'une inhibition de la production de l'acide arachidonique. Quelque soit le mode d'administration, l'efficacité est le plus souvent rapide et marquée par l'amélioration de l'état général et de l'appétit ainsi que par la régression des douleurs. Cependant, leur administration entraîne de nombreux effets secondaires comme la fièvre, l'hépatite, la pancréatite aiguë, et très rarement le développement de lymphome cérébral (OLIVIER., 2011).

Conclusion

générale

Conclusion générale

Notre corps y compris le système digestif est colonisé par de nombreuses bactéries de différentes familles, certaines d'entre elles constituent des microorganismes pathogènes qui modifient l'équilibre de l'écosystème digestif en produisant des toxines.

L'ingestion ou l'inhalation de ces toxines peut provoquer des maladies connues sous le nom d'intoxication avec des manifestations à long terme, allant des troubles légers (anorexie, perte de poids) à une issue fatale.

Dans ce travail, on essayés de mettre l'accent sur un sujet très important ; c'est le rôle des microorganismes dans le tube digestif. Ainsi, l'influence des ses toxines sur le bon fonctionnement de ces organes.

La diversité du monde microbien lui permet de coloniser plusieurs habitats dont le tube digestif humain qui présente un biotope adéquat pour la croissance de ces microorganismes.

Durant cette étude, nous avons définies et classer les toxines d'origine microbienne, leur effet sur la santé humain et sur les interactions « hôte-microorganisme ». L'ensemble des techniques et de traitement utilisés lors de l'infection digestif, ainsi, leur cible d'action, ont été expliqué au cours de notre travail.

Cette étude n'a pas donné des réponses adéquates à plusieurs questions sur le sujet, ce qui ouvre la voie à des recherches sur de nombreux autres rôles du microbiote intestinal et compter la grande diversité microbienne intestinale et l'étude des relations entre les espèces et les effets concomitants à la fois sur le système digestif ou des règlements y afférents.

En plus d'en apprendre d'avantage sur le rôle de certains produits comme les probiotiques et prébiotiques. Dans l'amendement et équilibrer le microbiote, et beaucoup d'autres questions.

Ils visent aussi à travers notre étude d'éduquer les organismes responsables d'intensifier son contrôle sur la nourriture consommée pour éviter des conséquences plus grave à l'avenir.

REFERENCES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABOUABDELLAH R., 2012- Etude des phycotoxines paralytiques et lipophiles chez les mollusques bivalves de l'Atlantique sud marocain. Thèse doctorat. UIBN. UNV bordeaux 174p.
2. AHNICH A., 2013-Etude des polysaccharides des macro-algues alginophytes: caractérisation et dosage des alginates. Thèse magister. UNV.Cadi Ayyad Marrakech. Maroc. 89p.
3. ANDRE I., 2000-les algues. 61p.
4. ANONYME., 2009. Cour de Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. UNV Médicale Virtuelle .Francophone. 18p.
5. ANONYME., 2011- Alimentation et santé: le rôle du microbiote du tube digestif. UNV. Paris.10p.
6. ANONYME., 2014- Parasitologie médicale Généralités et définitions. UNV Médicale Virtuelle. Francophone. 16p.
7. ANSELME C., 2006- Réponse immunitaire de l'hôte dans la symbiose bactérienne intracellulaire du charançon *Sitophilus zeamais*. Thèse doctorat. I.N.S.A .Lyon. 179p.
8. BASTIEN P., 2011- Généralités sur le parasitisme et les parasites. Faculté de Médecine Montpellier. Nîmes. 16p.
9. BAUDRY C., BREZELLE H., 2006- Microbiologie Immunologie Exercices d'application. Ed. W. K. France. 125p.
10. BELKACEM N., 2008-Les mycotoxines : production et voie de biosynthèse. Thèse master. I.N.P .Toulouse. 25p.
11. BENZEGGOUTA N., 2005-Etude de l'activité antibactérienne des huiles infusées de quatre plantes médicinales connues comme aliments. Thèse magister. UNV. Mentouri .Constantine. 118p.
12. BIENVENU J., 2012-importance de la flore microbienne intestinale dans les pathologies humaines. Thèse doctorat. UNV Claude Bernard. 104p.
13. CHARACHON S., 2007- Relation hôte - bactérie. Faculté de Médecine Montpellier. Nîmes. 7p.
14. CHARACHON S., 2013- Relation hôte-bactéries: Objectifs pédagogiques. Faculté de Médecine Montpellier. Nîmes. 71p.
15. CHANOINE N., 2013- Bactéries pathogènes opportunistes. 15p.

16. CHRISTIANE P., DOMINIQUE B., 2006- microbiologie pathogenese de l'infection. 14-15p.
17. COLARELLI M., 2010- Les probiotiques, du conseil officinal a la prise en charge micronutritionnelle. Thèse doctorat. UNV. Henri Poincare Nancy 1. 201p.
18. CURIE M., 2003- Bactériologie. DCEM1. UNV. Pierre et Marie Curie. 122p.
19. DEBRÉ P., GALL J., 2014- Le microbiote intestinal. Académie Nationale de Médecine de Paris. 14p JEAN Q., 2001-La santé de l'intestin. UNV. Paris. 28p.
20. DORÉ J., ARON-WISNEWSKY J., CLEMENT K., 2012- Modifications de la flore intestinale après chirurgie bariatrique: état des connaissances et mécanismes impliqués. Académie Nationale de Chirurgie. 8p.
21. DURIEUX E., 2007- Ecologie du système hôte – parasite, juvéniles G0 de sole (*Solea solea*) – métacercaires de Digènes : dynamique et effets de l'infestation. UNV .Rochelle. 204p.
22. FABIEN F., 2011- Étude d'une plateforme à ondes acoustiques de Love pour la détection de phycotoxines dans le Bassin d'Arcachon. Doctorat. UNV. Bordeaux 1. 144p.
23. FANGEAT L., 2008- Les mycotoxines chez les bovins. Thèse doctorat. UNV. Claude Bernard. Lyon I. 149p.
24. FAVRE G., 2004- Prébiotiques et probiotiques : ont-ils un réel intérêt pour la santé Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. Thèse de doctorat. UNV. Joseph Fourier. 84p.
25. FOLLIOT C., FOLLIOT M., FOLLIOT P., 2003- Affections digestives nécessitant l'emploi de médicaments humains chez les carnivores domestiques. Thèse doctorat. E.N.V.A. 143p.
26. FOURNET J., 2003- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Faculté de Médecine de Grenoble. 2-3p.
27. GARON L., 2004- Etude structurale des polysaccharides pariétaux de l'algue rouge *Asparagopsis armata* (Bonnemaisoniales). Thèse doctorat. UNV. Bretagne. 226p.
28. GBASSI G., 2010- Aspect physiologique de l'encapsulation et de la désencapsulation des probiotiques. Thèse doctorat. UNV. Strasbourg. 160p.
29. HALARY S., 2009- Etude des symbioses de mytilidés des écosystèmes marins profonds à base chimiosynthétique par des techniques de FISH, de microscopie et de traitement d'images. Thèse doctorat. UNV. pierre et marie curie. 213p.

30. HABI S., 2009- Etude de la Métallo-résistance et de l'Halo-tolérance des Entérobactéries Isolées des Eaux de Surface de la Région de Sétif. Thèse doctorat .UNV. Ferhat ABBAS. Sétif. 156p.
31. HORTENSE F., 2011- Les applications et la toxicité des algues marines. Thèse doctorat. UNV. Limoges. 132p.
32. JACQUES M., 2005- Développement de la maladie : toxines bactériennes et leurs interactions avec les cellules de l'hôte. UNV. Liège. 9p.
33. JARD G., 2009- Etude de différents modes d'élimination biologique de la zéaralénone, mycotoxine présente dans les céréales: Adsorption et Biotransformation. Thèse doctorat. UNV. Toulouse. 195p.
34. JEAN F., PATRICK L., 1998-Toxine d'algue dans l'alimentation. Ed. Ifremer. 89-108p.
35. JEAN R., JEAN B., Gérard C., BERNARD F., 2004-Flore microbienne intestinale physiologie et pathologie digestive .Ed. C.F.E.D. France. 245p.
36. LEFEVRE C., 2004- Caractérisation et phylogénie des bactéries symbiotiques intracellulaires des charançons de la famille des Dryophthoridae. Thèse doctorat. UMR INRA/INSA de Lyon. 124p.
37. LEGEAS M., 2007-Les toxines marines sur le littoral français,des état connaissances. Ingénieur du génie sanitaire. E.N.S.P. 54p.
38. LEGENDRE J., 2014- Microbiote intestinal et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Thèse de doctorat. UNV. Toulouse III Paul Sabatier. 125p.
39. LEYRAL G et VIERLING E., 2007- Microbiologie et toxicologie des aliments : Hygiène et sécurité alimentaires. Ed 4^{ème}. Rueil-Malmaison. 290p.
40. MARIE J-L., 2002- Echantillonnage et analyse des endotoxines dans l'air. Annale de l'I.R.N.S. Vol. (187). 74-76p.
41. MASSIAS B., 2008- Développement et mise au point d'outils moléculaires pour l'identification des flores complexes bactériennes. Thèse doctorat. L'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement. Paris. 220p.
42. MEDHIOUB W., 2011- Etude des mécanismes de contamination des mollusques bivalves par des neurotoxines à action rapide (FAT) et développement de procédés de détoxification .Thèse de doctorat. UNV El-Manar. Tunis. 211p.
43. MICHEL C., 2000- Les algues-les microalgues. 17p.
44. MORIN S., 2012- Influence de la présence et de la composition du microbiote intestinal sur le développement et la prévention des allergies alimentaires. Thèse doctorat. UNV. V-Rene Descartes. Paris. 175p.

45. OLARTE J., 2013-Les infections intestinales. Thèse doctorat .UNV. Paris. 55p.
46. OUAFAE E., 2012-Traitement des eaux usées par lagunage naturel en milieu désertique (oasis de figuig) : performances épuratoires et aspect phytoplanctonique. Thèse doctorat. UNV. Oujda. Maroc. 102P.
47. PATRICK L., ZOUHER A., CLAIRE M., DANIEL G., JORDI M., 2001- Les toxines amnésiantes à l'origine de l'IAFM'1 : structure synthèse, bioaccumulation, transfert, toxicologie et épidémiologie. 7p.
48. PETER H., 2000-biologie vegetal. Ed 6^e edition .C.M.E. Paris. 924p.
49. PIERRE V., TCHAKAMIAN S., LEQUERREC F., 1994-Les toxi-infections alimentaires collectives. B.E.H. N°21. 96p.
50. PIQUEPAILLE C., 2013-Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales. Thèse doctorat. UNV. Limoges. 181p.
51. PRESCOTT., HARLEY., KLEIN., 2003- Microbiologie .Ed. 5^{ème}. Paris. 1107p.
52. PRESCOTT., HARLEY., KLEIN., WILEY., SHERWOOD., WOOLVERTON., 2010 Microbiologie. Ed .3^{ème}. C.O.Paris. 1049p.
53. RICHARD C., 2010- Des endotoxines aux lipopolysaccharides. Ed .T . D. 721p.
54. ROFES C., 2014- Intérêts du microbiote intestinal et probiotiques. Thèse doctorat. UNV. Toulouse III Paul Sabatier. 79p.
55. ROLLAN S., 1997- L'intestin grêle le reflet de notre image santé.12p.
56. ROSINE D., 2009-Evaluation de l'activité antidermatophytique des extraits au méthanol et fractions d'*acalyphamanniana* (euphorbiacées) et *tristemma hirtum* (mélastomatacées). Thèse Master. UNV. Dschang. 65p.
57. SAIT-CYR M., 2013- Impact des mycotoxines sur le microbiote intestinal humain cas particulier du déxynivalénol. Thèse doctorat. Université de Rennes 1 de Bretagne. 168p.
58. SCHAECHTER M., MEDOFF G et EISENSTEIN B-I., 1993-microbiologie et pathologie infectieuse. Ed 2^{ème}. UNV. Bruxelles. Paris.770p.
59. STEWART J., SUBBA R., 2000- Les phycotoxines : physiologie et production. 55p.
60. TABTI M., 2008- Effet de *Lactococcus lactis* locales sur des bactéries pathogènes impliquées dans la pathologie digestif in vitro. Thèse Magister. UNV. Hassiba BEN BOUALI. Chlef. 93p.
61. TABUC C., 2007- Flore fongique de différents substrats et conditions optimales de production des mycotoxines. Thèse doctorat. UNV. Bucarest.190p.
62. TANCRÈDE C., 1989- Flore intestinale et pathologie infectieuse humaine. vol(2). France. 405-415p.

- 63.** TONY H., Paul S., 1997-Atlas de poche de microbiologie 1. vol(3). Ed. T.M.I.P.L. Paris. 313p.
- 64.** YAHIAOUI B., 2015- Le Monde Microbien. UNV.FA. Sétif .16p

REFERENCES ELECTRONIQUES

- 01-** Larousse. Bactérie [en ligne] (page consultée le 29/11/2014).
<http://www.larousse.fr/encyclopedie>
- 02-** Faculté Lyon Sud. Cours Bactériologie [en ligne] (page consultée le 28/11/2014).
<http://spiralconnect.univ-lyon1.fr>
- 03-** GENEST N. Cours de botanique [en ligne] (page consultée le 04/01/2015).
<http://lesbeauxjardins.com/cours/botanique/4-champignons/index.htm>
- 04-** ALOUF J. TOXINES [en ligne] (page consultée le 21/01/2015).
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/toxines>
- 05-** TITE F. Microbiologie [en ligne] (page consultée le 17/02/2015).
<http://fdanieau.free.fr/cours/bts/A1/microbiologie/chapitre16>
- 06-** Lyon1. [en ligne] (page consultée le 2014-12 -29). <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr>
- 07-** Santé Romande. [en ligne] (page consultée le 12/2/20015).
<http://www.santeromande.ch>
- 08-** GARCES J. Microbiologie [en ligne] (page consultée le 28-03-2015).
http://www.usc.edu/dept/pubrel/trojan_family/summer02/whatsnew/Microbiology.html
- 09-** FOURNET J. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [en ligne] (page consultée le 13/03/2015). <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE>

Résumé

Les microorganismes constituent un groupe extrêmement diversifié d'organismes microscopiques, unicellulaires et répartis dans les domaines vivants (bactéries, archées, champignons et algues microscopiques ...).

Ils peuvent coloniser des compartiments différents dans l'organisme humain tel que l'appareil digestif, la plupart desquels sont trouvés dans l'intestin qui présentent des interactions différents de nature symbiotique, parasitaire et opportuniste.

Certains microorganismes possèdent des propriétés pathogéniques par la production des toxines et provoquent des infections qui stimulent le système immunitaire pour se défendre contre ces corps étranger.

Outre, ces infections stimulent le système immunitaire intestinale et sera traiter généralement par des substances thérapeutiques comme : les antibiotiques, les prébiotiques, les probiotiques et les immunosuppresseurs.

Mots clés : Microorganismes, Appareil digestif, Microbiote intestinal, Toxine, Maladies infectieuses.

الملخص

الكائنات الدقيقة تتكون من مجموعة مختلفة جدا من الكائنات المجهرية ، وحيدة الخلية وموزعة في المجالات الحية (بكتيريا ، بدائيات النواة ، فطريات و طحالب مجهرية ...). يمكنها احتلال مناطق مختلفة داخل عضوية الانسان مثل الجهاز الهضمي ، معظمها يتواجد في الأمعاء التي تبدي علاقات مختلفة من طبيعة تعايشية ، طفيلية وإنتهازية .

بعض الكائنات الدقيقة تملك خصائص ممرضة من خلال إنتاجها لسموم وتسبب أمراض التي تحفز الجهاز المناعي للدفاع ضد هذه الأجسام الغريبة. بالإضافة ، هذه الأمراض تحفز الجهاز المناعي المعوي تعالج عموما بمواد علاجية مثل : المضادات الحيوية ، البريبيوتكس ، البروبيوتيك و أدوية كبت المناعة .

الكلمات المفتاحية : كائنات دقيقة ، الجهاز الهضمي ، ميكروب معوي ، سم ، الأمراض المعدية .