

**THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18/12/2019
Par Mme SALHI Farah**

**IMPACT DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ET DU RÉGIME ALIMENTAIRE SUR
LE MICROBIOTE INTESTINAL : DONNÉES PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES
CHEZ LES SPORTIFS AMATEURS ET DE HAUT NIVEAU**

Membres du jury :

Président : Emmanuel HERMANN, Maître de Conférences en Immunologie

Directeur de thèse : Benoît FOLIGNÉ, Professeur en Bactériologie

Assesseur : Annie STANDAERT, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences en Parasitologie

Membre extérieur : Virginie LACHOR, Docteur en Pharmacie, Vendin-lès-Béthune



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Acétyl-CoA : acétyl-coenzyme A

ACC : acétyl-CoA carboxylase

ADN : acide désoxyribonucléique

AGCC : acides gras à chaîne courte

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMP : adénosine monophosphate

AMPK : protéine kinase AMP-dépendante

ARN : acide ribonucléique

ATP : adénosine triphosphate

β-MCA : acide β-muricholique

BCAA (Branched-Chain Amino Acid) : acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine et valine)

CA : acide cholique

CAT : catalase

CD : classe de différenciation

CLDN3 : claudine-3

D2 : récepteur dopaminergique de type D2

DHA : acide docosahexaénoïque

DSS : dextran sulfate de sodium

EHEC : *Escherichia coli* entérohémorragique

EPA : acide eicosapentaénoïque

FODMAP : fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols

FXR : farnesoid X receptor

GABA : acide γ-aminobutyrique

GF : germ-free

GLP-1 : glucagon like peptide-1

GPR : G protein-coupled receptor

GPx : glutathion peroxydase

GSH : glutathion réduit

GSSG : disulfure de glutathion (forme oxydée)

HFD (High Fat Diet) : alimentation riche en graisses

HFrD (High Fructose Diet) : alimentation riche en fructose

HGD (High Glucose Diet) : alimentation riche en glucose

HSR (High Speed Running) : vitesse de course élevée

IMC : indice de masse corporelle

IFN- γ : interféron gamma

IL : interleukine

LCA : acide lithocholique

L-dopa : lévodopa

LDL : low density lipoprotein

LFD (Low Fat Diet) : alimentation pauvre en graisses

LPS : lipopolysaccharides

LSR (Low Speed Running) : faible vitesse de course

MAM : microbial anti-inflammatory molecule

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MPO : myéloperoxydase

MuRF-1 : muscle RING-finger protein-1

MyCH : myosin heavy chain

MyoD : myoblast determination protein 1

NaCl : chlorure de sodium

NAD : nicotinamide adénine dinucleotide

NF- κ B : nuclear factor-kappa B

NKCC1 : cotransporteur Na^+ - K^+ - Cl^- isoforme 1

ω -MCA : acide ω -muricholique

OTU : unité taxonomique opérationnelle

PBA : acides biliaires primaires

PCR : polymerase chain reaction

PD1 : programmed-death 1

PF : pathogen-free

PGC-1 α : peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha

PYY : peptide YY

SBA : acides biliaires secondaires

SED : sédentaires

SIRT1 : sirtuine 1

SOD : superoxyde dismutase

SPRR2A : small proline-rich protein 2A

TGF- β : transforming growth factor-bêta

TLR 4 : toll like receptor 4

TMAO : triméthylamine-N-oxyde

TNF- α : tumor necrosis factor alpha

Tph1 : tryptophane hydroxylase 1

TRAF6 : TNF receptor associated factor 6

UCP2 : uncoupling protein-2

UFC : unité formant colonie

VO₂max : volume de dioxygène maximal

ZO : zonula occludens

Table des matières

INTRODUCTION	
I. LE MICROBIOTE INTESTINAL : UN NOUVEL ORGANES ?	1
A. Composition du microbiote intestinal	1
B. Évolution du microbiote intestinal au cours de la vie	4
C. Fonctions du microbiote intestinal	5
1. Rôle de barrière et de défense immunitaire	5
2. Fonctions métaboliques	8
D. Interaction avec les médicaments	10
II. DONNÉES PRÉCLINIQUES	11
A. Étude pionnière	11
B. Test de nage chez les souris	12
C. Effets de l'exercice chez des souris au régime alimentaire différent	12
III. DONNÉES CLINIQUES	14
A. Impact de l'exercice chez des sujets minces et en obésité	14
B. Cyclistes amateurs et professionnels	15
C. Le microbiote intestinal de rugbymen professionnels	15
IV. MÉCANISMES LIÉS À L'EXERCICE ET AU MICROBIOTE INTESTINAL	17
A. Le ratio Bacteroides/Firmicutes	17
B. Les acides gras à courte chaîne	18
C. Les acides biliaires	20
D. Problèmes gastro-intestinaux et perméabilité intestinale	21
1. Motilité intestinale et transit intestinal	21
2. Ischémie	22
3. Hyperthermie et déshydratation	23
E. Exercice, système immunitaire et microbiote intestinal : cercle vertueux ou vicieux ?	29
F. Existe-t-il un axe muscle-intestin ?	34
G. Mitochondries et microbiote intestinal : un lien bidirectionnel	36
H. Le stress oxydatif	38
I. Le cerveau : autre cible du microbiote intestinal impactée par l'exercice	40
J. Exercice, hormones de régulation de l'appétit et microbiote intestinal	44
K. Perte de poids	46
V. IMPACT DE L'ALIMENTATION SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL	50
A. Régime méditerranéen et autres composantes de l'alimentation	50
B. Alimentation des sportifs	54
VI. VERS LE DOPAGE BACTÉRIEN ?	61
A. Utilisation de probiotiques	61
B. Transfert de microbiote intestinal	63
CONCLUSION	

INTRODUCTION

L'activité physique est définie comme tout mouvement corporel induisant une dépense énergétique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconise de pratiquer pour les adultes de 18 à 64 ans, 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée (par exemple, 30 minutes par jour, 5 jours par semaine) ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue par semaine ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue, par périodes d'au moins 10 minutes.

De même que pour le génome, séquencer son microbiote intestinal est possible. Le microbiote intestinal est-il modifié sous l'effet de l'exercice et joue-t-il un rôle dans les effets bénéfiques de l'exercice pour la santé ? Les effets du sport sont-ils les mêmes pour une personne qui pratique régulièrement une activité physique et un athlète de haut niveau qui enchaîne les compétitions ? Le microbiote intestinal d'un athlète de haut niveau possède-t-il des particularités ? Quel est le rôle de l'alimentation ? Le microbiote intestinal d'un végétarien est-il différent d'un omnivore ?

L'un des premiers objectifs de cette thèse est de montrer l'impact de l'exercice sur la composition du microbiote intestinal puis de mettre en évidence les multiples interactions du microbiote intestinal impactées par l'exercice, à partir de données précliniques et cliniques. Nous verrons ensuite que l'alimentation module le microbiote intestinal. La compréhension du microbiote intestinal peut-elle permettre d'améliorer le bien-être en particulier des athlètes ? Les probiotiques peuvent-ils leur apporter un bénéfice ?

I. LE MICROBIOTE INTESTINAL : UN NOUVEL ORGANE ?

Arrivée tonitruante dans l'actualité médicale, le microbiote intestinal était auparavant nommé « flore intestinale » pour désigner l'ensemble hétérogène de bactéries qu'héberge l'intestin. Le microbiote intestinal est l' « empreinte digitale » de notre tube digestif. En effet, chaque individu possède une combinaison d'espèces bactériennes qui lui est propre correspondant à sa signature microbienne.

A. Composition du microbiote intestinal

L'organisme abrite 100 000 milliards de micro-organismes. Les bactéries sont présentes, à plus de 99% (1) dans le microbiote intestinal mais on retrouve aussi les virus, les bactériophages et les champignons formant un véritable écosystème. Le microbiome digestif comprend 3,3 millions de gènes bactériens (1) soit 150 fois le génome humain (2).

Le tractus gastro-intestinal est marqué par un gradient de densité bactérienne : c'est dans le côlon que les micro-organismes se condensent puis ils se raréfient de l'intestin grêle jusqu'à l'estomac où l'acidité exerce une pression de sélection. La plupart des bactéries présentes dans notre tube digestif sont anaérobies, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas capables de se développer en présence d'oxygène. Au début du tractus gastro-intestinal, la proportion de bactéries aérobies domine. En progressant dans le tube digestif, l'oxygène se raréfie et les bactéries anaérobies prolifèrent. Le côlon est le siège des bactéries anaérobies. D'autres facteurs façonnent le microbiote intestinal et sont représentés dans la **figure 1**.

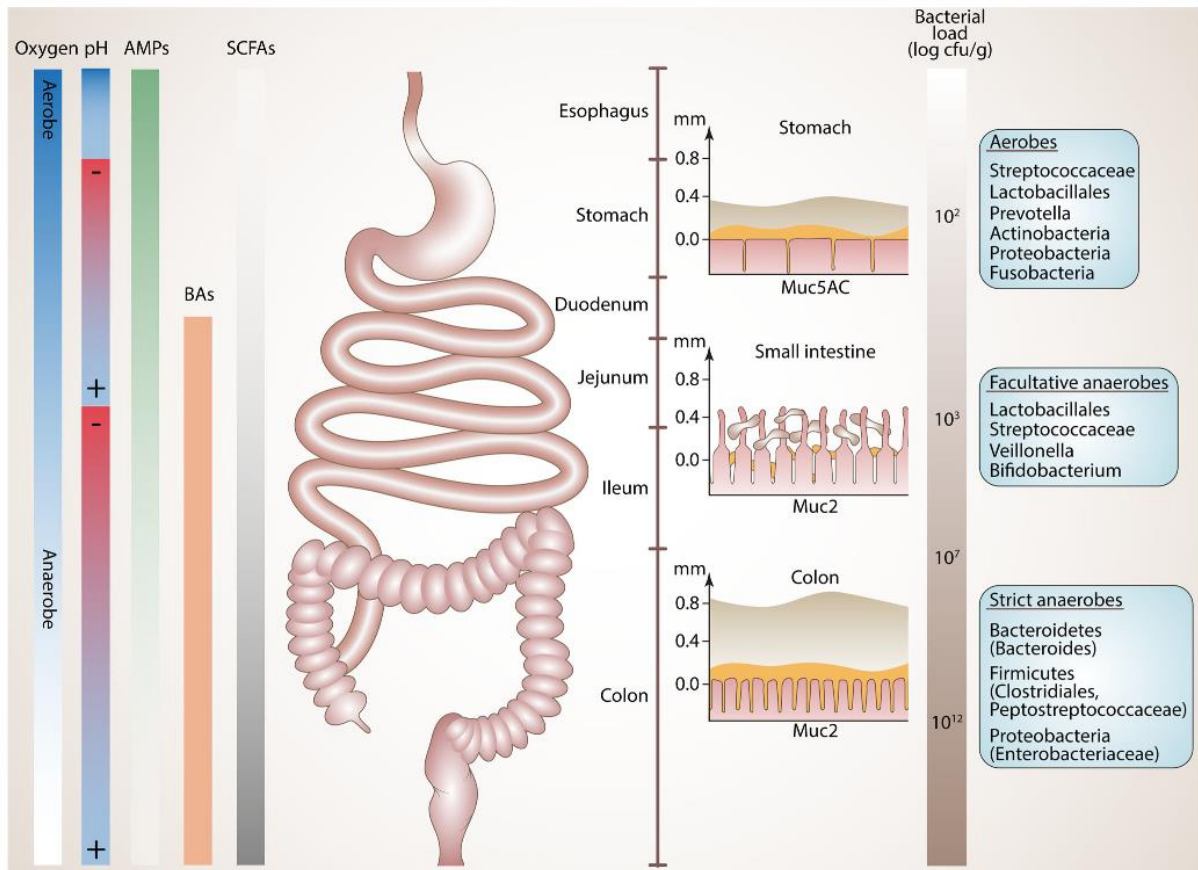


Figure 1 : Densité bactérienne des différents segments de l'appareil digestif et facteurs qui façonnent le microbiote intestinal : teneur en oxygène, le potentiel hydrogène (pH), concentration de peptides antimicrobiens et d'acides biliaires, composition du mucus (3)

Deux phyla bactériens sont dominants : les **Firmicutes** et les **Bacteroidetes**. On peut citer *Eubacterium* et *Ruminococcus* qui sont des genres appartenant au phylum des Firmicutes qui regroupe les Gram-positifs dominants (2). *Clostridium leptum*, l'un des groupes majeurs de ce phylum, comprend l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* (2). Le phylum Bacteroidetes qui représente les Gram-négatifs dominants, est composé des genres *Bacteroides* et *Prevotella* entre autres.

Les phyla minoritaires suivants peuvent compléter la composition du microbiote intestinal : Actinobacteria, Proteobacteria et Verrucomicrobia. Parmi le phylum Actinobacteria, on retrouve le genre *Bifidobacterium*. Les entérobactéries comme les genres *Escherichia* et *Salmonella*, la bactérie *Helicobacter pylori* et le genre *Desulfovibrio* appartiennent au phylum Proteobacteria. *Akkermansia muciniphila* est une espèce caractéristique du phylum Verrucomicrobia.

Cependant, notre connaissance de la cartographie des bactéries présentes dans l'intestin reste limitée : certaines bactéries vivantes dans l'intestin aux conditions de vie particulièrement exigeantes ne sont pas présentes dans les échantillons de selles.

Parmi les méthodes existantes pour déterminer la composition du microbiote intestinal, la plus utilisée est l'**approche ribosomale**. La méthode de l'approche ribosomale est

illustrée dans la **figure 2**. La petite sous-unité du ribosome bactérien est composée de l'ARN 16s qui intervient lors de l'étape de la traduction pour synthétiser les protéines. C'est au **gène qui code l'ARN 16s** que l'on s'intéresse car il existe des régions bien conservées chez les bactéries. Les régions variables donnent l'appartenance au groupe phylogénétique et les régions hypervariables caractérisent l'espèce bactérienne. Pour cela, on extrait l'ADN total d'un échantillon de selles puis on l'amplifie par la technique PCR. Du fait de l'existence de biais liés à l'amplification, l'approche ribosomale peut surestimer la diversité d'un écosystème (2).

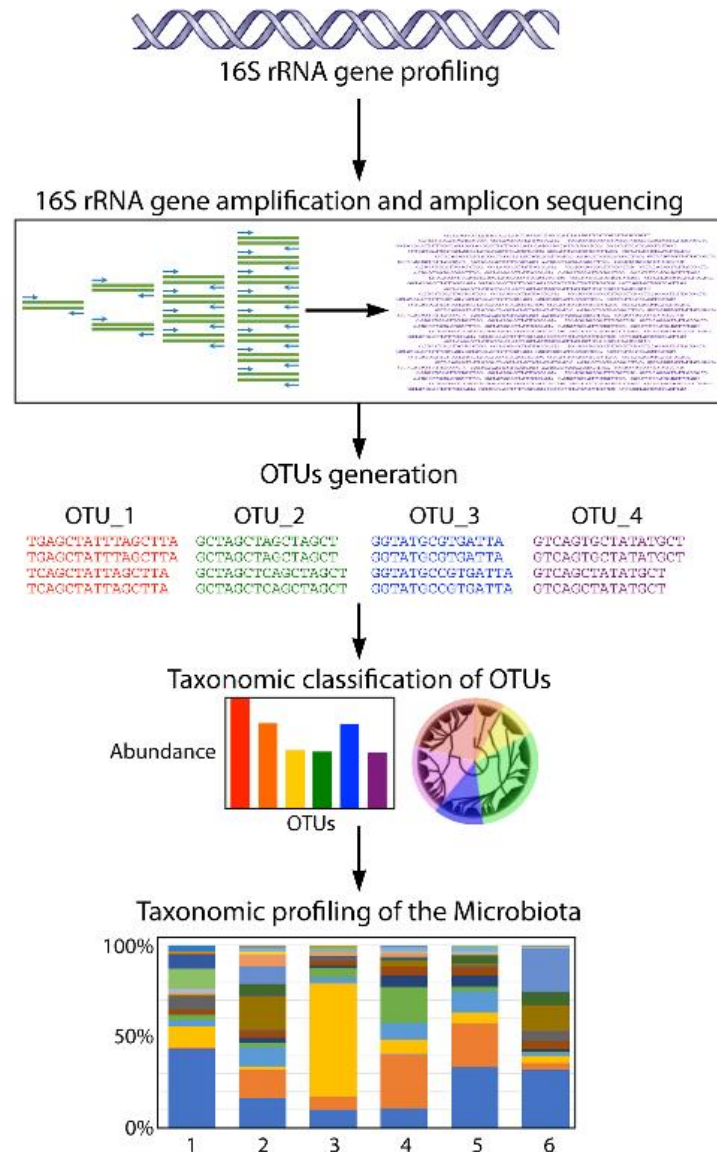


Figure 2 : Méthode de l'approche ribosomale (4)

On parle de **diversité β** lorsqu'on mesure la diversité des espèces bactériennes entre différents échantillons. En revanche, la **diversité α** est intrinsèque à chaque échantillon. Cette diversité correspond, par exemple, au nombre d'espèces différentes (OTUs) indépendamment de leur abondance respective.

La diversité α peut être mesurée par l'indice de Simpson ou de Shannon qui intègre la notion de représentativité (dominance/rareté).

B. Évolution du microbiote intestinal au cours de la vie

• Implantation du microbiote intestinal

Avant la naissance, le tube digestif du fœtus est dépourvu de bactéries. L'accouchement est un moment crucial où le nouveau-né entre en contact avec des micro-organismes. La composition du microbiote intestinal ne sera pas la même si l'enfant est né par **voie naturelle** ou par **césarienne**. Le tube digestif d'un enfant né par voie naturelle sera rapidement colonisé par des bactéries vaginales, fécales et cutanées maternelles. Pour l'enfant né par césarienne, ce sont les bactéries rencontrées dans l'environnement de l'hôpital (air, personnel soignant, table d'opération...) qui détermineront la composition de son microbiote intestinal.

• Aux premières années de la vie

En plus du mode d'accouchement, le mode d'alimentation du nouveau-né a également une influence sur la composition de son microbiote intestinal (2). Les oligosaccharides présents dans le lait maternel stimulent la croissance des souches bactériennes du genre *Bifidobacterium* (5). L'**allaitement** permet le transfert d'anticorps maternels de type IgA qui assurent la défense des muqueuses du nouveau-né. Les modifications des formules infantiles ne favorisent pas l'implantation d'un microbiote similaire à celui du nouveau-né allaité (2). La **figure 3** montre les facteurs qui interviennent dans la modulation du microbiote intestinal de l'enfant.

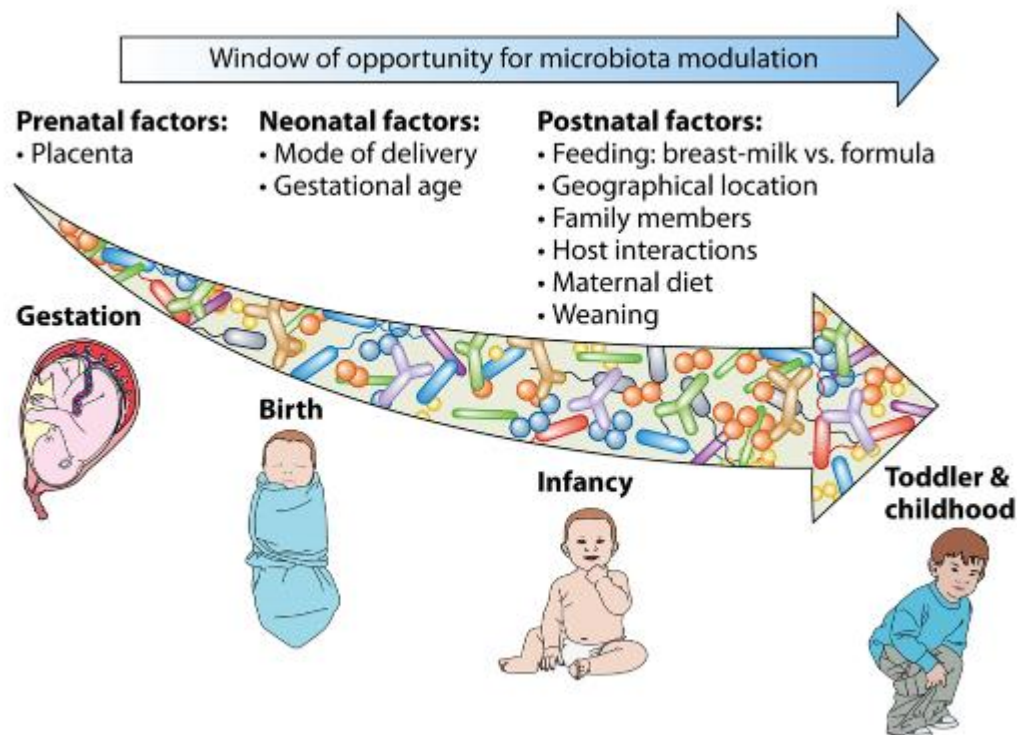


Figure 3 : Fenêtres d'opportunités pour la modulation du microbiote (4)

Ringel-Kulka *et al.* (6) ont étudié la composition du microbiote intestinal d'enfants âgés de 1 à 4 ans et l'ont comparée à celle d'adultes (21 à 60 ans) habitant en Caroline du Nord. Actinobacteria, Bacilli, *Clostridium leptum* et Bacteroidetes prédominent chez les enfants (6).

- **En vieillissant**

La diversité du microbiote intestinal des personnes âgées est diminuée (7). Chez 161 sujets âgés (≥ 65 ans), le phylum des Bacteroidetes est dominant alors que c'est le phylum des Firmicutes qui est largement majoritaire dans le microbiote des adultes plus jeunes (8). De plus, la proportion des groupes majeurs du phylum des Firmicutes varie entre les deux cohortes : le groupe *Clostridium leptum* (cluster IV) est prévalent chez les sujets âgés tandis que c'est le groupe Eubacterium rectale-*Clostridium coccoïdes* (cluster XIVa) qui prédomine chez les adultes jeunes (8). Il faut souligner que les résultats peuvent varier en fonction de l'origine géographique des sujets du fait des habitudes alimentaires. D'autres facteurs influencent la composition du microbiote intestinal des personnes âgées : état de santé, polymédication dont les antibiotiques, hospitalisation, mode de vie (communauté ou établissement de long séjour), dénutrition et malnutrition (2).

C. Fonctions du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal possède des fonctions importantes pour la santé de l'être humain.

1. Rôle de barrière, de défense et système immunitaire

L'**épithélium intestinal** est un tissu à renouvellement constant. Les cellules épithéliales sont le premier rempart à l'intrusion de pathogènes. Ces cellules, liées entre elles par des **jonctions serrées**, sont tapissées à leur face apicale par un **mucus**, appelé le glycocalyx, afin de constituer une barrière semi-perméable. Le mucus « en mouvement » empêche les bactéries pathogènes de s'accrocher à l'épithélium intestinal et sont emportées en suivant le transit intestinal.

Bacteroides thetaiotaomicron a un effet sur la glycosylation des mucines : cette bactérie diminue la proportion d'oligosaccharides sulfatés au profit des oligosaccharides sialylés (9).

Les bactéries peuvent participer au renforcement des jonctions serrées pour le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale. La molécule MAM sécrétée par *Faecalibacterium prausnitzii* augmente l'expression de la ZO-1, protéine des jonctions serrées dans les cellules épithéliales intestinales (10). *Lactobacillus plantarum* augmente l'expression de l'occludine et de la ZO-1 au niveau jéjuno-iléal (11). *Bacteroides thetaiotaomicron* augmente l'expression de SPRR2A (12), protéine impliquée dans le maintien de la formation des desmosomes.

Les études chez les souris obèses et diabétiques ont montré que l'augmentation de la perméabilité intestinale peut être réduite par un enrichissement du microbiote par les espèces du genre *Bifidobacterium* (13).

Les immunoglobulines **IgA**, synthétisées par les plasmocytes présents dans la lamina propria, tapissent la barrière épithéliale intestinale, neutralisent les antigènes et contrôlent la densité de la flore commensale.

La sécrétion de **peptides antimicrobiens (PAM)** à l'activité bactéricide comme les α -défensines par les cellules de Paneth exerce une pression de sélection influençant la composition du microbiote intestinal.

Les **bactériocines** sont des toxines protéiques produites par les bactéries pour tuer ou inhiber la croissance de souches bactériennes notamment pathogènes (2).

Sur la **figure 4**, on peut voir la formation du mucus, la synthèse d'IgA et la sécrétion de PAM qui contribuent à l'effet « barrière » indirect du microbiote intestinal.

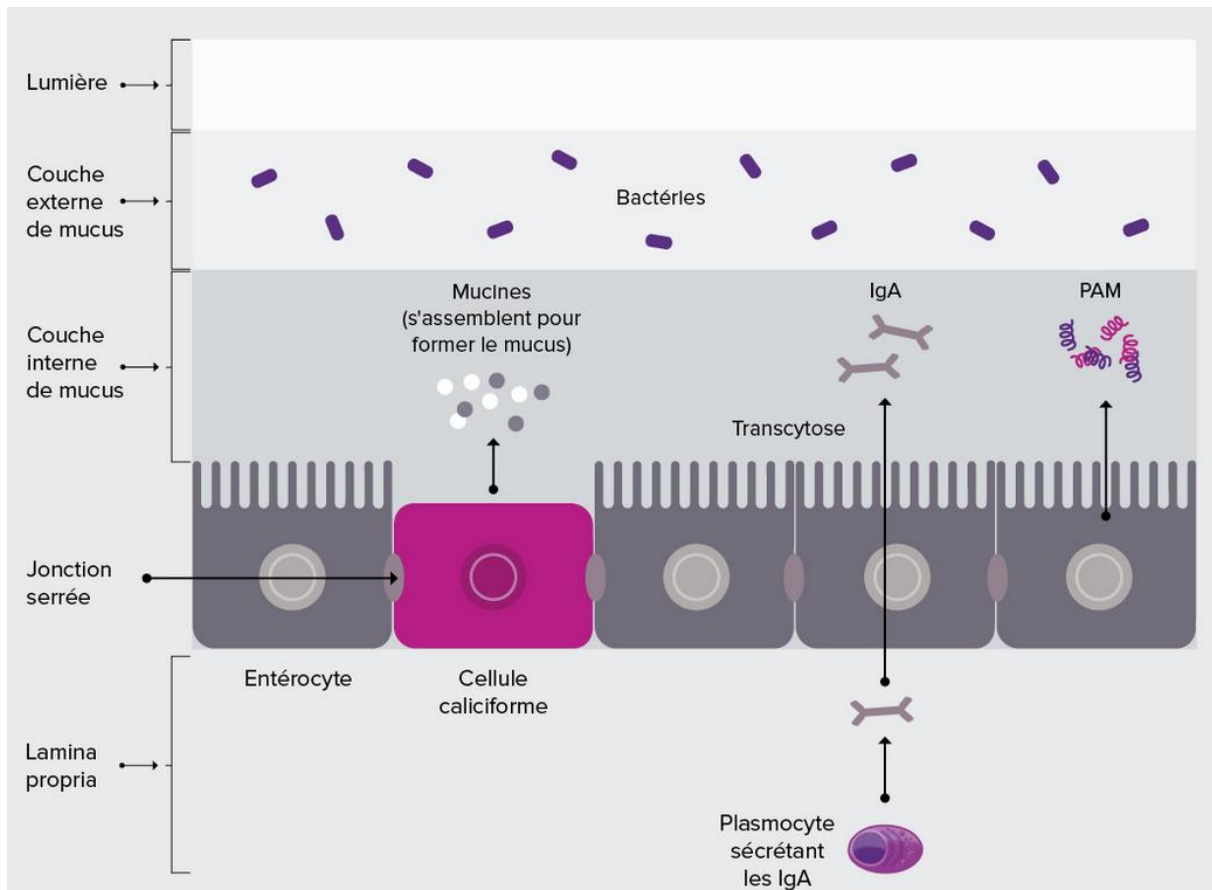


Figure 4 : Effet « barrière » indirect du microbiote intestinal (14)

Les cellules épithéliales intestinales expriment des récepteurs comme TLR (Toll-Like Receptor) qui participent aux systèmes de reconnaissance et de surveillance des bactéries intestinales. Le système immunitaire intestinal ne déclenche pas de réaction inflammatoire à chaque antigène rencontré : il doit être capable de reconnaître les antigènes issus de la flore bactérienne commensale et de l'alimentation. L'homéostasie intestinale s'obtient par un équilibre entre l'activation des cellules régulatrices et des cellules responsables de l'inflammation. Les lymphocytes T régulateurs produisent des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et le TGF- β (2).

Bifidobacterium infantis et *Lactobacillus salivarius* diminuent la sécrétion d'IL-8 (15).

Au sein du microbiote intestinal, il existe une compétition entre les bactéries de la flore commensale et les pathogènes.

Les espèces du genre *Lactobacillus* produisent de l'acide lactique qui augmente la perméabilité de la membrane externe des bactéries Gram négatives comme *Escherichia coli* O157:H7, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Salmonella enterica* sérotype *Typhimurium* (16).

Lactobacillus et *Bifidobacterium* réduisent l'invasion de *Listeria monocytogenes* (17). Un microbiote diversifié avec une abondance plus élevée des genres *Dorea* et *Coprococcus* diminue la susceptibilité à une infection à *Campylobacter jejuni* (18).

En libérant de l'acide sialique, *Bacteroides thetaiotaomicron* favorise l'émergence de *Salmonella typhimurium* et de *Clostridium difficile* (19) qui sont des bactéries pathogènes. *Bacteroides thetaiotaomicron* libère aussi du fucose (20), à partir du mucus, utilisé comme source de carbone par *Salmonella typhimurium* (19).

Escherichia coli entérohémorragique entre en compétition avec *E. coli* de la flore commensale pour l'utilisation du fucose (20). L'avantage que possède EHEC est la capacité de cataboliser d'autres sucres dont le galactose, le mannose et le ribose (20).

La production d'acétate par certaines souches de *Bifidobacteria* participe à la défense contre *Escherichia coli* O157:H7 (21).

2. Fonctions métaboliques

Le microbiote intestinal nous aide à extraire les calories des aliments que nous mangeons.

- **Métabolisme des glucides**

Nous ne sommes pas capables de digérer certains glucides complexes présents dans les fibres alimentaires, notamment les polysaccharides qui composent la paroi des végétaux. En effet, la dégradation des glucides complexes fait intervenir des enzymes que nous ne possédons pas comme les glycoside-hydrolases. Les bactéries ont un rôle essentiel dans la fermentation des glucides (**figure 5**).

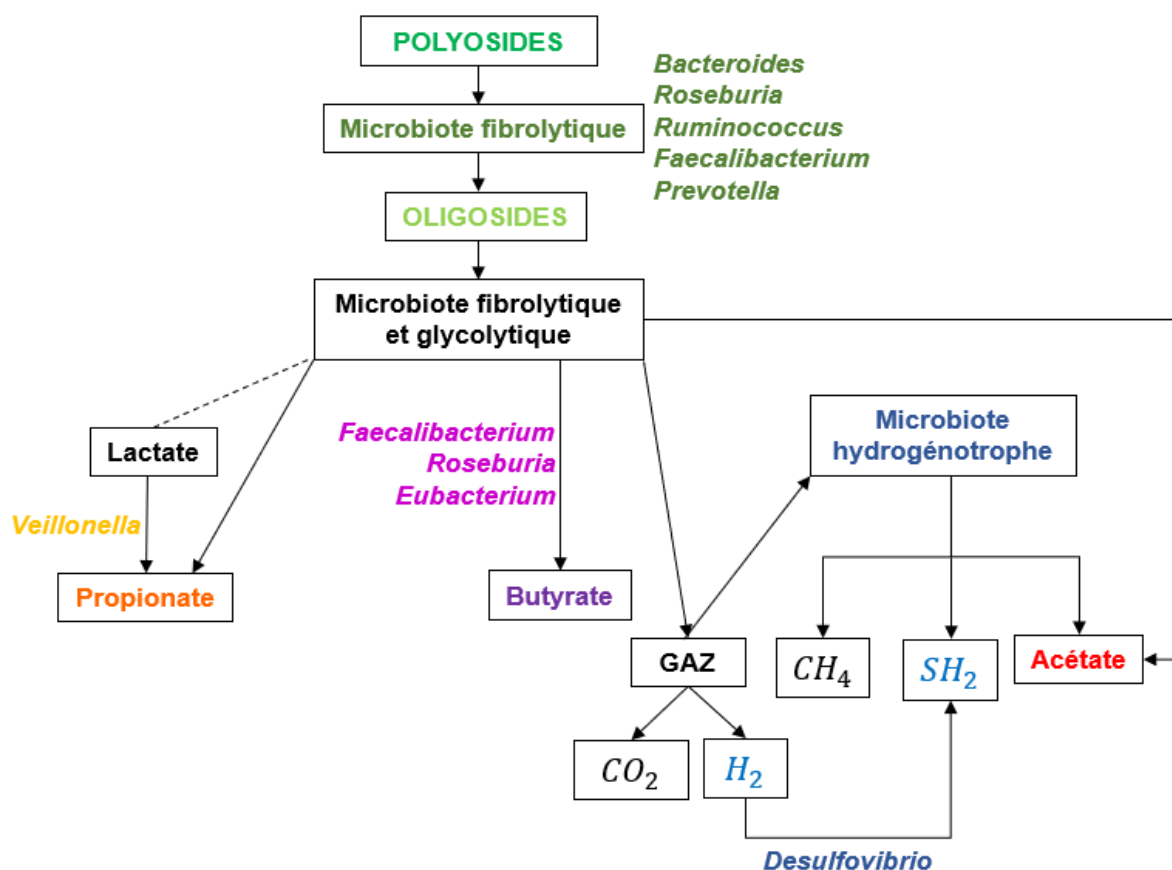


Figure 5 : Chaîne trophique de la fermentation de glucides (2,7)

La fermentation des glucides aboutit à la formation d'**acides gras à chaîne courte**: acétate, butyrate et propionate.

- **Métabolisme des gaz**

Le dihydrogène (H_2) est le gaz principalement formé lors des processus fermentaires. L'élimination de ce gaz est fondamentale pour maintenir la pression partielle en dihydrogène à un niveau faible permettant une oxydation plus complète des substrats et une augmentation du gain total d'ATP pour le microbiote (7). Alors qu'une partie est excrétée par voies pulmonaire et anale, les bactéries hydrogénéotrophes captent la majorité du dihydrogène présent dans le côlon. La transformation en méthane est l'un des devenir possibles. Mais seulement une fraction de la population adulte (30 à 50%) héberge des méthanogènes (7). Sinon de l'acétate est formé à partir du H_2 et du CO_2 :

les espèces bactériennes acétogènes appartiennent aux genres *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Streptococcus* (7) et *Blautia* (2). La troisième voie est la formation de sulfures d'hydrogène par réduction des sulfates. Le chef de file de la communauté bactérienne sulfato-réductrice est le genre *Desulfovibrio* (2).

- **Métabolisme des protéines**

Le métabolisme des protéines fait intervenir des protéases, enzymes protéolytiques bactériennes. Les genres qui représentent les bactéries protéolytiques sont : *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* (22).

Les acides aminés libérés par l'hydrolyse des protéines subissent des réactions de désamination et de décarboxylation. La désamination des acides aminés entraîne la formation d'acides gras à chaîne courte et d'ammoniac. L'acide conjugué de l'ammoniac (NH_4^+) est toxique pour les tissus de l'organisme. Il est transporté jusqu'au foie pour former de l'urée excrétée dans les urines. Le cycle de l'urée est une voie métabolique importante lors de l'exercice physique ou d'un jeûne prolongé.

Les acides aminés notamment composés de carbone et d'azote, sont une source d'énergie alternative pour certaines espèces bactériennes appartenant aux genres *Veillonella*, *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Acidaminococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium* qui ne fermentent pas les glucides (7).

Les composés phénoliques et indoliques, autres produits terminaux du métabolisme des protéines, sont formés à partir des acides aminés aromatiques tels que la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane.

- **Métabolisme des lipides**

Les sels biliaires divisent les amas de graisses arrivant dans l'intestin grêle en fines gouttelettes exposant une surface importante à l'action des enzymes digestives.

90 à 95% des acides biliaires sont réabsorbés au niveau de l'iléon. Ils repartent ensuite par la veine porte au niveau du foie. C'est le cycle entéro-hépatique. Les 5 à 10% restant parviennent dans le côlon pour subir des réactions par des enzymes du microbiote intestinal. Par exemple, la déconjugaison met en jeu les espèces bactériennes des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium* et *Clostridium* (8). La 7- α -hydroxylation est une réaction qui transforme les acides cholique et chénodésoxycholique en acides désoxycholique et lithocholique dits acides biliaires secondaires par les espèces du genre *Clostridium* (8).

Le microbiote intestinal produit des vitamines dont la ménaquinone (vitamine K2), la cobalamine (vitamine B12) et la biotine (vitamine B8) (2).

D. Interaction avec les médicaments

Les médicaments peuvent avoir un impact sur le microbiote intestinal. Une antibiothérapie de courte ou longue durée peut déséquilibrer la flore intestinale. Les probiotiques sont d'ailleurs utilisés pour limiter les effets indésirables de l'antibiothérapie. L'anticancéreux 5-FU (fluorouracile) modifie la composition du microbiote intestinal des souris : l'abondance des espèces des genres *Lactobacillus* et *Bacteroides* est diminuée et les espèces des genres *Clostridium* et *Staphylococcus* sont plus abondantes (24).

Le microbiote intestinal peut avoir un impact sur l'efficacité des médicaments. Par exemple, *Enterococcus faecalis* intervient dans le métabolisme de la lévodopa, traitement de la maladie de Parkinson (25). *Eggerthella lenta* est capable de métaboliser la dopamine (25). D'une part, l'intervention du microbiote intestinal permettrait de comprendre la **variabilité interindividuelle dans la réponse aux médicaments** et d'autre part, agir contre la décarboxylation de la L-dopa par *Enterococcus faecalis* pourrait améliorer l'efficacité du traitement de la maladie de Parkinson.

Yeh *et al.* (26) constatent des différences significatives au niveau du microbiote intestinal entre les répondeurs et les non-répondeurs au sécukinumab utilisé pour traiter le psoriasis.

Bifidobacterium, *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium* peuvent exercer le rôle d'adjuvant pour améliorer la réponse à l'immunothérapie anti-PD1 (27).

Les études présentées ci-après ont été choisies arbitrairement de manière à mettre en évidence l'impact de l'exercice sur le microbiote intestinal, en premier lieu chez les animaux puis chez les humains.

II. DONNÉES PRÉCLINIQUES

A. Étude pionnière

Cette étude japonaise a été publiée en 2008 (28). Elle est la première à s'intéresser aux potentiels effets de l'**exercice** au niveau du gros intestin. Les modèles animaux sont des rats mâles Wistar âgés de 6 semaines. Les rats ont été divisés en deux groupes en fonction de la présence ou non d'une roue pour faire de l'exercice dans leur cage. L'expérience a duré 5 semaines.

Les rats non sédentaires ont parcouru une distance d'environ 3530 (± 950) mètres par jour, ils sont plus minces et ont moins d'appétit que les rats sédentaires (28).

La **morphologie du caecum** des rats non sédentaires est modifiée : le poids du contenu du caecum est significativement plus élevé et la largeur multipliée par 1,5 (**figure 6**).

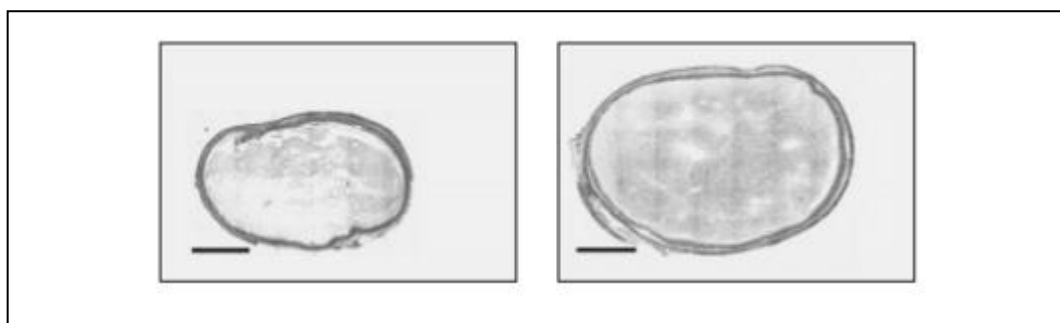


Figure 6 : Comparaison de la largeur du caecum d'un rat sédentaire par rapport à un rat qui fait de la roue d'exercice (28)

Échelle : la barre représente 3 mm

La concentration de **n-butyrate** est 1,6 fois plus élevée dans le caecum des rats qui font de l'exercice. Voici les valeurs de concentrations de n-butyrate obtenues (28) : 4,87 ($\pm 0,41$) $\mu\text{mol/g}$ pour les rats sédentaires et 8,14 ($\pm 1,36$) $\mu\text{mol/g}$ pour l'autre groupe.

Quelle est l'origine de la hausse de n-butyrate chez les rats qui font de l'exercice ? L'hypothèse avancée par les auteurs est la suivante : l'exercice a influencé la composition du microbiote du caecum qui s'est enrichi en **bactéries capables de produire du butyrate**.

B. Test de nage chez les souris

Cette étude de Taïwan a été publiée en 2015 (29). Le test de nage chez les souris permet d'évaluer leur résistance à l'effort. Les 24 souris mâles âgées de 12 semaines composent 3 groupes (n=8) : souris **axéniques**, souris **gnotobiotiques** dont l'intestin est colonisé par une seule bactérie *Bacteroides fragilis* et souris dotées d'un **microbiote intestinal** qui ne compte aucune bactérie pathogène. Les temps de nage sont respectivement de 39, 67 et 82 minutes (29). Les souris axéniques nagent donc environ 2 fois moins longtemps par rapport aux souris qui ont un microbiote intestinal. Ces résultats soulèvent la question d'un lien bidirectionnel : la composition du microbiote intestinal est-elle capable d'influencer les performances physiques ?

C. Effets de l'exercice chez des souris au régime alimentaire différent

Evans *et al.* (30) cherchent à savoir si l'exercice peut moduler le microbiote intestinal des souris. L'exercice est-il capable de contrer l'impact négatif de l'alimentation riche en graisses sur le microbiote intestinal des souris HFD ?

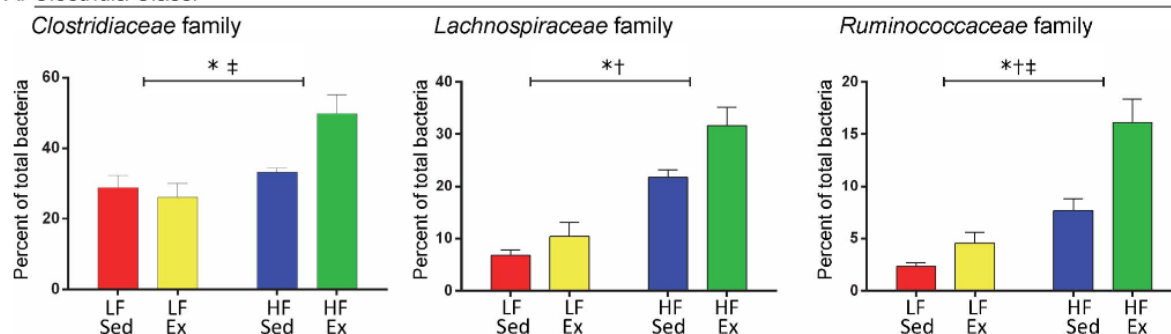
48 souris mâles âgées de 5 semaines ont été divisées en 2 groupes en fonction du type de régime alimentaire testé. 26 souris reçoivent une alimentation riche en graisses (HFD) et 22 souris ont une alimentation pauvre en graisses (LFD). Chacun de ces groupes est divisé en 2 sous-groupes en fonction de l'utilisation de la roue d'exercice présente ou non dans leur cage.

L'exercice réduit significativement la prise de poids des souris HFD (30).

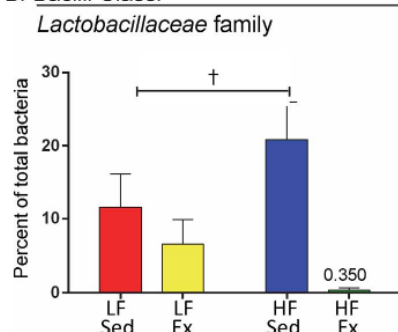
Au niveau du microbiote intestinal, l'exercice augmente le pourcentage des bactéries appartenant au phylum des Bacteroidetes et diminue celui des bactéries appartenant au phylum des Firmicutes à la fois chez les souris LFD et HFD.

La **figure 7** montre la modulation du microbiote intestinal des souris par l'exercice et l'alimentation. L'exercice a significativement augmenté le pourcentage de Lachnospiraceae et de Ruminococcaceae. Ces deux familles appartenant au phylum des Firmicutes représentent les bactéries capables de produire du butyrate. L'alimentation a un effet sur l'augmentation de l'abondance de la famille Lachnospiraceae. L'alimentation et l'exercice ont une synergie d'action sur l'élévation de la proportion de Ruminococcaceae. L'exercice réduit significativement l'abondance d'Actinobacteria chez les souris LFD (30). L'exercice a diminué le pourcentage des familles Lactobacillaceae et Erysipelotrichaceae chez les souris LFD et HFD.

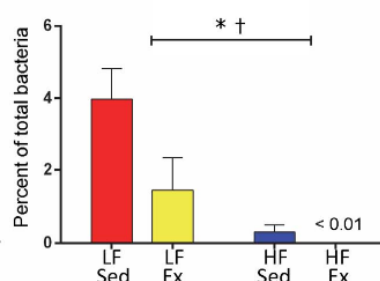
A. Clostridia Class:



B. Bacilli Class:



Turicibacteraceae family



C. Erysipelotrichi Class:

Erysipelotrichaceae family

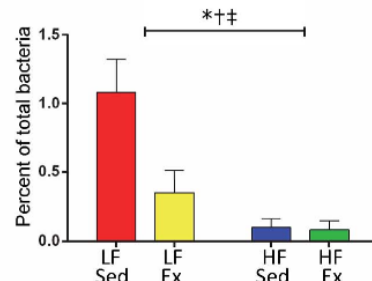


Figure 7 : Effets de l'exercice et de l'alimentation à l'échelle des familles de bactéries

Légende des différences significatives : * $p < 0,05$ pour l'effet de l'alimentation ; † $p < 0,05$ pour l'effet de l'exercice ; ‡ $p < 0,05$ pour l'interaction entre l'alimentation et l'exercice

En revanche, l'alimentation et l'exercice ne modifient pas le temps de transit intestinal (30).

Les variations des abondances des phyla Bacteroidetes et Firmicutes ne sont pas constantes dans les études rapportant les effets de l'exercice. Ces différences sont peut-être dues au fait que l'alimentation n'est pas un facteur suffisamment contrôlé.

L'exercice semble influencer la composition du microbiote intestinal des rats et des souris en modifiant l'abondance de certaines familles de bactéries notamment en augmentant la proportion de bactéries capables de produire du butyrate (28,30). Le microbiote intestinal pourrait influencer les performances physiques des souris (29). Ces observations mettent en évidence une **interaction** entre le **microbiote intestinal** et l'**exercice**. L'**alimentation** est un facteur à prendre en compte qui impacterait cette interaction.

Allen *et al.* (31) observent des différences de modulation du microbiote intestinal chez les souris selon que l'exercice est pratiqué volontairement (libre accès à la roue d'exercice) ou non (tapis roulant forcé).

Nous allons voir à présent les effets de l'exercice sur le microbiote intestinal des humains.

III. DONNÉES CLINIQUES

A. Impact de l'exercice chez des sujets minces et en obésité

Woods *et al.* (32) proposent d'étudier les effets de la pratique d'exercice aérobique (3 séances hebdomadaires de 30 à 60 minutes, d'intensité modérée à plus élevée), pendant 6 semaines (E0 à E6), sur le microbiote intestinal de personnes qui n'ont pas fait de sport depuis 3 mois, et dans le contexte de l'obésité : parmi les 32 volontaires, 14 sédentaires ont un IMC supérieur à 30 kg/m². L'autre groupe compte 18 sujets ayant un IMC < 25 kg/m². De plus, l'étude s'intéresse aux effets du retour à la sédentarité après 6 semaines (W0 à W6) sans pratiquer d'activité physique.

Avec l'aide d'un diététicien et en se basant sur leurs habitudes alimentaires, les participants ont élaboré un menu comprenant les repas à consommer 3 jours avant le recueil des échantillons fécaux. Les apports en protéines, en graisses, en fibres et en glucides ne diffèrent pas significativement entre les 2 groupes.

L'exercice a significativement **augmenté la masse maigre** et diminué la masse grasse (32). Au bout des six semaines d'exercice, la capacité cardiorespiratoire représentée par la $\dot{V}O_{2max}$ des sujets est significativement améliorée (32).

La pratique d'activité physique a eu pour effet d'**augmenter la concentration** fécale des principaux acides gras à chaîne courte : l'**acétate**, le **propionate** et le **butyrate** (32). Cet effet est dépendant de l'IMC : il apparaît en premier chez les sujets minces (32). De plus, l'exercice augmente significativement l'expression des gènes régulant le butyrate et le propionate (32) ce qui expliquerait en partie l'élévation de la concentration des AGCC.

L'exercice est le facteur majeur qui explique à 61,2% (32) les variations positives des espèces bactériennes de cinq genres : *Roseburia spp*, *Lachnospira spp*, *Clostridiales spp*, *Faecalibacterium spp* et *f_Lachnospiraceae spp* toutes corrélées positivement à l'augmentation du butyrate (32). L'hypothèse émise par Matsumoto *et al.* (28) semble se confirmer chez les humains : l'exercice stimulerait le développement des bactéries capables de produire du butyrate.

Le **retour à la sédentarité** entraîne des effets contraires à ceux observés précédemment :

- une diminution de la masse maigre et une légère augmentation de la masse grasse chez les sujets minces
- une diminution significative de la concentration de butyrate et de l'expression des gènes régulant le butyrate et le propionate chez les sujets minces et obèses
- une diminution significative du pourcentage des bactéries produisant du butyrate chez les sujets minces et obèses

Les changements observés sous l'effet de l'exercice sont donc **réversibles**.

Que se passe-t-il lorsque la pratique sportive est augmentée ?

B. Cyclistes amateurs et professionnels

Cette étude a pour but de comparer la composition du microbiote intestinal de cyclistes professionnels sachant qu'ils ne pratiquent pas le même nombre d'heures. Le **tableau 1** rapporte les valeurs de l'abondance de *Prevotella* en fonction du nombre d'heures de cyclisme pratiquées par semaine.

Nombre d'heures de cyclisme pratiquées par semaine	6 à 10 heures	16 à 20 heures	> à 20 heures
Abondance de <i>Prevotella</i> (%)	0,15	12,12	14,75

Tableau 1: Variation de l'abondance de *Prevotella* en fonction du nombre d'heures de cyclisme pratiquées par semaine (33)

Il existe une corrélation significative (33) entre le nombre d'heures de cyclisme pratiquées et l'abondance de *Prevotella*. On observe que plus la pratique sportive est importante, plus *Prevotella* est abondante. La présence de *Methanobrevibacter smithii* est aussi l'une des caractéristiques du microbiote intestinal des cyclistes professionnels (33).

On peut se demander si la composition du microbiote intestinal est caractéristique de l'activité physique pratiquée (cyclisme, course...).

À quoi ressemble le microbiote intestinal des sportifs de haut niveau ?

C. Le microbiote intestinal de rugbymen professionnels

L'étude de Clarke *et al.* (34) est la première à montrer l'impact de l'exercice sur le microbiote intestinal chez les humains et a été publiée en 2014. Les 40 joueurs de rugby professionnels de l'étude ont un IMC moyen égal à 29. Du fait de leur masse musculaire importante, les rugbymen peuvent être considérés comme en surpoids voire obèses. Leur taille corporelle dépend aussi de leur position dans l'équipe : les joueurs à l'avant ont un IMC élevé alors que les joueurs à l'arrière ont plutôt un IMC normal ou bas (35). L'IMC peut être un facteur confondant qui interfère dans l'interprétation des résultats c'est pourquoi 23 des 46 Irlandais recrutés comme témoins ont un IMC ≤ 25 et l'autre moitié a un IMC > 28 .

L'étude intègre l'alimentation comme facteur également capable d'influencer la composition du microbiote intestinal. En effet, la tenue d'un journal alimentaire par les participants de l'étude a permis de comparer leurs apports alimentaires.

La **diversité α** du microbiote intestinal des rugbymen professionnels, mesurée par les indices de Shannon et de Simpson, est significativement plus élevée par rapport aux témoins (34). Le taux plasmatique de créatine kinase, marqueur de l'exercice, est plus élevé chez les rugbymen professionnels par rapport aux témoins (34). La diversité α est significativement corrélée à la **consommation de protéines** et au taux de créatine kinase (34).

Le nombre de phyla et de familles de bactéries recensés est environ 2 fois plus important parmi les joueurs de rugby par rapport aux témoins qui ont un IMC ≤ 25 . 113 genres de bactéries ont été détectés dans les échantillons des athlètes, 65 et 61 respectivement pour les Irlandais à IMC bas et élevé (34).

L'abondance d'*Akkermansia* est plus élevée et celle de *Bacteroidetes* diminuée, de manière significative pour le groupe de joueurs professionnels de rugby par rapport aux témoins à IMC élevé (34). Le microbiote intestinal des athlètes présente des proportions plus faibles de Lactobacillaceae et de *Lactobacillus* par rapport aux témoins de corpulence normale (34). Le microbiote intestinal des rugbymen est enrichi par le phylum Firmicutes, par les familles Ruminococcaceae et Succinivibrionaceae en comparaison avec les témoins à IMC élevé et le genre *Prevotella* avec la famille Erysipelotrichaceae sont plus abondants par rapport aux témoins à IMC faible (34).

Les athlètes ont des taux significativement plus élevés d'acétate, de butyrate, de propionate et de valérate (36). Les concentrations de propionate sont fortement corrélées à la consommation de protéines et parallèlement, les concentrations de butyrate à la consommation de fibres (36). Les athlètes ont des taux plus élevés de triméthylamine-N-oxyde (TMAO), de L-carnitine, de créatine, et de lysine (36).

Ces différences observées ne sont-elles pas dues au fait que les sportifs professionnels ont une alimentation particulière ?

Les rugbymen consomment de plus grandes quantités de calories, de protéines, de graisses, de glucides et de fibres (34). La consommation de **protéines** représente 22% des apports alimentaires des joueurs de rugby professionnels contre 16% et 15% respectivement pour les témoins à IMC bas et élevé (34). Les rugbymen ont recours aux **compléments** qui constituent leur deuxième source de protéines après la consommation de viande et de produits carnés, alors qu'elle n'est pas référencée parmi les sources de protéines des groupes témoins (**figure 8**). La concentration plus élevée d'acide 3-hydroxypentanoïque chez les athlètes proviendrait de leur consommation d'œufs (36).

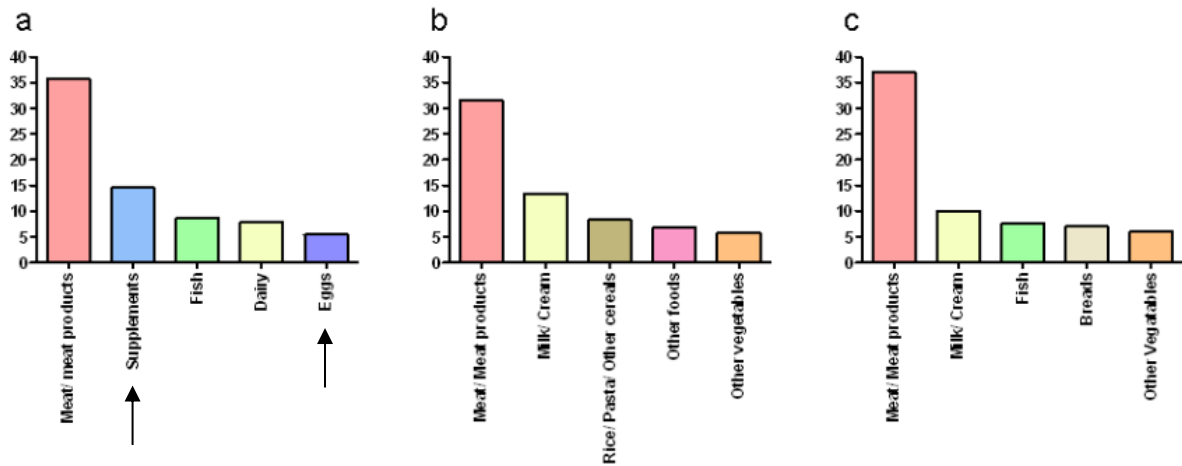


Figure 8 : Top 5 des groupes d'aliments sources de protéines (34) chez les athlètes (a), chez les témoins à IMC faible (b) et chez les témoins à IMC élevé (c)

On peut conclure que l'alimentation et l'exercice physique peuvent moduler la composition du microbiote intestinal.

IV. MÉCANISMES LIÉS À L'EXERCICE ET AU MICROBIOTE INTESTINAL

A. Le ratio Bacteroides/Firmicutes

La distance parcourue semble influencer sur la composition du microbiote intestinal. Il a été démontré, chez des souris, que le ratio Bacteroidetes/Firmicutes est inversement corrélé à la distance qu'elles parcourent que leur alimentation soit riche ou faible en graisses (30). On observe que plus la **distance parcourue** est longue, plus le ratio Bacteroidetes/Firmicutes diminue.

Bien que Liu *et al.* (37) n'observent aucune variation de l'abondance de *Bacteroidetes* et du ratio Bacteroidetes/Firmicutes chez des rats femelles ovariectomisées à la capacité d'endurance différente, ils montrent que la distance parcourue est positivement corrélée à l'abondance de *Christensenellaceae* mais inversement corrélée à celle de *Clostridiaceae* et de *Desulfovibrionaceae* (37).

Le volume de dioxygène consommé s'accroît pour alimenter principalement les muscles en activité jusqu'à une valeur maximale qui ne peut être dépassée : la **VO₂max**. La pratique régulière d'une activité physique améliorerait la capacité cardiorespiratoire (32). Le ratio Firmicutes/Bacteroidetes est significativement corrélé à la VO₂max (38).

B. Les acides gras à chaîne courte

Les **acides gras à chaîne courte** sont des métabolites issus de la fermentation des fibres par le microbiote intestinal. D'après les données précliniques et cliniques, l'exercice contribuerait à stimuler leur production. L'**acétate** (2 atomes de carbone), le **propionate** (3C) et le **butyrate** (4C) représenteraient à eux seuls 95% (39) des acides gras à chaîne courte formés. Le butyrate est rapidement absorbé pour fournir de l'énergie aux colonocytes. L'acétate permet d'assurer la synthèse du cholestérol et de glutamine (40). Le propionate est en partie consommé par les hépatocytes pour assurer la néoglucogenèse (41). L'administration de **propionate** de sodium influence la composition du microbiote intestinal : l'abondance de Bacteroidetes dont le genre *Bacteroides* est augmentée et l'abondance de Firmicutes dont le genre *Lactobacillus* est diminuée (42). L'acétate, le propionate et le butyrate favorisent la lipolyse, induisent la différenciation du tissu adipeux, augmentent la dépense énergétique via la thermogenèse (43).

Les acides gras à chaîne courte peuvent exercer une pression de sélection sur les bactéries : 40 mM d'AGCC empêchent la croissance d'*Escherichia coli* O157:H7 à un pH de 5,5 (44).

Le butyrate possède de multiples propriétés et ses sites d'action majeurs sont : le muscle, le côlon, le tissu adipeux et le foie (**figure 9**). Les principaux genres bactériens capables de produire du butyrate sont : *Clostridia*, *Eubacteria* et *Roseburia* (45).

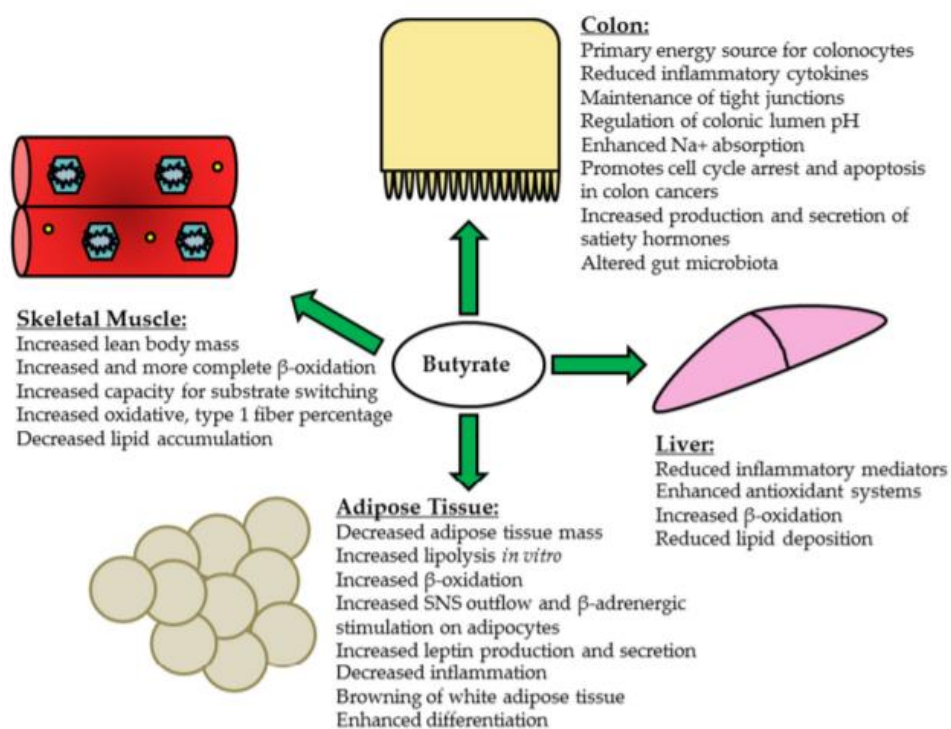


Figure 9 : Propriétés du butyrate au niveau du côlon, du muscle squelettique, du foie et du tissu adipeux (46)

Le butyrate peut avoir un impact sur l'effet « barrière » du microbiote intestinal. Le butyrate de sodium augmente l'expression de la protéine claudine-1 (47). Comme on peut le voir sur la **figure 10**, les protéines de jonctions serrées (ZO-1 et occludine) sont beaucoup plus présentes dans les cellules traitées par le butyrate de sodium.

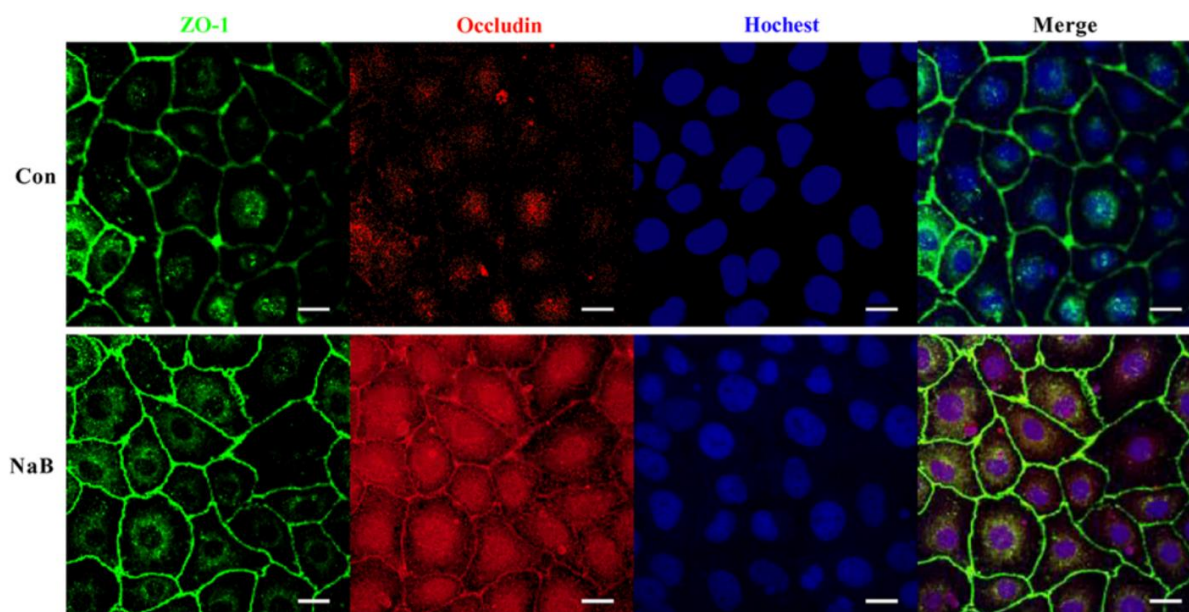


Figure 10 : Jonctions serrées de cellules épithéliales intestinales témoins et traitées pendant 24 heures par du butyrate de sodium (concentration égale à 4 mM) impliquant les protéines : ZO-1 et occludine mises en évidence par immunofluorescence (47)

Le butyrate a une action sur le transport ionique : d'une part, il stimule l'absorption de NaCl et d'autre part, il diminue la sécrétion de Cl^- en bloquant le co-transporteur NKCC1. L'administration concomitante de butyrate, par voie orale, a amélioré les symptômes cliniques d'un enfant atteint de diarrhée chlorée congénitale : consistance des selles, nombre d'épisodes d'incontinence fécale diminué et à la dose de 100mg/kg/jour, la concentration des électrolytes fécaux est revenue à la normale (48).

Le butyrate provoque l'hyperacétylation des histones par inhibition des histones désacétylases (49) recrutées pour éteindre la transcription des gènes. L'augmentation de l'acétylation promeut le déroulement de l'ADN autour des histones pour rendre accessible la chromatine et activer la transcription des gènes.

C. Les acides biliaires

Parmi les acides biliaires primaires (PBA), on compte l'acide cholique et l'acide chénodéoxycholique. L'acide désoxycholique et l'acide lithocholique font partie des acides biliaires secondaires (SBA). Après 4 semaines de roue d'exercice, les rats ont des concentrations d'acides biliaires augmentées dont l'acide cholique (CA), l'acide β -muricholique (β -MCA), l'acide ω -muricholique (ω -MCA) et l'acide lithocholique (LCA), de plus le ratio SBA/PBA est diminué (50). L'activité physique augmenterait l'excrétion d'acides biliaires primaires (51) qui peuvent avoir une activité antimicrobienne (52). L'acide cholique est capable d'influencer la composition du microbiote intestinal. Islam *et al.* (53) ont montré que la supplémentation en **acide cholique** chez des rats augmente l'abondance relative des Firmicutes et diminue celle des Bacteroidetes. Sous l'effet de l'acide cholique, les abondances des classes Clostridia, Erysipelotrichi et du genre *Blautia* sont augmentées (53). Les concentrations des principaux acides gras à chaîne courte diminuent lorsque la concentration en acide cholique augmente. Les souris, qui ont une alimentation riche en graisses supplémentée en acide cholique, consomment plus de dioxygène et produisent plus de dioxyde de carbone (54). Watanabe *et al.* ont pour objectif d'élucider le mécanisme qui conduit à l'augmentation de l'expression de la désiodase de type 2 (D2) dans le tissu adipeux brun. Cette enzyme catalyse la conversion de la prohormone T4 en T3 qui est la forme active. Les hormones thyroïdiennes participent à la thermogénèse par l'augmentation de la consommation d'oxygène et la production de chaleur. L'activation du récepteur GPR5 par fixation des acides biliaires entraîne la production d'AMP cyclique qui active la protéine kinase A qui migre vers le noyau pour déclencher la transcription du gène qui code pour la désiodase de type 2. Cette dernière est exprimée dans le muscle squelettique : tout comme les AGCC, les acides biliaires pourraient augmenter la dépense énergétique dans le muscle (55).

Les acides biliaires secondaires sont capables d'activer le récepteur Farnesoid X Receptor (FXR) régulant la lipogénèse et induisant l'oxydation lipidique dans les mitochondries hépatiques (56).

L'acide désoxycholique a une forte affinité pour le récepteur TGR5 qui, une fois activé, augmente la consommation d'oxygène (56).

Wertheim *et al.* ont remarqué qu'une augmentation de l'activité physique était associée à une réduction de la concentration fécale des acides biliaires, ce qui pourrait s'expliquer par une réduction du temps de transit du côlon (57).

L'un des mécanismes par lequel l'exercice pourrait transformer le microbiote intestinal est la modification du profil des acides biliaires (55). L'association négative entre l'activité physique et la concentration d'acides biliaires se renforce lorsque la pratique de l'activité physique s'intensifie (55). Les acides biliaires exercent une pression de sélection sur les bactéries et modifient le microbiote intestinal.

D. Problèmes gastro-intestinaux et perméabilité intestinale

L'étude de ter Steege *et al.* (58) rapporte les **problèmes gastro-intestinaux** des coureurs : notamment des nausées, régurgitations, éructations, crampes abdominales et diarrhées. La déshydratation peut exacerber ces symptômes. L'incidence des symptômes gastro-intestinaux augmente lors des ultra-marathons (59).

De plus, les AINS sont couramment utilisés chez les athlètes (60) et présentent de nombreux effets indésirables : nausées, gastralgies, douleurs abdominales, saignements digestifs et ulcérations gastroduodénales.

1. Motilité intestinale et transit intestinal

Leiper *et al.* (61) ont montré que la course à une intensité élevée (sprint) ralentit la **vidange gastrique** par rapport à la marche. L'exercice d'intensité faible à modérée semblerait favoriser la **motilité intestinale** contrairement à l'exercice prolongé et intense (59). L'activation du système sympathique pourrait retarder la vidange gastrique en réponse au stress (62). Les acides gras à courte chaîne, dont la production est augmentée sous l'effet de l'exercice, peuvent stimuler la production de GLP-1 qui ralentit la vidange gastrique. *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus acidophilus* stimulent la motilité intestinale à l'inverse des espèces du genre *Escherichia* (63,64). *Bifidobacterium lactis* est associée à une réduction significative de la distension abdominale (65).

L'exercice diminuerait le **temps de transit** gastro-intestinal, limitant le contact prolongé des pathogènes avec la muqueuse gastro-intestinale (66) bien que des résultats contradictoires existent. Par exemple, l'étude de van Nieuwenhoven *et al.* (67) observe, chez des athlètes qui souffrent de problèmes gastro-intestinaux, un ralentissement significatif de leur transit intestinal lorsqu'ils courent par rapport au repos (67).

Le martèlement du sol, lors de la course à pied, transmet des ondes mécaniques aux viscères, ce qui pourrait être responsable de l'augmentation de la vitesse du transit intestinal (68).

10 volontaires pratiquant la course ou le cyclisme ont des temps de transit intestinal inférieurs par rapport au repos (69). Si on compare la course par rapport au cyclisme, les temps de transit intestinal sont plus courts lorsque les volontaires courent sauf pour 4 d'entre eux (**figure 11**). Néanmoins, cette différence n'étant pas statistiquement significative, on ne peut pas conclure que la course raccourcit plus le temps de transit intestinal que le cyclisme.

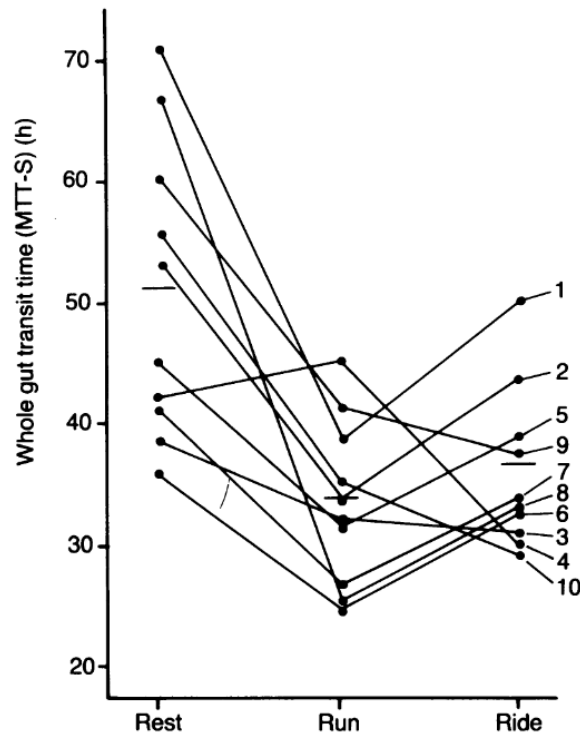


Figure 11 : Effets de la course, du cyclisme et du repos sur le temps de transit intestinal (69)

Seulement un cinquième des athlètes de l'étude de Strid *et al.* (70) pratiquant la course d'orientation (n=15) ont un temps de transit du côlon accéléré. De plus, l'accélération est uniquement observée sur un segment : le côlon descendant (70).

L'étude de Song *et al.* publiée en 2018 (71) cherche à examiner les effets de l'exercice combiné (course et bande élastique de résistance) sur le temps de transit du côlon de patients schizophrènes. Après 12 semaines d'exercice pratiqué 60 minutes par jour à raison de 3 fois par semaine, les temps de transit du rectosigmoïde et du côlon total sont significativement diminués (71). Les temps de transit du côlon ascendant et descendant sont aussi diminués mais pas de manière statistiquement significative (71).

2. Ischémie

Au repos, la circulation splanchnique mobilise environ 20% du débit cardiaque (72). Le territoire splanchnique irrigue le tractus gastro-intestinal, le foie, le pancréas et la rate. Pendant l'exercice, la répartition du flux sanguin est modifiée au profit des muscles mais au détriment de la circulation splanchnique. La stimulation du système sympathique induite par l'exercice entraîne une vasoconstriction du territoire splanchnique qui est proportionnelle à l'intensité de l'exercice (73). Une réduction de 80% du flux splanchnique a été observée chez 8 volontaires après 1 heure de vélo (74). Il s'ensuit une hypoperfusion au niveau gastro-intestinal (75). L'ischémie provoquée par l'exercice à une intensité élevée accroît la production de peroxyde d'hydrogène ce qui conduit, par activation de protéines kinases, à une phosphorylation de l'occludine réduisant son interaction avec la zonula occludens ZO-1, autre protéine des jonctions serrées (76,77). L'ischémie, en perturbant l'assemblage des jonctions

serrées, peut augmenter la perméabilité intestinale, entraînant le passage de lipopolysaccharides (LPS) et d'entérobactéries dans la circulation sanguine pouvant conduire à l'endotoxémie (78). Le peroxyde d'hydrogène est capable d'activer le facteur NF- κ B qui contrôle la transcription des cytokines pro-inflammatoires. TNF- α dont la sécrétion est augmentée dans un contexte d'ischémie-reperfusion (79), IFN- γ et IL-1 β peuvent participer à la réorganisation des jonctions serrées (76).

L'ischémie prolongée entraîne un risque de nécrose (68).

Wang *et al.* ont montré que l'ischémie-reperfusion modifie le microbiote du côlon de rats et favorise la prolifération d'*Escherichia coli* et de *Prevotella oralis* (80). En revanche, la prolifération de *Lactobacilli*, plus tardive, coïncide avec le moment où la muqueuse du côlon commence à se restaurer à partir de 6 heures de reperfusion (**figure 12 B**).

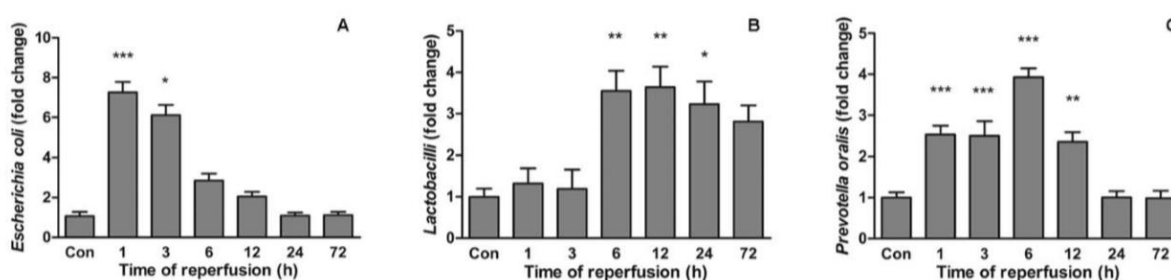


Figure 12 : Analyse quantitative des espèces de bactéries caractéristiques de l'ischémie/reperfusion (80)

Légende : *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

3. Hyperthermie et déshydratation

La réalisation d'un exercice physique entraîne une production de chaleur proportionnelle à son intensité (81). Sans les mécanismes thermorégulateurs, la température corporelle augmenterait de 1°C toutes les 5 à 7 minutes (81). La répartition du flux sanguin est notamment modifiée : le sang afflue dans le réseau capillaire de la peau dans le but d'accroître les pertes de chaleur corporelle (76).

Existe-t-il un lien entre l'hyperthermie et la perméabilité intestinale ?

Lambert *et al.* testent l'effet du **stress thermique** chez des rats. Comme on peut le voir sur la **figure 13**, au bout de 15 minutes, les villosités intestinales commencent à muer puis les villosités continuent de se déformer au cours du temps. Au bout de 60 minutes, les villosités sont complètement dénudées (82).

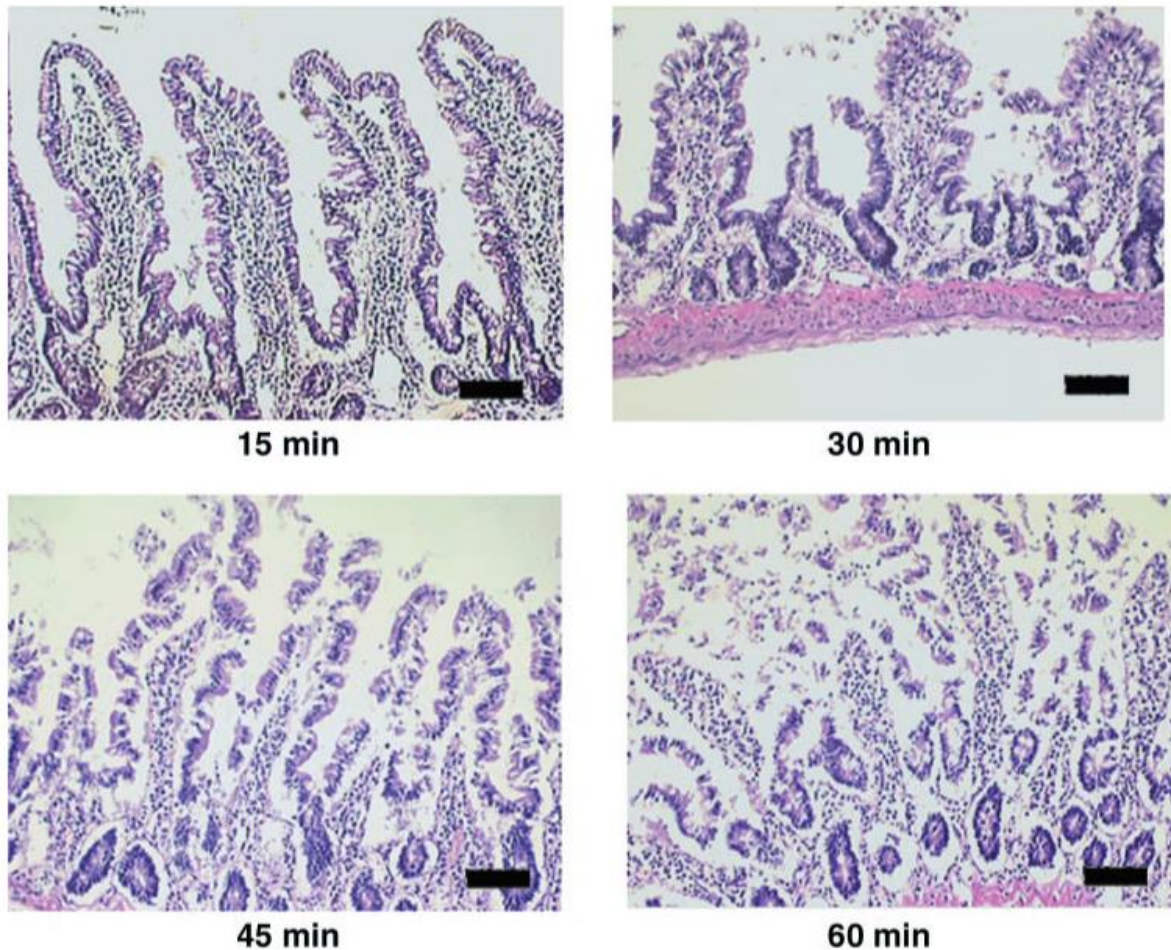


Figure 13 : Effets du stress thermique (température du côlon égale à 41,5-42°C) sur l'épithélium de l'intestin grêle de rat au bout de 15, 30, 45 et 60 minutes (83)

Le stress thermique pourrait augmenter la perméabilité intestinale en induisant la phosphorylation des protéines des jonctions serrées diminuant l'interaction de l'occludine et de la claudine avec ZO-1, ZO-2 et ZO-3 (**figure 14**).

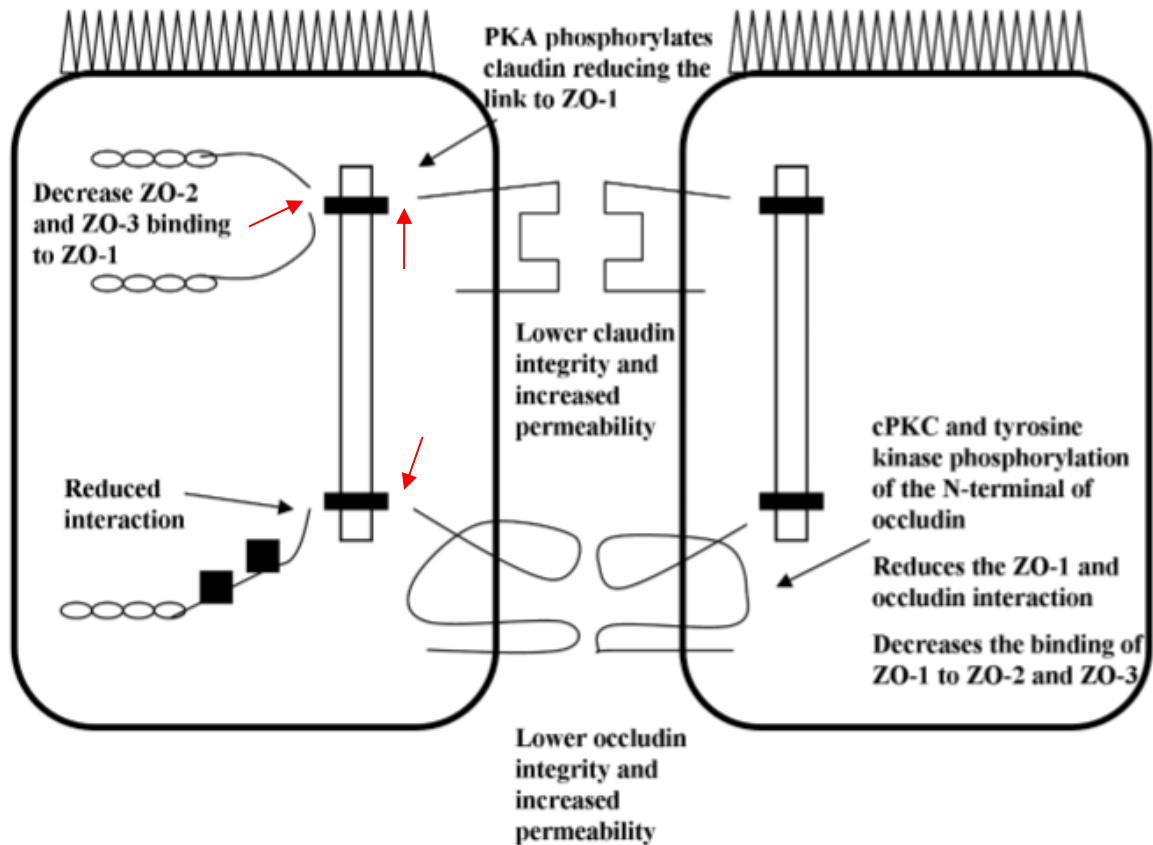


Figure 14 : Schéma qui montre la déstabilisation des jonctions serrées par le mécanisme de phosphorylation des claudines et des occludines (76)

Légende : les points de rupture des jonctions serrées sont représentés par les flèches rouges

Néanmoins, on ne sait pas si la perte de l'intégrité de la barrière intestinale est un effet direct ou indirect du stress thermique (76).

La **perméabilité intestinale** peut être évaluée par le test lactulose-rhamnose en mesurant l'élimination urinaire de ces saccharides ingérés par voie orale : le résultat est exprimé sous la forme d'un rapport de concentrations urinaires. Le rhamnose est le marqueur de la perméabilité des petites molécules qui traversent l'épithélium intestinal à l'inverse du lactose qui est une plus grosse molécule dont le passage est paracellulaire. La moyenne du **ratio urinaire lactulose/rhamnose** de 6 volontaires est significativement plus élevée après avoir couru à une intensité correspondant à 80% de leur pic de vO_2 (84). La concentration plasmatique de **LPS** a été mesurée chez 30 militaires et 2 athlètes de fond qui ont couru un marathon de 21 kilomètres : elle est significativement augmentée de 31,6% après la course (85). L'exercice semble donc modifier la perméabilité intestinale. La question est de savoir s'il existe un lien avec l'hyperthermie. Yeh *et al.* (26) ont examiné la concentration de LPS chez 10 volontaires qui ont réalisé une course de 60 minutes dans deux environnements différents. Tout d'abord, la température corporelle moyenne des participants ainsi que leur fréquence cardiaque sont significativement augmentées à partir de 35 et 20 minutes de course respectivement (26).

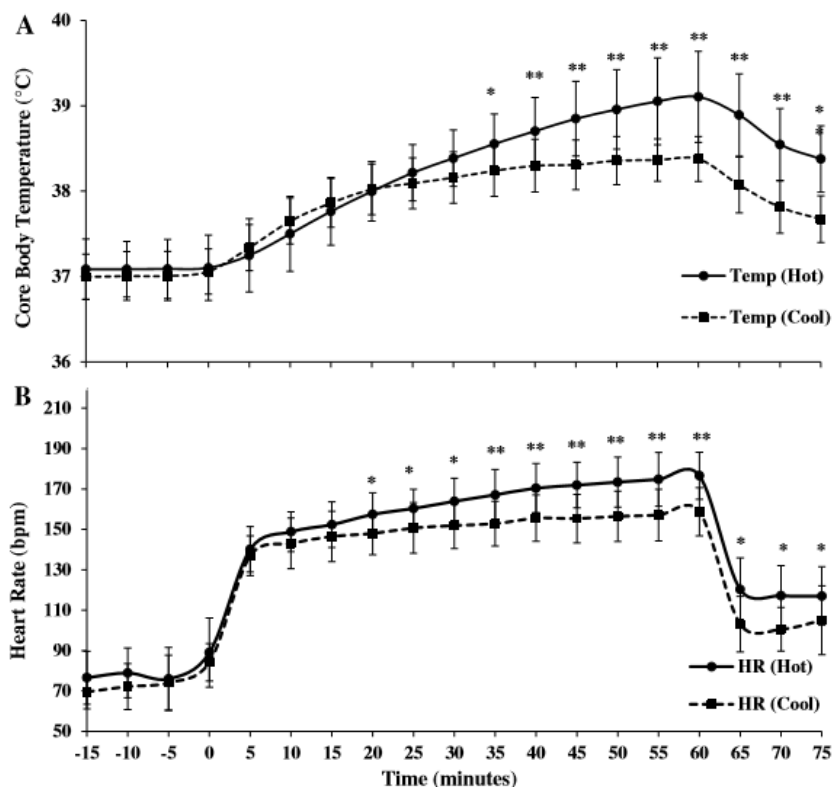


Figure 15 : Évolution de la température corporelle et de la fréquence cardiaque pendant la course (26)

Légende : * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$

La température corporelle moyenne s'élève à $39,1^{\circ}\text{C}$ ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) à la fin de la course lorsque celle-ci se déroule dans l'environnement à 33°C avec 50% d'humidité, et atteint $38,4^{\circ}\text{C}$ ($\pm 0,3^{\circ}\text{C}$) dans l'environnement à 25°C avec 60% d'humidité (26). La concentration plasmatique de LPS est significativement augmentée d'environ 54 % après la course dans l'environnement à 33°C (26). Néanmoins elle ne diffère pas de manière significative dans l'autre environnement (26). La concentration plasmatique de claudine-3 (CLDN3) est significativement augmentée dans les deux environnements (26). La dislocation de cette protéine est un marqueur de l'augmentation de la perméabilité intestinale. La concentration plasmatique de LPS est corrélée positivement à la concentration plasmatique de CLDN3 mesurées après l'exercice (26).

D'après les résultats de l'étude de Yeh *et al.*, l'exercice n'est pas le seul facteur à prendre compte, le stress thermique participerait également à l'augmentation de la perméabilité intestinale chez les individus.

Le **tableau 2** répertorie d'autres études qui ont relevé une élévation de la température corporelle après l'exercice :

Auteurs de l'étude et population	Température au repos (°C)	Type d'exercice et conditions environnementales	Température post-exercice	Perméabilité intestinale	
Zuhl <i>et al.</i> (86) 7 participants entraînés à l'endurance	NC	60 min de course à 70 % de la VO_2 max	$T_C = 39,5^\circ\text{C}$	↑* ratio L/R	
		à 30°C avec 12 à 20 % d'humidité			
Lim <i>et al.</i> (87) 18 coureurs d'endurance	$T_{GI} = 36,68$	course à 70 % de la VO_2 max	$T_{GI} = 39,5^\circ\text{C}$	↑* concentration d'endotoxines	
		à 35°C avec 40 % d'humidité			
Pals <i>et al.</i> (88) 6 participants non sédentaires	$T_{RE} = 36,9$	à 22°C avec 50 % d'humidité	60 min de course à 40 % du pic de VO_2	$T_{RE} = 38,0^\circ\text{C}$	↑ ratio L/R
			60 min de course à 60 % du pic de VO_2	$T_{RE} = 38,7^\circ\text{C}$	↑ ratio L/R
			60 min de course à 80 % du pic de VO_2	$T_{RE} = 39,6^\circ\text{C}$	↑* ratio L/R
Shing <i>et al.</i> (89) 8 coureurs d'endurance	$T_{GI} = 36,6$	course à 80% du seuil ventilatoire	$T_{GI} = 39,4^\circ\text{C}$	↑* concentration d'endotoxines	
		à 35°C avec 40 % d'humidité			
Lambert <i>et al.</i> (90) 20 coureurs d'endurance	$T_{RE} = 36,5$	60 min de course à 70 % de la VO_2 max	$T_{RE} = 38,7^\circ\text{C}$	↑ ratio L/R	
		à 24°C avec 33% d'humidité			

Tableau 2 : Synthèse d'études qui montrent l'impact de l'exercice sur la température corporelle et la perméabilité intestinale (59,91)

Légende : ↑ : augmentation ; * résultat significatif ; NC : non connue ; T_C : température corporelle ; ratio L/R : ratio lactulose/rhamnose ; T_{GI} : température gastro-intestinale ; T_{RE} : température rectale

Pires *et al.* ont montré une corrélation positive entre l'hyperthermie induite par l'exercice et la perméabilité intestinale à partir d'études sélectionnées sans pour autant affirmer l'existence d'une relation cause à effet entre ces deux paramètres et ont aussi constaté que lorsque la température corporelle dépasse 39°C, une augmentation de la perméabilité intestinale est toujours observée (91). L'objection que les auteurs reconnaissent est que la température corporelle n'atteint pas systématiquement les 39-40°C sous l'effet de l'exercice seul, cette observation étant plutôt réservée pour les athlètes et dans un environnement particulier.

Le microbiote intestinal peut influencer le transport cellulaire des solutés à travers la muqueuse intestinale (45). Le phylum Bacteroidetes diminue significativement les taux plasmatiques de sodium (92). Le genre *Clostridium* réduit significativement l'osmolalité plasmatique (92).

L'activation de la sécrétion de Cl⁻ diminue l'épaisseur de la couche interne de mucus au niveau du côlon proximal et distal, augmente l'abondance du genre *Lactobacillus* appartenant au phylum des Firmicutes et celle du genre *Alistipes* du phylum des Bacteroidetes (93).

En conclusion, c'est de l'**imbrication** de plusieurs facteurs que découle l'hyperthermie et l'augmentation de la perméabilité intestinale : la durée et l'intensité de l'exercice, les conditions environnementales dans lesquelles est réalisé l'exercice physique, le niveau d'entraînement des sujets qui se prêtent à l'exercice ainsi que leur niveau d'hydratation (91).

Le **schéma 1** synthétise les étapes conduisant à l'augmentation de la perméabilité intestinale :

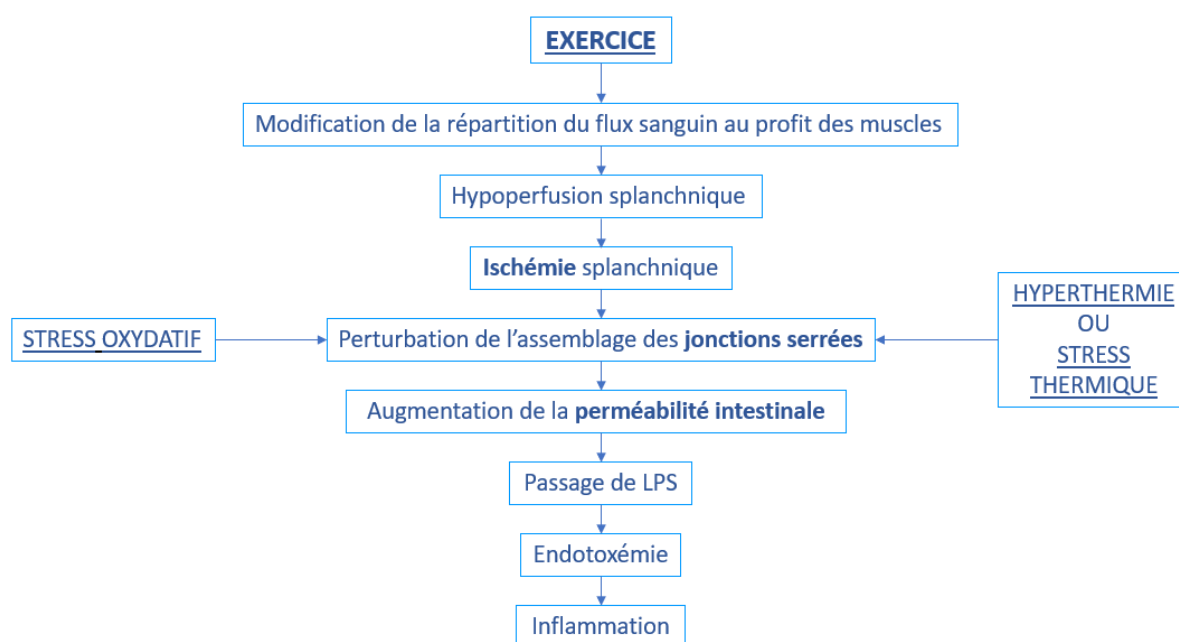


Schéma 1 : Mécanismes induits par l'exercice aboutissant à l'augmentation de la perméabilité intestinale

L'étude de Bruinvels *et al.* (94) révèle que 36,7% des athlètes de haut niveau souffrent de ménorrhagie et parmi elles ; 57,6% ont connu un épisode d'anémie et 81,8% ont eu recours à une supplémentation en fer. 66,7% des athlètes de haut niveau qui souffrent de ménorrhagie trouvent que cela affecte leur entraînement et leurs performances.

E. Exercice, système immunitaire et microbiote intestinal : cercle vertueux ou vicieux ?

La pratique d'une activité physique régulière contribuerait à atténuer la réponse immunitaire inflammatoire. Les diabétiques de type 2 qui pratiquent une activité physique d'intensité élevée combinant exercice d'aérobie et de résistance, ont des taux de cytokines **pro-inflammatoires** IL-1 β , IL-6, TNF- α et IFN- γ significativement diminués tandis que les taux de cytokines **anti-inflammatoires** IL-4 et IL-10 sont significativement augmentés de 47% et de 84% respectivement par rapport aux diabétiques de type 2 sédentaires (95). Les rugbymen professionnels de l'étude de Clarke *et al.* (34) ont des taux significativement diminués des cytokines **pro-inflammatoires** IL-1 β et de TNF- α , cependant le taux d'IL-8 est significativement augmenté par rapport aux témoins à IMC élevé. L'exercice chronique peut diminuer significativement l'expression des récepteurs TLR4 à la surface des cellules CD14⁺ (96).

Les résultats semblent différents après un épisode d'activité physique **intense**. L'exercice intense augmente le nombre de neutrophiles et de lymphocytes circulants (97). Le nombre de cellules Natural Killer (NK) est transitoirement augmenté après un exercice intense, lorsqu'il se prolonge, leur nombre diminue (97). Après un marathon, le taux d'IL-6 peut être multiplié par 100 (98). Après 90 minutes de tapis de course, le taux de TNF- α est significativement diminué dans les cellules hippocampiques et dans les lymphocytes de l'intestin des souris (99). 2 heures après cet effort, les souris ont un taux d'IL-6 significativement augmenté dans leurs cellules hippocampiques et dans les lymphocytes de l'intestin, de même pour le taux d'IL-1 β (99). La corticostérone dont la concentration plasmatique est significativement plus élevée après l'effort, serait impliquée dans la modification du profil des cytokines inflammatoires au niveau de l'hippocampe (99). De plus, nous avons vu qu'un exercice intense peut provoquer hyperthermie, déshydratation et Ischémie susceptibles de fragiliser la barrière intestinale. L'augmentation de la perméabilité intestinale conduisant au passage de LPS et à l'endotoxémie peut déclencher une réponse immunitaire (45). Les endotoxines activent les récepteurs TLR4 et CD14 des cellules entraînant une libération de cytokines pro-inflammatoires comme TNF- α et IL-1 β (100). L'endotoxémie est corrélée négativement avec *Bifidobacterium spp* (101).

La **figure 16** montre le processus de l'inflammation déclenchée par l'augmentation de la perméabilité intestinale.

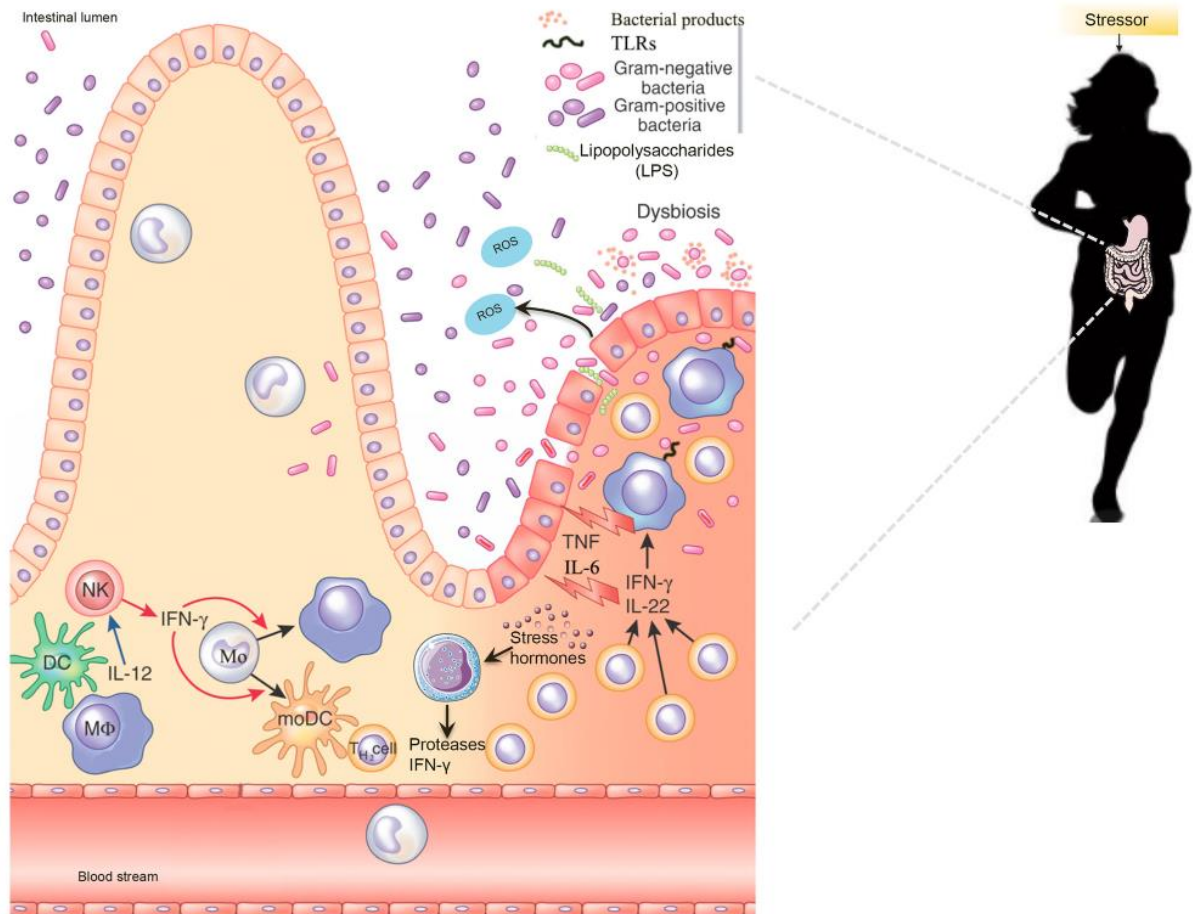


Figure 16 : Rupture de la barrière intestinale sous l'effet d'un exercice d'intensité élevée et déclenchement d'une réaction inflammatoire (78)

Les cytokines TNF- α et IL-6 peuvent inhiber l'activation de la protéine kinase AMP-dépendante (AMPK), ce qui peut avoir un impact négatif sur le métabolisme du glucose et réduire la β -oxydation des acides gras dans les mitochondries (102). Le TNF- α peut augmenter la production de lactate (103). Le TNF- α , par activation de la tyrosine kinase conduisant à la phosphorylation de la cytochrome c oxydase, diminuerait la production d'ATP dans les mitochondries (104,105). Le TNF α peut perturber l'activité de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, diminuant l'absorption de l'eau et conduisant à la diarrhée (106).

Après une compétition, les taux de cortisol sont augmentés ainsi que les taux d'IFN- γ , d'IL-6 et d'IL-10 chez les athlètes (107).

Bifidobacteria infantis (probiotique administré pendant 14 jours) atténue significativement les taux d'IFN- γ , de TNF- α et d'IL-6 chez les rats (108).

Les souris qui nagent, à raison de 3 séances d'une heure par semaine pendant 4 mois, ont des concentrations duodénales d'IgA significativement plus élevées par rapport aux souris sédentaires (109) ce qui pourrait augmenter la résistance aux infections intestinales et à la colonisation par la flore commensale influençant ainsi la composition du microbiote (55,109,110). Paradoxalement, le nombre de cellules de la lamina propria sécrétant des IgA, est en diminution chez les souris non sédentaires (109). Vilorio *et al.* ont donc cherché à comprendre l'origine de cette hausse d'IgA. L'exercice augmente significativement la synthèse de la chaîne α dans la muqueuse duodénale (109). L'exercice augmente également l'expression des gènes codant pour IL-4, IL-6, IL-10, TNF α et TGF β , cytokines qui régulent notamment la synthèse d'IgA et de pIgR (109). L'élévation de la concentration d'IgA dans la lumière du duodénum serait due à l'augmentation de la production d'IgA dans la lamina propria d'une part et d'autre part à l'augmentation du transport du complexe pIgA-pIgR à travers les cellules épithéliales (109). L'augmentation des taux de S-IgA dans la bile pourrait contribuer au changement de concentration d'IgA (109). Le mécanisme du transport transcellulaire de l'IgA polymérique est rappelé dans la **figure 17**.

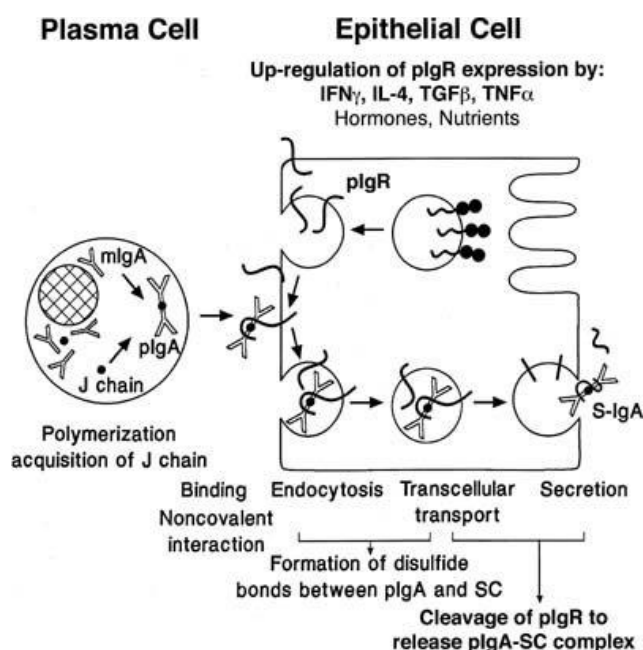


Figure 17 : Schéma représentant le transport transcellulaire de l'IgA polymérique (111)

Spence *et al.* ont décelé un taux plus élevé d'infection des voies respiratoires parmi les athlètes de haut niveau par rapport aux athlètes récréatifs qui font de la compétition (112).

Novas *et al.* (113) ont examiné la concentration d'IgA chez 17 joueuses de tennis de très haut niveau : elle diminue significativement après 1 heure de pratique (113).

L'étude de Neville *et al.* (114) a évalué la **concentration salivaire d'IgA** sur une période de 50 semaines d'entraînement chez 38 athlètes qui pratiquent la course de voiliers et qui se préparaient à la Coupe de l'America de 2007. La charge de l'entraînement et le poids de la compétition pourraient avoir une répercussion sur le taux d'IgA (114,115). La concentration salivaire d'IgA varie significativement entre les athlètes en fonction de leur état de fatigue (114) : elle est plus basse chez les athlètes qui se sentent fatigués. Il existe une corrélation négative entre la concentration salivaire d'IgA et le nombre d'infections des voies respiratoires supérieures (**figure 18**). Un athlète qui a une faible concentration salivaire d'IgA (inférieure à 40 % de la moyenne des valeurs des athlètes en forme) a 48 % de chance de contracter une infection respiratoire des voies supérieures dans les 3 semaines (114).

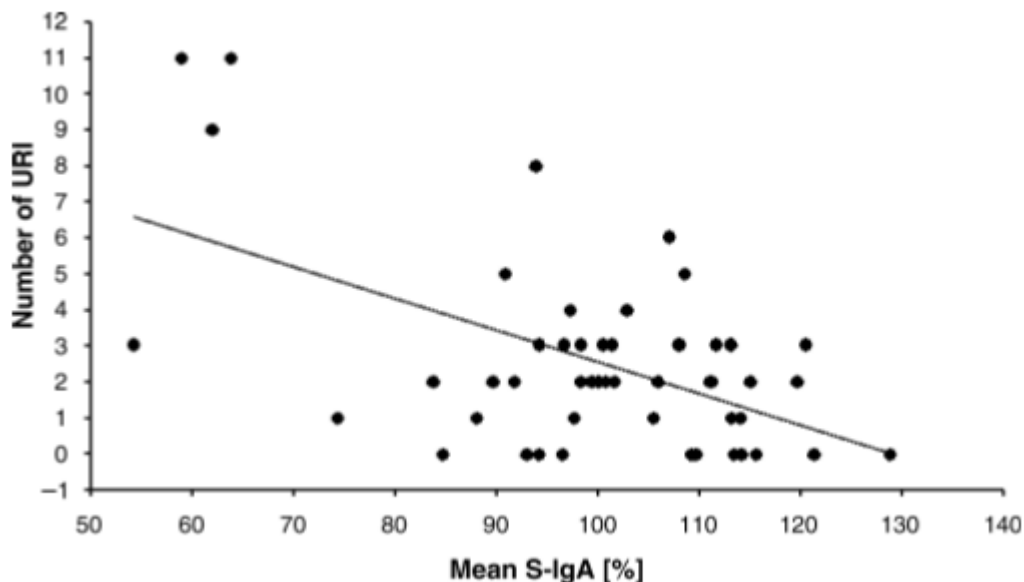


Figure 18 : Corrélation négative entre la concentration salivaire d'IgA (moyenne des valeurs **relatives** de chaque individu) et le nombre d'infections des voies respiratoires supérieures (114)

Les souris qui font de l'exercice ont un nombre significativement diminué de lymphocytes B et de lymphocytes T CD4⁺(109). Il a été démontré que le microbiote des souris déficientes en lymphocytes B est caractérisé par une diminution des Clostridiales (102).

La théorie de l' « open window », illustrée dans **la figure 19**, suggère que l'affaiblissement de l'immunité est propice au développement des bactéries et virus pathogènes opportunistes.

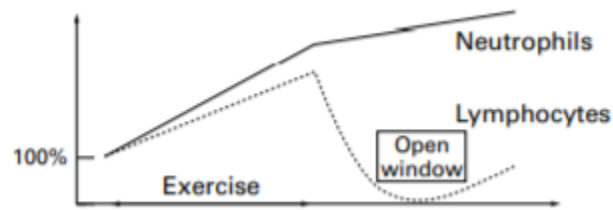


Figure 19 : Illustration de la théorie de l' « open window » (98)

Pour contrecarrer la réponse inflammatoire induite par la pratique d'un exercice intense, le microbiote intestinal avec l'aide des acides gras à chaîne courte peut réduire la perméabilité intestinale et lutter contre l'action des cytokines inflammatoires (45).

Par ailleurs, l'abondance de *Bifidobacterium* peut influencer significativement les taux de lymphocytes T (92). *Bacteroides fragilis* et *Faecalibacterium prausnitzii* servent à l'induction des lymphocytes CD_4^+ qui sécrètent l'interleukine IL-10 (116,117,118).

F. Existe-t-il un axe muscle-intestin ?

Dans les cellules squelettiques, les lipopolysaccharides circulants peuvent contribuer à l'activation des récepteurs TLR4 et TLR5, induisant l'activation de la voie NF- κ B, ce qui déclenche la production de cytokines inflammatoires et stimule le catabolisme des protéines avec une augmentation de la résistance à l'insuline (43,119,120). La cytokine **IL-6** peut être produite dans le **muscle** squelettique en réponse à un exercice intense (98). C'est la contraction des fibres musculaires qui permet la libération d'IL-6 responsable de l'élévation de la concentration plasmatique d'IL-6 (121). Le muscle en activité est la source majeure d'IL-6 dont la production peut être stimulée par les LPS.

Les **acides biliaires** secondaires, par activation du récepteur FXR, peuvent stimuler l'anabolisme dans les myocytes (56).

Le **butyrate** peut être responsable de l'activation de plusieurs voies de régulation comme UCP2-AMPK-ACC ou via PGC1- α , induisant une augmentation de la production d'ATP et une amélioration de l'efficacité métabolique des myofibres (122,123).

Lactobacillus plantarum TWK10 (LP10) augmente la masse musculaire, la force de préhension des membres antérieurs, le temps de nage et le nombre de fibres de type I du muscle gastrocnémien des souris (124).

L'étude de Lahiri *et al.* publiée en 2019 (125) met en évidence l'existence d'une relation entre le microbiote intestinal et les muscles en comparant des **souris axéniques** à des souris pourvues d'un **microbiote intestinal**.

Les auteurs de l'étude ont observé une réduction significative de la **masse musculaire** squelettique des souris axéniques par rapport aux souris qui ont un microbiote intestinal (125). Les muscles squelettiques des souris axéniques montrent des signes d'atrophie notamment par l'augmentation de l'expression des gènes codant pour l'atrogine-1 et MuRF-1 impliquées dans la sarcopénie (126). La transplantation de microbiote intestinal chez les souris axéniques permet d'augmenter leur masse musculaire engagée dans un processus de restauration (125).

L'expression des gènes codant pour les chaînes lourdes de myosine MyHCIIa, MyHCIIb, et MyHCIIx est significativement diminuée dans le muscle tibial antérieur des souris axéniques par rapport aux souris qui ont un microbiote intestinal (125).

La **fonction musculaire** des souris axéniques est modifiée, par exemple, l'activité de la succinate déshydrogénase, enzyme de la chaîne respiratoire, dans le muscle tibial antérieur est réduite (125) comme le montre la **figure 20**.

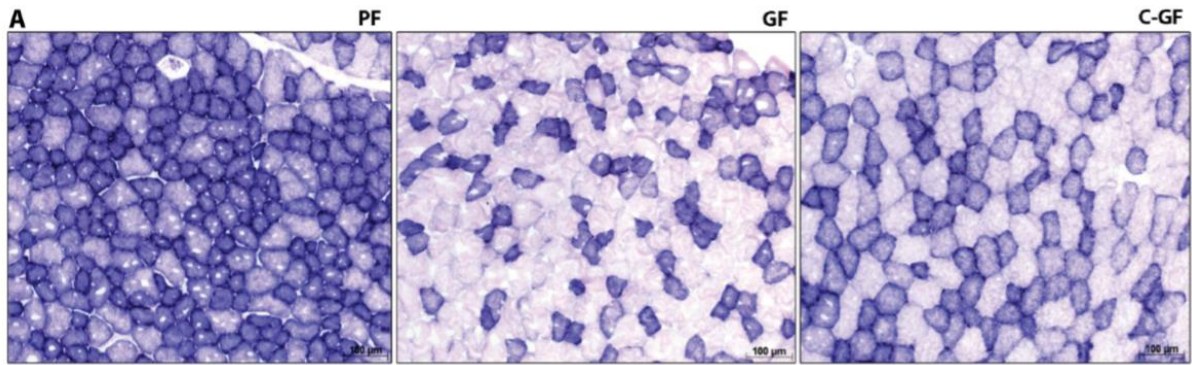


Figure 20 : Sections du muscle tibial antérieur, colorées pour mettre en évidence l'activité de l'enzyme succinate déshydrogénase, d'une souris qui a un microbiote intestinal (PF), d'une souris axénique (GF) et d'une souris axénique dont le microbiote intestinal a été transplanté (125)

Pour élucider le rôle du microbiote intestinal, les auteurs se sont intéressés à l'une des fonctions métaboliques de ce dernier : la production d'**acides gras à chaîne courte** (AGCC) que l'exercice contribuerait à stimuler (28,32). Par ailleurs, le butyrate est capable d'augmenter l'expression de la myosine et de la myoglobine chez les souris (127).

67.5 mM d'acétate de sodium, 40 mM de butyrate de sodium et 25.9 mM de propionate de sodium ont été ajoutés à l'eau de boisson des souris axéniques pendant 4 semaines : la masse du muscle gastrocnémien est significativement augmentée, l'expression du gène atrogine-1 est significativement diminuée, l'expression du gène MyoD, marqueur de la myogenèse, est significativement augmentée (125).

Néanmoins, sous l'effet des AGCC, l'expression du gène MuRF-1 est significativement augmentée alors qu'on pouvait s'attendre à ce qu'elle soit diminuée comme celle du gène atrogine-1. Autre résultat inattendu de l'étude, les souris axéniques ont couru aussi longtemps que les souris qui ont un microbiote intestinal.

L'hypothèse de l'existence d'un « axe muscle-intestin » mériterait d'être corroborée par de nouvelles études. L'exercice pourrait renforcer la communication entre le microbiote intestinal et le muscle par l'action des AGCC. La modulation du microbiote intestinal induite par l'exercice ou l'alimentation pourrait être bénéfique au renforcement de la masse musculaire et à la fonction musculaire.

G. Mitochondries et microbiote intestinal : un lien bidirectionnel

L'entraînement d'endurance augmente la densité volumique mitochondriale (128). Il existe une corrélation positive entre la densité volumique des mitochondries du muscle squelettique et le pic de VO_2 (129).

Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre les mitochondries et le microbiote intestinal (**figure 21**) : le **microbiote intestinal** peut influencer la **biogenèse mitochondriale**, la **production d'énergie** et l'équilibre redox. Les mitochondries sont des cibles de choix pour les bactéries pathogènes. Les mitochondries participent à la réponse immunitaire et au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale.

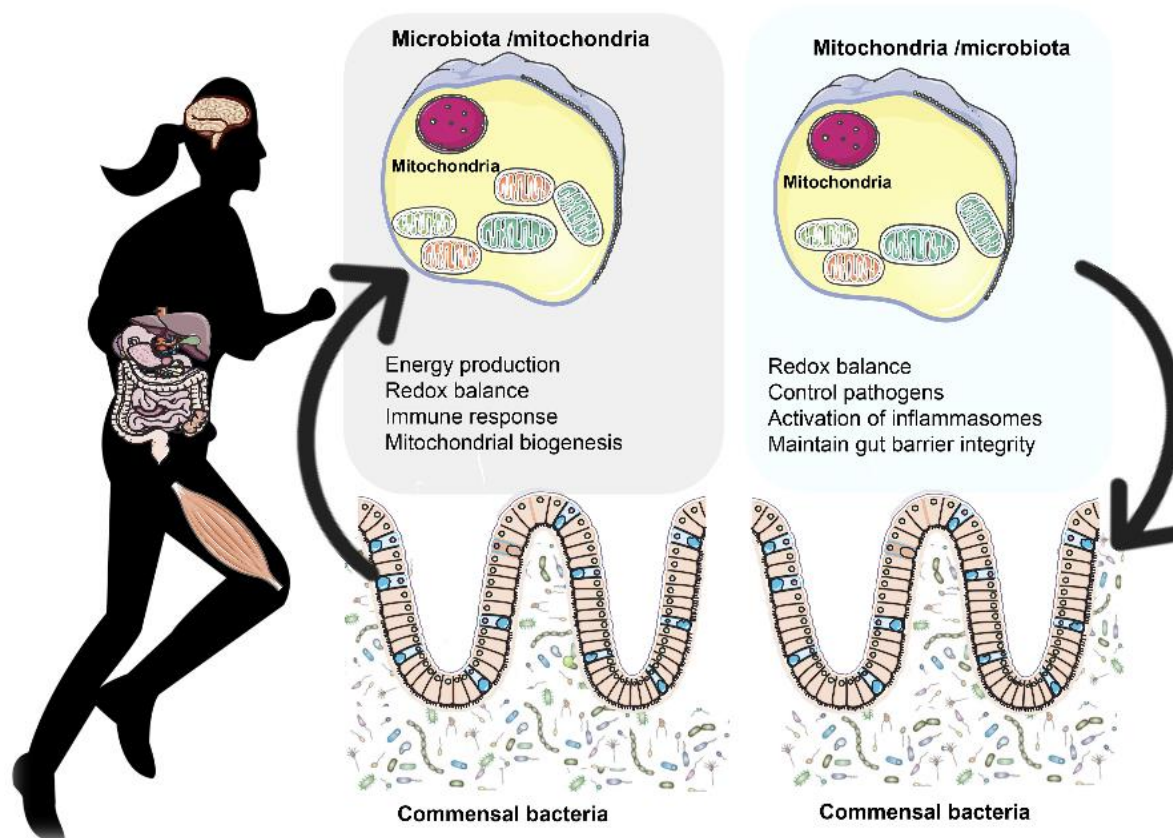


Figure 21 : Lien bidirectionnel entre les mitochondries et le microbiote intestinal (104)

Le **butyrate**, à son arrivée dans la mitochondrie, subit une β -oxydation pour être transformé en acétyl-CoA qui entre dans le cycle de Krebs pour la formation d'**ATP** (130).

La sirtuine 1 (SIRT1), protéine désacétylase NAD^+ -dépendante, participe au maintien de la barrière intestinale : Ma *et al.* (131) ont montré que l'activation de la SIRT1 par le resvératrol, en conditions d'hypoxie, atténue la diminution de l'expression des protéines des jonctions serrées telles que la ZO-1, l'occludine et la claudine-1 et augmente la résistance électrique transépithéliale. L'**exercice** augmente l'activité de la SIRT1 (132).

Les **LPS** peuvent altérer l'**activité de la chaîne respiratoire mitochondriale** (133) : l'activité de la cytochrome c oxydase est diminuée de 40%, 4 heures après l'administration intraveineuse de LPS, chez des chats. L'exercice d'intensité élevée peut conduire à l'endotoxémie, ce qui aurait des conséquences négatives sur l'activité des mitochondries.

L'activation des récepteurs TLR entraîne une translocation de la protéine TRAF6 dans les mitochondries qui induit une augmentation de la **production des espèces réactives de l'oxygène** par les mitochondries (134,135).

L'étude de Wright *et al.* (136) s'est intéressée aux effets de l'exercice sur la biogenèse mitochondriale chez des rats qui pratiquent la nage. **PGC-1 α** , fortement exprimé dans le tissu musculaire squelettique (40), est un facteur de transcription qui active l'expression de gènes codant pour les protéines mitochondriales. Après 3 heures d'exercice, l'expression de la protéine PGC-1 α est significativement augmentée (136).

Le **butyrate**, métabolite du microbiote intestinal, augmente l'expression de PGC-1 α chez les souris (127). L'expression du gène PGC-1 α est diminuée chez les souris axéniques (125). Les acides gras à courte chaîne administrés *in vitro* dans les myotubes augmentent significativement l'expression des gènes PGC-1 α et TFAM (38).

L'expression de 93,5% des **protéines mitochondriales** (100/107) est diminuée chez les patients atteints de la maladie de Crohn par rapport aux témoins (137). L'une des caractéristiques de la dysbiose des MICI est la diminution de certains groupes bactériens tels que *Clostridium leptum* (2). *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Clostridium leptum*, *Clostridium* et *Eubacterium rectale* sont les OTUs corrélées positivement à l'expression de protéines mitochondriales (137). L'exercice pourrait influencer l'expression des protéines mitochondriales par l'augmentation de la proportion de **bactéries capables de produire du butyrate** (32).

L'exercice augmente significativement l'abondance de *Desulfovibrio* chez des souris pour lesquelles l'ADN polymérase mitochondriale a été mutée, ce qui peut être lié à une réponse inflammatoire (138).

L'exercice couplé à l'action du microbiote intestinal pourrait améliorer l'**activité mitochondriale**. La modulation du microbiote intestinal chez les sportifs notamment par l'alimentation pourrait avoir un impact sur la production d'énergie, et par extension sur les performances et la résistance à la fatigue. La cryothérapie est un moyen pour les sportifs de stimuler la production de mitochondries dans leurs muscles pour une meilleure récupération après l'effort.

La mitochondrie est un aussi un site majeur de production d'espèces réactives de l'oxygène.

H. Le stress oxydatif

Le **stress oxydatif** correspond à une oxydation intracellulaire excessive causée par un déséquilibre (139) créé par l'accumulation d'**espèces réactives de l'oxygène** (**figure 22**) face à une réponse antioxydante insuffisante.

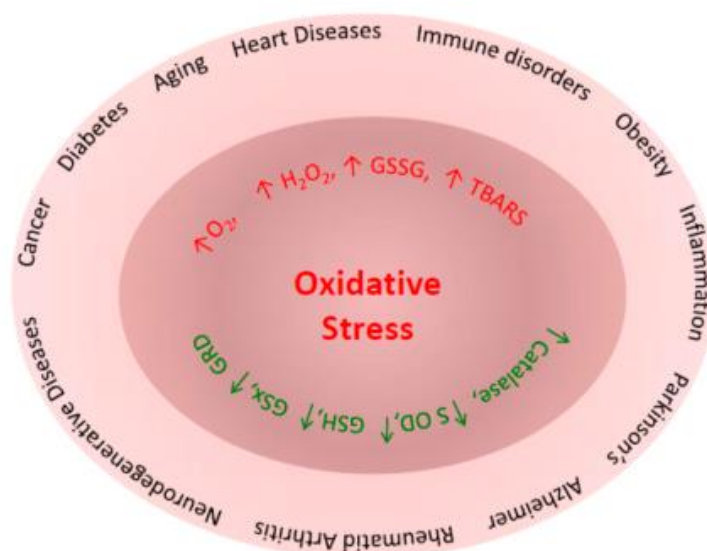


Figure 22 : Le stress oxydatif et son implication dans certaines maladies (140)

Le tractus gastro-intestinal est une source importante d'espèces réactives de l'oxygène (45). De plus, l'exercice physique entraîne la production de radicaux libres de l'oxygène (81). Lorsque l'exercice s'intensifie, l'activité des **enzymes antioxydantes** suivantes : **superoxyde dismutase** (SOD), **hémistique catalase** (CAT) et **glutathion peroxydase** (GPx) devient plus faible (45). Les taux plasmatiques de **myéloperoxydase** (MPO) sont significativement augmentés sous l'effet du cyclisme (75). 30 minutes de cyclisme en mode aérobie et anaérobie diminue la forme réduite du glutathion (GSH) et augmente sa forme oxydée (GSSG) (141).

Le microbiote intestinal aurait une influence sur le statut antioxydant. L'étude de Hsu *et al.* (29) montre que l'activité de la GPx dans le sérum des souris axéniques est significativement diminuée de 18,4 % et dans le foie, une réduction de 297,1 % a été observée par rapport aux souris qui ont un microbiote intestinal (29). Ces dernières ont une activité sérique de CAT significativement plus importante par rapport aux souris axéniques et gnotobiotiques (29). En revanche, l'activité de la SOD et de CAT dans le foie ne diffère pas entre les souris axéniques, gnotobiotiques et celles qui ont un microbiote intestinal (29). Paradoxalement, les souris gnotobiotiques ont une activité sérique de la SOD significativement plus faible que les souris axéniques (29).

De plus, l'étude de Xu *et al.* (142) rapporte que les abondances de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* sont significativement diminuées chez les porcelets soumis à un sevrage précoce qui constitue une source de stress. En revanche, l'abondance d'*Escherichia coli* potentiellement pathogène est significativement augmentée. De plus, le **peroxyde d'hydrogène** est corrélé positivement à *Escherichia coli* qui

s'adapte donc bien au stress oxydatif (142). Le stress oxydatif semble avoir des effets négatifs sur le microbiote intestinal.

Si on s'intéresse au statut antioxydant, les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont corrélés positivement à des enzymes antioxydantes : *Lactobacillus* avec la SOD et la GPx à la fois dans le jéjunum et le côlon de porcelets, *Bifidobacterium* avec la SOD dans le jéjunum de porcelets (142). *Escherichia coli* est négativement corrélée avec la SOD et la GPx dans le jéjunum des porcelets (142). De plus, certaines espèces des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ont montré des propriétés antioxydantes (140).

Le butyrate réduit significativement les dommages de l'ADN causés par le peroxyde d'hydrogène (143). Rosignoli *et al.* (143) remarquent que l'**acétate**, le **propionate** et le **butyrate** ont un effet génotoxique sur les colonocytes à une concentration de 50 mM ; 20,8 mM et 12,5 mM respectivement. Mais cette combinaison d'acides gras à chaîne courte est capable de diminuer significativement l'activité du peroxyde d'hydrogène (143).

Des titres d'anticorps dirigés contre les lipoprotéines oxydées de type LDL, particulièrement élevés, ont été relevés chez la moitié des sportifs professionnels d'une étude comprenant 21 footballeurs et 9 basketteurs (144). Les **LDL oxydées** n'étant plus reconnues par les LDL-récepteurs, elles seront éliminées par les macrophages mais plus le nombre de LDL oxydées est important, plus la plaque d'athérome qui peut se former s'épaissira. Ce marqueur peut prévenir le risque d'accidents cardiaques chez les sportifs de haut niveau.

Les résultats peuvent varier en fonction de la technique utilisée pour évaluer le statut antioxydant. La modulation du microbiote intestinal en lien avec le système enzymatique antioxydant permettrait une meilleure adaptation des sportifs au stress oxydatif provoqué par l'exercice.

I. Le cerveau : autre cible du microbiote intestinal impactée par l'exercice

Beaucoup d'athlètes souffrent de stress avec le rythme intense des entraînements et des compétitions, ce qui est source de fatigue pouvant diminuer leurs performances sportives (78,145). Le stress psychologique ou causé par l'exercice physique entraîne l'activation de l'**axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien** (HPA) et la libération de diverses hormones dont la noradrénaline, l'adrénaline, la dopamine, le cortisol et la corticotropine (55,146).

La corticolibérine ou Corticotropin-Releasing Factor (CRF) freine la vidange gastrique, ralentit le transit de l'intestin grêle et stimule le transit du côlon chez les rats (147).

Otsuka *et al.* (148) cherchent à savoir si l'exercice a une influence sur l'activation des neurones sérotoninergiques impliquée dans la diminution de l'état anxieux et dépressif. Les 36 rats mâles adultes ont été séparés en 3 groupes égaux : les rats sédentaires (SED), les rats LSR qui font du tapis de course à une vitesse de 15 mètres par minute et le dernier groupe de rats HSR, à une vitesse plus élevée de 25 mètres par minute. La course à vitesse lente augmente l'expression de la protéine c-Fos dans les neurones sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé (**figure 23**). De plus, le comportement des rats LSR est significativement modifié : ils passent plus de temps les bras ouverts par rapport aux rats SED et HSR (148). Otsuka *et al.* en déduisent que la course à vitesse lente a stimulé l'activation des neurones sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé (148).

DRN

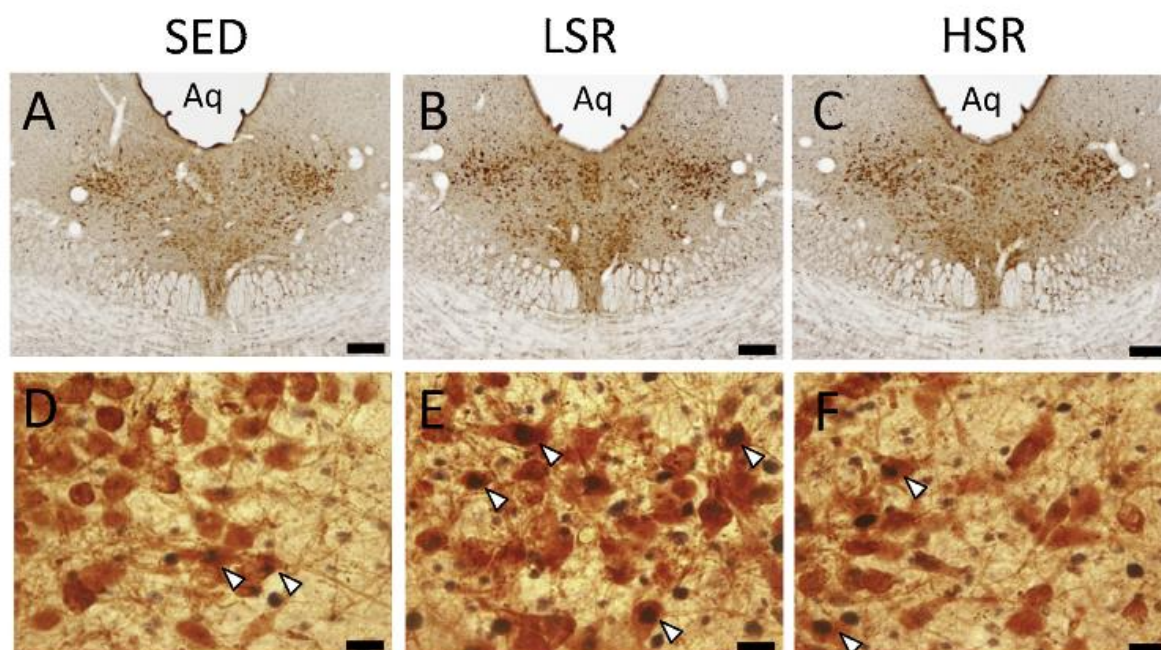


Figure 23 : Photographies montrant l'expression de c-Fos dans les neurones sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé chez des rats (148)

La grande majorité de la **sérotonine** présente dans l'organisme est produite par les cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal (149).

Après une heure de nage, les rats ont des taux de sérotonine significativement augmentés dans le tronc cérébral (150). L'exercice chronique (30 minutes de nage par jour pendant 4 semaines) stimule la synthèse de sérotonine dans le cortex cérébral (150). Les rats, après l'entraînement de 4 semaines, ont des taux significativement diminués de sérotonine au niveau de l'hippocampe puis les taux reviennent à la normale après 1 semaine de repos (150). Au niveau de l'hypothalamus, on observe une diminution significative des taux de sérotonine des rats, 1 semaine après l'entraînement (150).

Le **tryptophane** est un acide aminé essentiel à l'origine de la synthèse de **sérotonine** (151). L'enzyme **indoléamine 2,3-dioxygénase** (IDO) catalyse la dégradation du tryptophane en kynurénines (151). Cette enzyme est stimulée par le stress oxydatif et par des cytokines pro-inflammatoires comme IL-6 et TNF- α libérées suite au passage de LPS par altération de la perméabilité intestinale pendant un exercice intense (78) (152). L'autre enzyme de régulation de la voie de la kynurénine est la **tryptophane 2,3-dioxygénase** (TDO) qui peut être activée par les glucocorticoïdes (148,153). Ces effets provoqués par l'exercice conduisent à une diminution de la synthèse de la sérotonine qui peut induire de la fatigue voire un état dépressif d'autant plus que beaucoup d'athlètes souffrent de stress (78).

Clarke *et al.* (154) montrent que les souris mâles sans microbiote intestinal ont des concentrations plasmatiques de tryptophane et de sérotonine significativement plus élevées. Le métabolisme du tryptophane par la voie de la kynurénine est altéré chez les souris stériles : le ratio kynurénine/tryptophane est significativement diminué chez les souris mâles et femelles (154). Le rétablissement du microbiote intestinal chez les souris GF à un âge plus avancé ne diminue pas la concentration élevée de tryptophane précédemment observée chez les souris GF mais diminue la concentration plasmatique de tryptophane et augmente significativement le ratio kynurénine/tryptophane. Cette étude montre que l'absence ou la présence de microbiote intestinal peut modifier la régulation de la neurotransmission sérotoninergique du système nerveux central. De plus, le sexe des souris (mâle ou femelle) a un impact sur les effets observés.

Reigstad *et al.* (155) observent des concentrations plus élevées de sérotonine dans le côlon des souris qui ont un microbiote intestinal. Ils constatent que l'abondance de la protéine Tph1 (tryptophane hydroxylase) est significativement augmentée par la présence du microbiote intestinal. La **tryptophane hydroxylase** catalyse l'hydroxylation du L-tryptophane en 5-hydroxytryptophane, précurseur immédiat de la sérotonine. L'abondance des cellules entérochromaffines n'étant pas augmentée par la présence d'un microbiote intestinal (155), c'est la stimulation de la transcription du gène Tph1 par les métabolites du microbiote intestinal, effet qui ne dépend pas du sexe des souris, qui expliquerait les élévations de l'expression de la tryptophane hydroxylase et de la concentration de sérotonine. Un traitement par de l'acétate de

sodium à une concentration de 30 mM multiplie environ par 3 la transcription du gène Tph1 (155). Le butyrate de sodium à une concentration de 0,5 mM multiplie par 3,5 la transcription du gène Tph1 ; en revanche, à une concentration de 2 mM, aucun effet sur la transcription de ce gène n'est observé et à une concentration de 8 mM, la transcription du gène Tph1 est inhibée (155).

Bifidobacteria infantis (probiotique administré pendant 14 jours) augmente significativement les concentrations plasmatiques de tryptophane et d'acide kynurénique des rats (108).

L'augmentation de 50 % du taux d'ammoniac, chez des rats entraînés au tapis de course, stimule la synthèse de glutamine qui agit comme un mécanisme de détoxication (156). Le taux de GABA diminué dans le striatum de ces rats pourrait être la conséquence d'une réduction de la disponibilité du glutamate, neurotransmetteur exciteur (156).

La diminution des taux de leucine, de valine et d'isoleucine après l'exercice (157) offre un avantage compétitif au tryptophane pour traverser la barrière hémato-encéphalique permettant la synthèse de sérotonine (78).

L'exercice aérobique peut augmenter la synthèse de **dopamine** et réduire l'inhibition des neurones dopaminergiques via les autorécepteurs D2 (158).

L'augmentation des taux de **sérotonine** et de **dopamine** peut moduler la sensation de fatigue lors d'un exercice prolongé (159). La fatigue s'installe lorsque le taux de dopamine commence à diminuer alors que le taux de sérotonine reste élevé (159,160).

Par conséquent, l'exercice a un impact sur l'interaction entre le microbiote intestinal et le cerveau (**figure 24**).

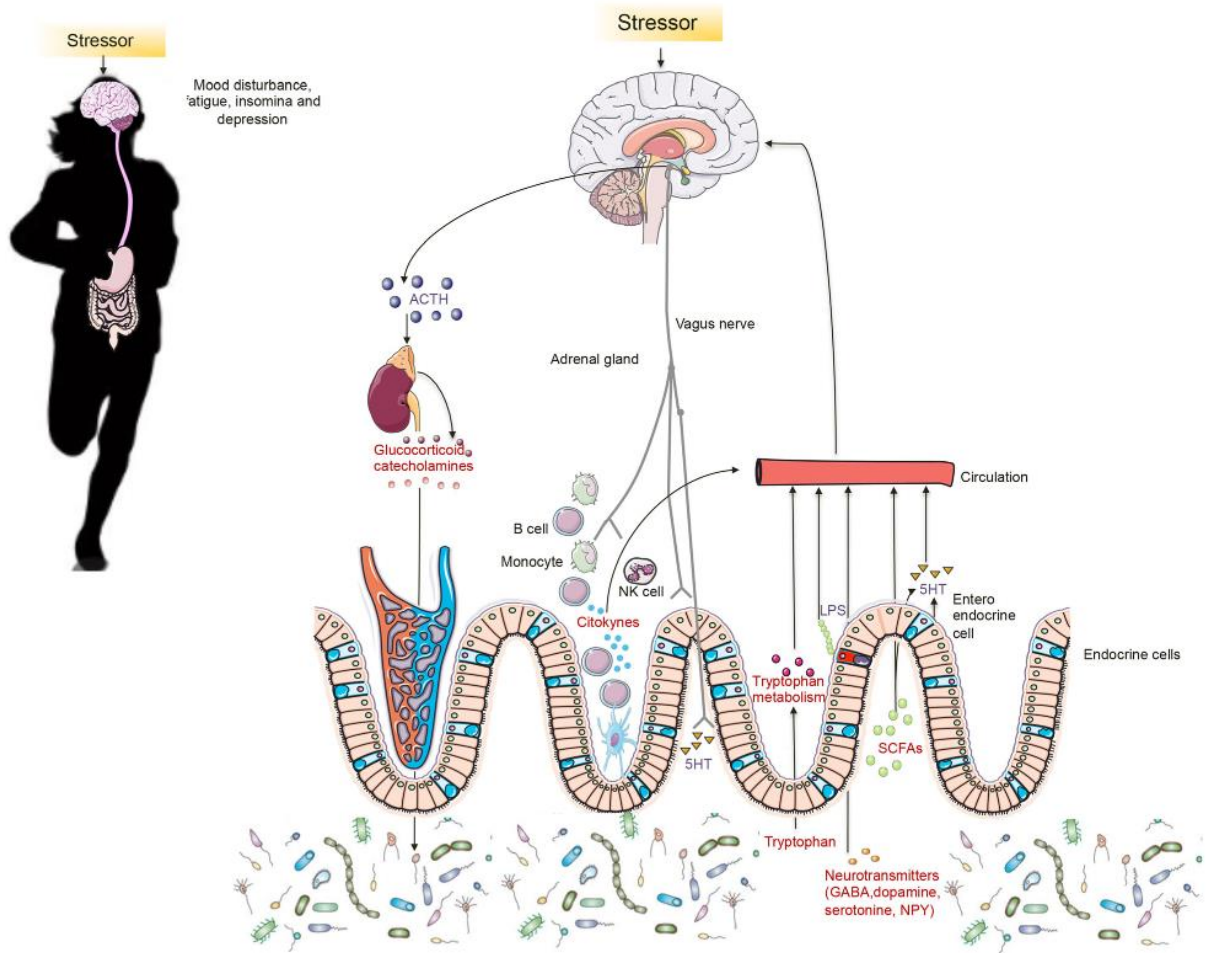


Figure 24 : Interaction entre le microbiote intestinal et le cerveau pendant l'exercice (78)

J. Exercice, hormones de régulation de l'appétit et microbiote intestinal

La ghréline et la leptine participent au processus de mémoire qui sert partiellement à réguler la durée entre deux repas pour initier un nouveau repas. La sécrétion de **leptine** par les adipocytes requiert l'intervention de l'insuline qui stimule l'utilisation du glucose par ces cellules qui stockent les lipides. L'interaction de la leptine et de l'**insuline** sur le cerveau modulent la sensibilité aux signaux de la satiété pour réguler la taille des repas. Elles agissent sur l'hypothalamus en réprimant les circuits neurologiques anaboliques qui stimulent l'ingestion alimentaire et inhibent la dépense énergétique, et activent simultanément les circuits cataboliques qui inhibent l'ingestion et augmentent la dépense énergétique. Le taux de leptine est corrélé positivement au pourcentage de masse grasse et à l'IMC mais négativement à la masse corporelle maigre (34). La **ghréline** est une hormone sécrétée par l'estomac et le duodénum qui stimule la motilité gastro-intestinale et dont le pic de sécrétion a lieu avant le repas puis la sécrétion diminue au cours du repas, au fur et à mesure que les calories sont ingérées.

Le taux de ghréline peut être transitoirement augmenté après une **activité physique** pratiquée à une intensité modérée (35).

Les rats qui font de l'exercice et qui mangent jusqu'à satiété ont des taux significativement augmentés de leptine et diminués de ghréline (161). Les rats qui font de l'exercice ont le pourcentage le plus faible de *Bacteroides* et de *Prevotella*, ainsi que le pourcentage le plus élevé de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*. Des associations statistiquement significatives ont été mises en évidence (161) : le taux sérique de leptine est associé à une augmentation de la quantité de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus* mais à une diminution de la quantité de *Clostridium*, de *Bacteroides* et de *Prevotella* (161). En revanche, le taux sérique de ghréline est associé à une diminution de la quantité de *Bifidobacterium*, de *Lactobacillus* et de la proportion du groupe *B. coccoides-Eubacterium rectale* mais à une augmentation de la quantité de *Prevotella* et de *Bacteroides* (161).

Les supplémentations en **acétate**, **propionate**, et **butyrate** diminuent significativement les taux d'insuline et de leptine à jeun des souris (162). L'exercice, en augmentant la concentration des AGCC, pourrait influencer sur le taux de leptine. D'ailleurs, les athlètes de l'étude de Clarke et *al.* (34) ont des taux significativement diminués de leptine par rapport aux témoins à IMC élevé. Ces athlètes présentent une proportion plus faible de *Lactobacillus* par rapport aux témoins à IMC faible.

La consommation alimentaire est réduite chez les souris supplémentées en butyrate et propionate (162). Une autre expérience consistant à administrer par voie orale du butyrate à des souris, a entraîné une **diminution de l'appétit** et une réduction du tissu adipeux (163).

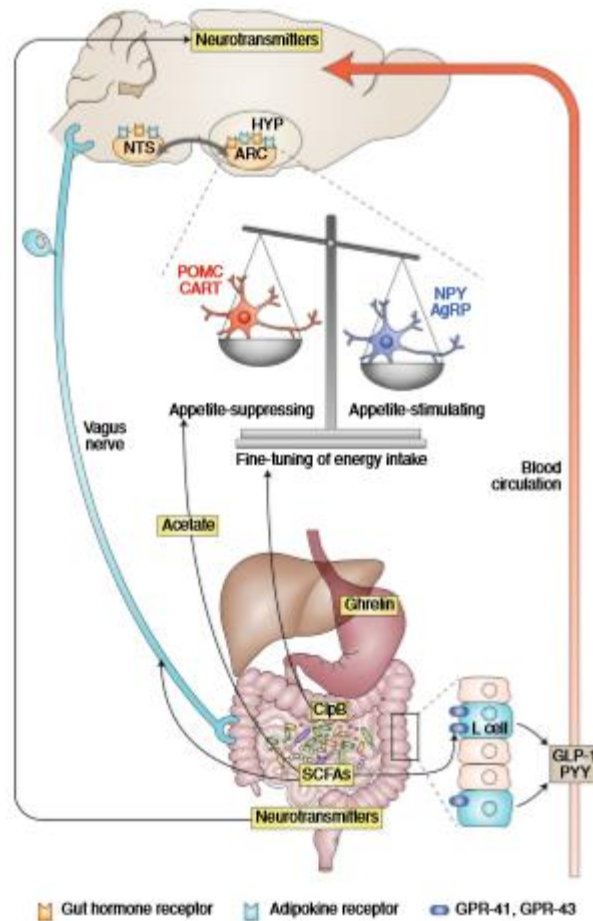


Figure 25 : Modulation de l'appétit par le microbiote intestinal (164)

Les acides gras à chaîne courte, par activation des récepteurs **GPR-41** et **GPR-43**, stimulent la sécrétion de **GLP-1** et **PYY** par les cellules entéro-endocrines L (**figure 25**).

L'hormone GLP-1 diminue l'appétit, réduit la prise alimentaire et augmente la satiété (165).

K. Perte de poids

La **perte de poids** induite par l'exercice est un facteur qui pourrait également expliquer les changements observés au niveau du microbiote intestinal.

L'**indice de masse corporelle** (IMC) permet de diagnostiquer le surpoids ou l'obésité (**tableau 3**).

Insuffisance pondérale	< 18,5
Corpulence normale	18,5-24,9
Surpoids	25,0-29,9
Obésité modérée	30,0-34,9
Obésité sévère	35,0-39,9
Obésité morbide	≥ 40,0

Tableau 3 : Classification en fonction de l'indice de masse corporelle

Après 5 semaines de supplémentation en butyrate, les souris rendues obèses par une alimentation riche en graisses pendant 16 semaines, ont perdu 10,2% de leur poids et la masse grasse a été réduite de 10% (127). L'administration de propionate de sodium diminue la prise de poids de souris HFD et l'accumulation du tissu adipeux (42).

L'**obésité** est associée à une diminution de la diversité du microbiote intestinal (166). L'étude de Remely *et al.* comprend 33 individus obèses (IMC > 30 kg/m²) qui ont changé leurs habitudes alimentaires : plus de fruits et légumes, moins de graisses et de produits d'origine animale. 1 mois après la perte de poids liée aux changements d'alimentation, le ratio Firmicutes/Bacteroidetes est significativement diminué, les abondances de *Faecalibacterium prausnitzii*, d'*Akkermansia* et de *Lactobacilli* sont significativement augmentées (166).

L'étude de Teixeira *et al.* montre que le microbiote des femmes minces et obèses est différent. La bactérie *Lactobacillus plantarum* est significativement plus présente chez les femmes minces (167). Ces dernières ont des concentrations significativement plus élevées du genre *Bifidobacterium* dont *B. longum* ainsi que de *Clostridium coccoides* et de *C. leptum* (167). L'abondance d'***Akkermansia muciniphila*** est aussi augmentée chez les femmes minces (167).

L'étude de Clarke *et al.* (34) montre que les individus obèses ont des proportions plus élevées de *Dorea* et de *Pseudobutyrvibrio* (34). Les proportions d'*Akkermansia* et de *Ruminococcaceae Incertae Sedis* sont plus faibles chez les individus obèses (34).

Les genres *Desulfovibrio* et *Oscillospira* sont plus abondants chez les individus minces (168).

D'après l'étude de Petriz *et al.* (169) l'exercice augmente les taux de *Lactobacillus* chez les rats obèses (51).

Il existe donc des différences entre le microbiote intestinal des **individus minces et obèses**. La perte de poids engendrée par l'exercice pourrait influencer la composition du microbiote intestinal qui aurait les caractéristiques d'un individu mince.

Nous allons nous intéresser à la bactérie *Akkermansia muciniphila* dont l'abondance est plus élevée chez les individus minces (167), chez les joueurs professionnels de rugby qui ont un IMC moyen de 29 (34) et chez des souris HFD traitées par la metformine (170).

Akkermansia muciniphila a été isolée en 2004 par Muriel Derrien et identifiée comme bactérie étant capable de dégrader le mucus intestinal.

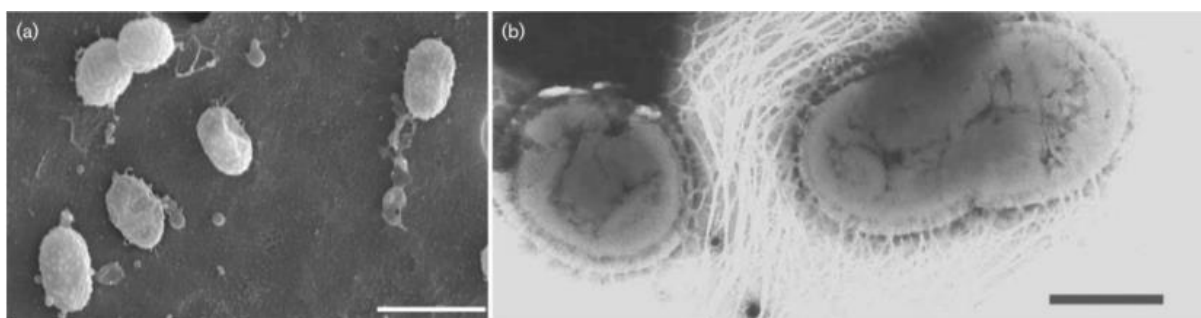


Figure 26 : Images prises au microscope électronique (a) et au microscopie électronique en transmission (b) de la souche d'*Akkermansia muciniphila* MucT (171)

Akkermansia muciniphila est localisée dans la couche de mucus dont elle se nourrit. La dégradation des mucines permet la production d'oligosaccharides (172). En fournissant des nutriments aux autres bactéries proches de la couche de mucus, *Akkermansia muciniphila* pourrait contribuer à accroître la diversité microbienne. La souche *Akkermansia muciniphila* MucT (**figure 26**) est capable de produire de l'acétate et du propionate (171).

Akkermansia muciniphila améliore la tolérance au glucose et diminue la production hépatique de glucose (173). *Akkermansia muciniphila* diminue la prise de poids et le développement de la masse graisseuse de souris HFD dont l'abondance de cette bactérie a été restaurée par l'administration d'un prébiotique à base d'oligofructose (173). *Akkermansia muciniphila* contre l'endotoxémie métabolique en diminuant le taux sérique de LPS et augmente l'épaisseur du mucus chez des souris HFD (173). Cette bactérie participe au renforcement des jonctions serrées (**figure 27**).

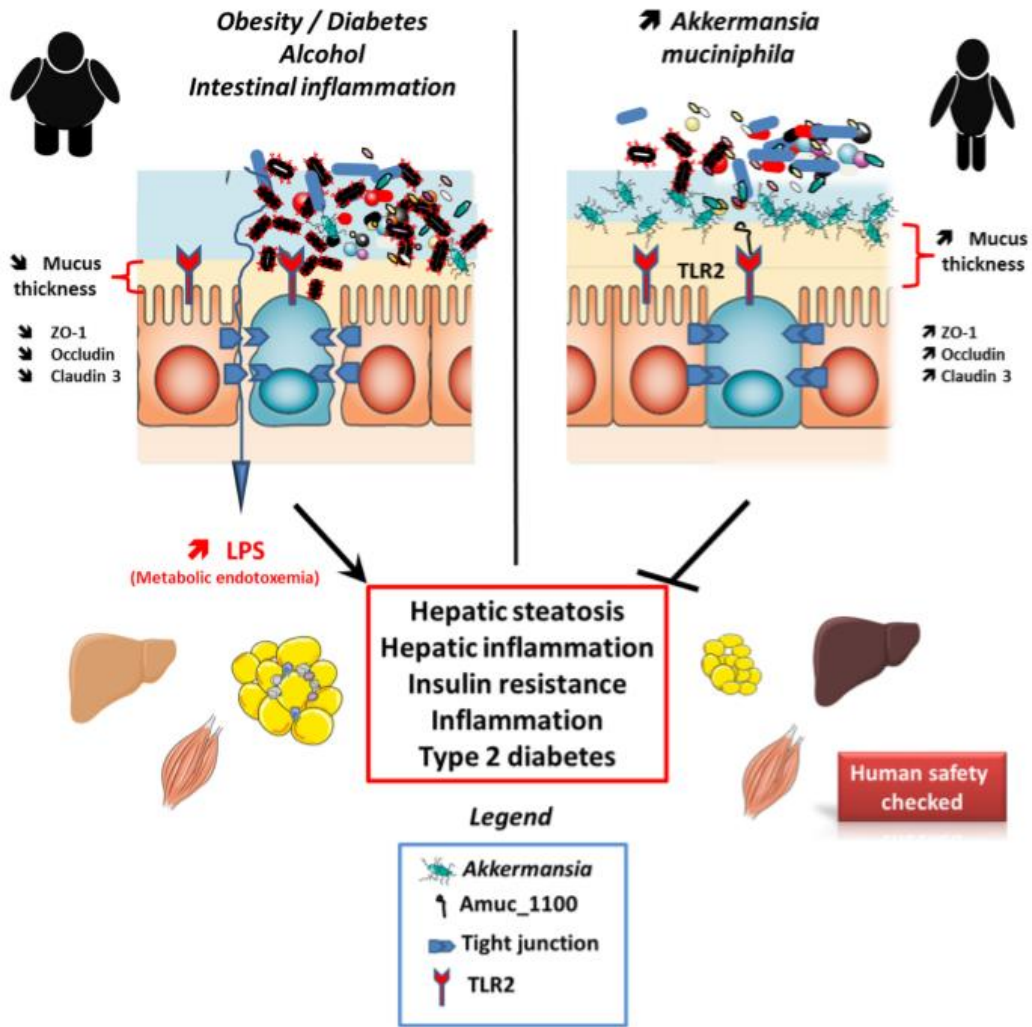


Figure 27 : Illustration des effets d'*Akkermansia muciniphila* (174)

L'**exercice** augmente la concentration des **acides gras à courte chaîne** (butyrate, acétate, propionate), il peut modifier le profil des **acides biliaires** et influencer le **système immunitaire**.

L'exercice peut aussi de manière indirecte avoir un impact sur le **microbiote intestinal** (**schéma 2**). Le **stress oxydatif** engendré par l'exercice peut exercer une pression de sélection sur les bactéries. La stimulation de l'**activité musculaire** et des **mitochondries** pendant l'exercice pourrait influencer le microbiote intestinal. L'exercice a un impact sur l'interaction entre le microbiote et le cerveau. L'exercice peut influencer la sécrétion des **hormones de l'appétit**. La **perte de poids** est un facteur confondant qui pourrait contribuer aux changements de la composition du microbiote intestinal.

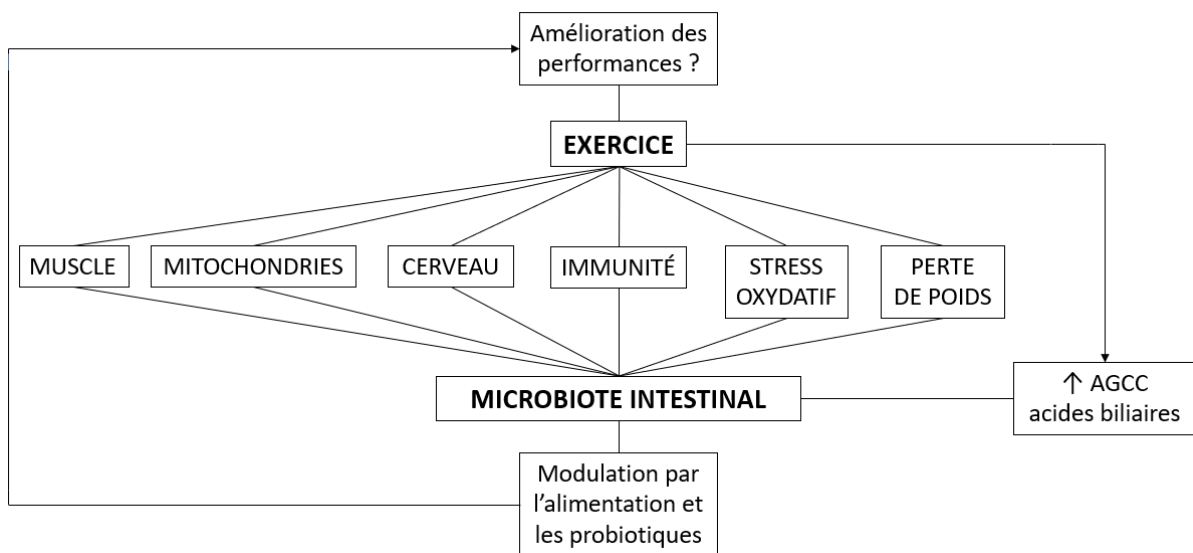


Schéma 2 : Liens entre l'exercice et le microbiote intestinal

Shankar *et al.* (175) ont montré que la composition du microbiote intestinal d'adolescents égyptiens est différente de celle d'adolescents américains : le microbiote de ces derniers est enrichi en *Bacteroides*, typique de la consommation de protéines notamment animales qu'on retrouve dans le « Western diet » des pays industrialisés. Le microbiote intestinal des adolescents égyptiens est marqué par une abondance plus élevée de *Prevotella* capable de dégrader les polysaccharides. Les adolescents égyptiens ont une alimentation proche du régime méditerranéen. Les **préférences alimentaires** peuvent impacter la composition du microbiote intestinal.

V. IMPACT DE L'ALIMENTATION SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL

A. Régime méditerranéen et autres composantes de l'alimentation

La consommation de légumes et de fruits, de légumineuses comme les lentilles, de poissons qui contiennent des oméga-3 et l'utilisation de l'huile d'olive dans les plats sont les caractéristiques principales du **régime méditerranéen (figure 28)**. Les lentilles contiennent des isoflavones dégradées par les espèces bactériennes des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (176).

Ce régime est riche en fibres qui peuvent stimuler la croissance, l'activité de bactéries bénéfiques et jouer le rôle de **prébiotiques**.

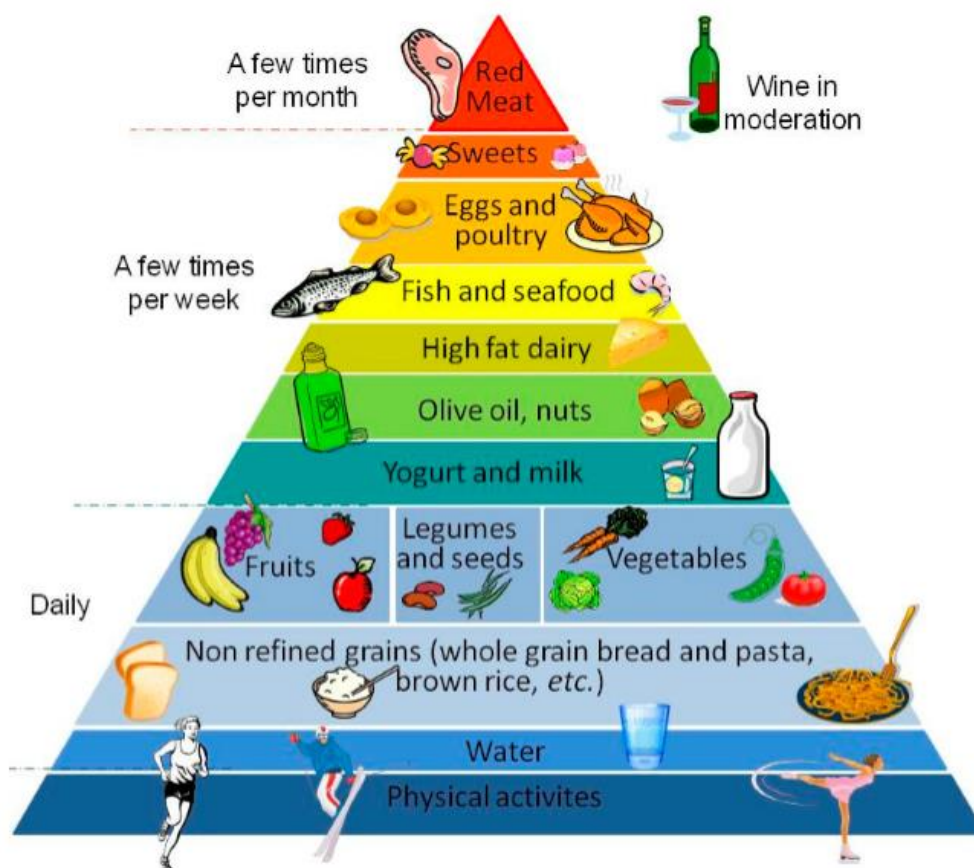


Figure 28 : Pyramide représentant les groupes d'aliments et à quelle fréquence ils sont consommés dans le régime méditerranéen (177)

Le régime méditerranéen met l'accent sur la consommation de fruits et légumes. Des différences sont observées entre les végétariens, les végétariens qui ont des habitudes alimentaires proches du régime méditerranéen et les omnivores qui ont une faible adhésion au régime méditerranéen. Plus l'adhésion au régime méditerranéen est forte, plus les taux d'AGCC (acétate, butyrate et propionate) sont élevés et plus le taux de TMAO est bas (178). La concentration urinaire de TMAO est significativement moins élevée chez les végétariens et les végétariens par rapport aux omnivores (178). Or, le TMAO produit par le microbiote intestinal, à partir de la choline et de la L-carnitine présentes dans la viande rouge et les œufs, augmente le risque de développer une maladie cardiovasculaire (179). Les taux fécaux d'acide acétique, propanoïque et butanoïque sont significativement corrélés à la consommation de fruits et de légumes ($p < 0,05$) et à celle de **fibres** ($p < 0,001$). *Prevotella* est le seul genre appartenant au phylum des Bacteroidetes corrélé positivement avec les AGCC (178). Il existe une association significative entre *Lachnospira* et les acides : acétique et butanoïque (178). Les genres bactériens *Roseburia*, *Lachnospira* et *Prevotella* sont associés à la consommation de **végétaux** (178). Le phylum des Bacteroidetes est significativement plus abondant chez les végétariens et les végétariens par rapport aux omnivores (178). Il existe une corrélation significative entre le genre *L-Ruminococcus* associé au régime omnivore et le TMAO (178). Garcia-Mantrana *et al.* (168) rapportent qu'une consommation plus élevée de protéines animales est associée à une diminution de la présence des Bacteroidetes (168). Le genre *Roseburia* est associé à la consommation de **protéines végétales** (168). Une diminution de la consommation de polysaccharides est associée à l'augmentation de l'abondance de *Proteobacteria* et à une diminution de *Actinobacteria* (168). Alors qu'une consommation plus élevée de **polysaccharides** enrichit le microbiote en *Bifidobacterium* (168). Les individus qui consomment plus de glucides ont une abondance augmentée de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (168). Une consommation élevée en **fibres** est associée au genre *Methanobrevibacter* alors que *Blautia* prédomine dans le cas où l'apport est faible (168).

Les fibres ont un rôle important c'est pourquoi on conseille par exemple de manger des fruits entiers plutôt que de boire des jus pressés pour ne pas perdre les fibres et limiter l'apport glucidique. La consommation des fibres stimule le développement des bactéries capables de produire des acides gras à chaîne courte.

Le régime méditerranéen privilégie la consommation d'**acides gras polyinsaturés** et limite la consommation de viande, de lait et de beurre (116). La consommation d'oméga-3, d'oméga-6 et de stérols végétaux pourrait contribuer à diminuer le LDL-cholestérol et le risque de maladie coronarienne (116). Les poissons comme le saumon, les sardines et le maquereau, apportent des oméga-3. Les poissons sauvages contiennent plus d'oméga-3 que les poissons d'élevage. Les huiles de colza, de soja et de noix ; les noix et noisettes ; le germe de blé en contiennent aussi. 22 volontaires en bonne santé ont consommé, pendant 8 semaines, 2 grammes d'acide eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide docosahexaénoïque (DHA) d'abord sous forme de capsules puis après une période de « wash-out » de 12 semaines, sous forme de boisson. EPA et DHA sont des acides gras polyinsaturés. DHA est le principal

constituant des membranes des cellules cérébrales. Le microbiote s'est enrichi en *Clostridiaceae*, *Sutterellaceae* et *Akkermansiaceae*, les genres *Oscillospira* et *Lachnospira* sont plus abondants. L'augmentation de l'abondance de *Bifidobacterium*, des genres *Oscillospira* et *Lachnospira* est associée aux compléments en oméga-3. L'augmentation de l'abondance de *Roseburia* et *Lachnospira* n'est observée que lorsque les oméga-3 sont ingérés sous forme de boisson (180).

Le régime méditerranéen, par la consommation de légumes et de fruits, de céréales complètes, de noix et de graines, d'huile d'olive, de vin rouge de manière modérée apporte des vitamines antioxydantes (β -carotène, vitamines C et E) à l'organisme, des minéraux comme le sélénium et des flavonoïdes (116) aux propriétés également antioxydantes.

Le régime méditerranéen par son apport en oligosaccharides et en amidon stimule la fonction métabolique du microbiote intestinal et pourrait augmenter la production d'acides gras à chaîne courte qui jouent un rôle dans la satiété et ainsi faire perdre du poids (181).

Les effets bénéfiques du régime méditerranéen sont : diminution du LDL-cholestérol, diminution du stress oxydatif et augmentation de la résistance au stress, augmentation de la sensibilité à l'insuline, diminution de l'inflammation (**figure 29**).

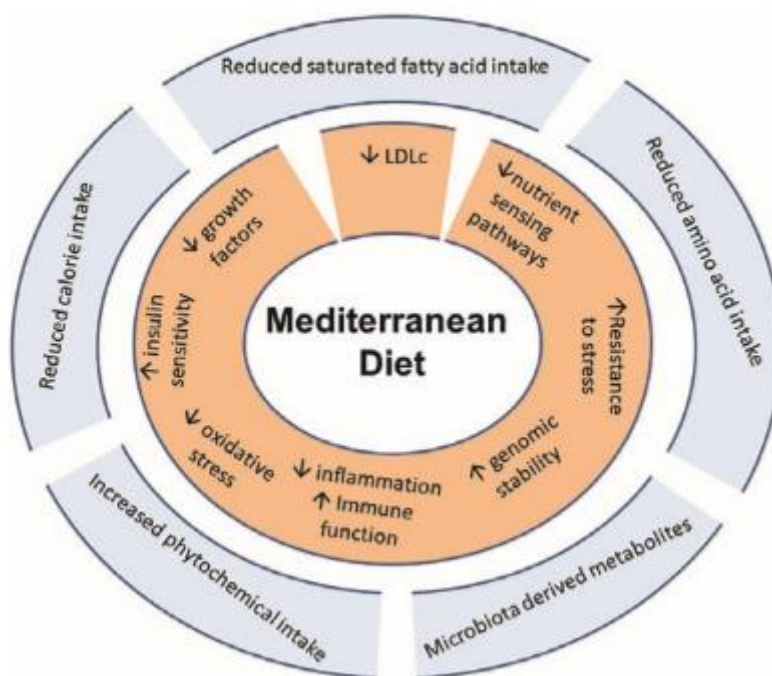


Figure 29 : Effets bénéfiques du régime méditerranéen sur la santé (116)

D'autres composantes peuvent entrer en jeu dans la modulation du microbiote intestinal :

- Le microbiote intestinal des **végétariens** et des **végétaliens** est-il différent ? Le microbiote des végétariens est dominé par *Bacteroides-Prevotella*, les bactéries *Clostridium clostridioforme* et *Faecalibacterium prausnitzii* sont plus présentes dans le microbiote des végétaliens (182).

- Les **polyphénols** sont des composés présents dans les fruits et les légumes. La Canneberge à gros fruits d'Amérique du Nord (*Vaccinium macrocarpon* Aiton) contient des polyphénols. L'administration d'un extrait de cette canneberge chez des souris qui ont une alimentation riche en graisses et en saccharose, améliore l'activité des enzymes antioxydantes dont la SOD2 et au bout de 9 semaines, l'abondance d'*Akkermansia* est augmentée de 30% (101). Les espèces du genre *Clostridium* sont impliquées dans la dégradation des flavanones qu'on retrouve dans les agrumes et les tomates (176). Les genres *Eubacterium* et *Clostridium* représentent les bactéries capables de décomposer les lignines que contiennent les céréales et les abricots (176). L'acide chlorogénique est un polyphénol, présent dans le café, qui a une influence sur le microbiote de souris atteintes de colite induite par le DSS : il diminue l'abondance de Firmicutes et de *Bacteroides* mais augmente l'abondance de *Verrucomicrobia* dont *Akkermansia* (183). Les espèces du genre *Butyrivibrio* sont capables de dégrader les tanins présents notamment dans les fraises et les noix (176).

- La **consommation d'alcool** peut impacter le microbiote intestinal. Les concentrations de *Proteobacteria*, de *Fusobacteria*, de *Firmicutes* et de *Bacteroides* sont augmentées après une consommation journalière de vin rouge correspondant à 272 mL pendant une période de 20 jours (184). Le microbiote intestinal de patients atteints de cirrhose alcoolique est plus riche en *Proteobacteria*. On observe aussi l'émergence de bactéries pathogènes appartenant à *Prevotellaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Veillonellaceae* et *Streptococcaceae*. En revanche, la classe *Clostridia* appartenant au phylum *Firmicutes* est moins abondante (185).

L'alimentation peut influencer la composition de notre microbiote intestinal et les métabolites issus de la dégradation des composés alimentaires par le microbiote intestinal ont des effets sur notre santé (**figure 30**).

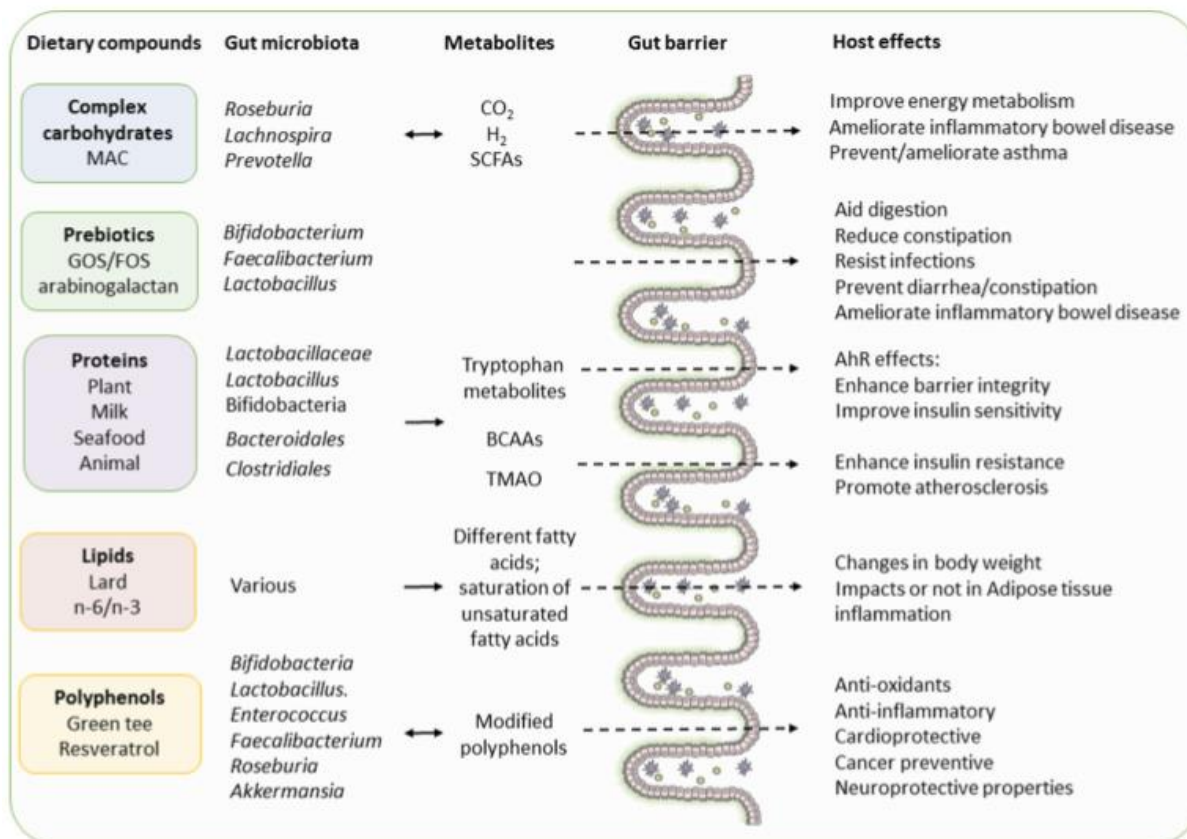


Figure 30 : Interaction entre les composés alimentaires, le microbiote intestinal, les métabolites et les effets sur la santé de l'hôte (186)

B. Alimentation des sportifs

Les nutriments peuvent avoir un impact sur le métabolisme énergétique, la synthèse des protéines, le système immunitaire, nerveux et endocrine (78,187).

En général, les sportifs privilégient les protéines et les glucides simples qui fournissent de l'énergie rapidement par rapport aux graisses et aux fibres pour éviter les troubles digestifs (78,188).

D'après l'étude de Muwonge *et al.* (189), les trois principales raisons qui motivent le recours aux compléments alimentaires sont : améliorer ses performances, prévenir les carences et booster son immunité.

• **Les glucides**

Les apports en glucides recommandés pour les athlètes qui s'entraînent plus de 2 heures par jour sont de l'ordre de 8 à 10 g/kg/jour (190). Les glucides permettent de reconstituer les réserves de glycogène du foie et des muscles durant des périodes prolongées d'exercice intense (78). Le glucose est une source d'énergie importante pour les cellules du système immunitaire (190). Une alimentation faible en glucides augmente la libération de cortisol, hormone du stress, et engendre une diminution plus importante de la concentration plasmatique de glutamine (190).

Do *et al.* (191) ont testé l'influence d'une alimentation riche en glucose (HGD) et celle d'une alimentation riche en fructose (HFrD) sur le microbiote intestinal de souris. D'une part, les souris HGD et HFrD ont des proportions augmentées d'*Akkermansia muciniphila* ce qui pourrait expliquer l'absence de prise de poids et d'autre part, la perméabilité intestinale est augmentée (191).

Snipe *et al.* (192) ont évalué les effets du glucose chez 11 coureurs d'endurance (6 hommes et 5 femmes) qui ont réalisé une course de 2 heures, à une température de 35°C : la consommation de 15 grammes de glucose avant la course et toutes les 20 minutes pendant la course, diminue la perméabilité intestinale et améliore les lésions intestinales (192). Les glucides favorisent la clairance des endotoxines (192).

Après 3 heures de course, 68% des participants de l'étude de Costa *et al.* (193) présentent une malabsorption des glucides.

Il est préférable d'ingérer les **glucides** avec suffisamment d'eau pour diluer la concentration de glucides dans l'estomac (194). Les symptômes gastro-intestinaux peuvent être réduits par la consommation de boissons qui contiennent une combinaison de glucides transportables comme le glucose et le fructose par rapport à la consommation de glucose seule (194). De même il est conseillé d'éviter les boissons qui contiennent exclusivement du fructose et les aliments riches en fructose (194).

La consommation de gel de glucides (2:1 glucose/fructose ratio) pendant l'entraînement améliore les performances des coureurs lors du test de course : la distance parcourue est significativement augmentée (193).

- **Les protéines et les compléments protéinés**

Pour les sportifs de haut niveau, les besoins en protéines peuvent atteindre 1,6 g/kg/jour dans le cas de dépenses énergétiques très élevées (195). Toutefois l'idée selon laquelle les besoins en **protéines** des sportifs sont fortement augmentés, est sujette à controverse. L'augmentation de l'oxydation des acides aminés comme la leucine pendant l'exercice qui se traduit par une augmentation de l'ammoniémie et de l'excrétion d'azote par la sueur (195) pourrait expliquer l'accroissement des besoins en protéines (196,197). L'exercice peut améliorer l'efficacité de l'utilisation des acides aminés provenant de l'ingestion des protéines (196). Tipton *et al.* (198) ont montré que la combinaison de la natation et de l'exercice de résistance stimule la synthèse protéique musculaire.

Les protéines d'**origine animale** plus digestibles contiennent des acides aminés essentiels et ont une valeur biologique supérieure aux protéines **végétales** (195). Consommer uniquement des protéines végétales peut conduire à un déficit relatif en lysine et en acides aminés soufrés (195).

Moreno-Pérez *et al.* (199) ont réalisé une étude pour connaître l'impact des **compléments protéinés** sur le microbiote intestinal de sportifs amateurs séparés en 2 groupes : un groupe témoin à qui on donne de la maltodextrine (MAL) et l'autre

groupe qui consomme des compléments protéinés à hauteur de 20 grammes (PRO). Une diminution de l'abondance de la famille Lachnospiraceae, des genres *Roseburia* et *Blautia* a été observée dans le groupe PRO. Dans ce groupe, également, l'abondance du phylum Bacteroides est plus élevée et celle du phylum Firmicutes diminuée. La consommation de compléments protéinés aurait un impact négatif sur le microbiote intestinal en diminuant la proportion de bactéries produisant du butyrate.

Une alimentation riche en protéines (137 grammes/jour) et faible en glucides (22 grammes/jour) diminue l'abondance de *Roseburia* et d'*Eubacterium rectale* ainsi que la concentration fécale de butyrate (200).

La consommation de protéines est corrélée positivement à la concentration fécale de sulfures (201). Le sulfure d'hydrogène endommage l'ADN et sa toxicité sur les cellules du côlon a été démontré (202). Le sulfure d'hydrogène empêche la β -oxydation du butyrate (202) nécessaire à la production d'énergie. Une concentration élevée de sulfure d'hydrogène inhibe la cytochrome c oxydase, complexe de la chaîne respiratoire mitochondriale (203).

L'hème contenue en plus grande quantité dans la viande rouge par rapport à la viande blanche, favorise la production de composés N-nitroso carcinogéniques (202).

Toden *et al.* (204) ont montré qu'une alimentation riche en **caséine** (25% des apports) chez les rats double les dommages de l'ADN des colonocytes et diminue la couche de mucus du côlon.

Le taux plasmatique de **glutamine** est diminué chez les athlètes après un exercice d'endurance ce qui contribuerait à l'immunosuppression (205). Une supplémentation orale de glutamine (5 g dans 330 mL d'eau) consommée juste après le marathon puis 2 heures après réduit significativement l'incidence de l'infection des voies respiratoires supérieures dans les 7 jours suivant la course (205).

La consommation de protéine de lactosérum pendant la course (toutes les 20 minutes pendant 2 heures) diminue la perméabilité intestinale et améliore les lésions intestinales mais augmente les symptômes gastro-intestinaux (192).

L-arginine augmente l'expression des protéines des jonctions serrées telles que ZO-1 et claudine-1 en condition de stress thermique chez les rats (206).

- **Les fibres**

L'apport en **fibres** ne doit pas être négligé par les athlètes. Une faible consommation de fibres est associée à une diminution de la diversité du microbiote (78). Consommer suffisamment des glucides complexes permet de maintenir la fermentation par le microbiote intestinal et par conséquent, la production d'acides gras à chaîne courte par les bactéries participant à l'entretien d'un microbiote « sain ». D'autant plus que les acides gras à chaîne courte pourraient renforcer les muscles et améliorer l'activité mitochondriale. Les problèmes gastro-intestinaux que redoutent les athlètes, ont plus de chance de survenir lorsque les fibres mais aussi les graisses, les protéines et les solutions concentrées en glucides sont ingérées pendant le triathlon (194). On peut recommander aux athlètes d'éviter la consommation d'aliments riches en fibres la veille ou quelques jours avant la compétition (194). En revanche, pendant les périodes d'entraînement, une consommation adéquate de fibres permet de réguler le transit intestinal.

- **Les graisses**

Les athlètes ont tendance à consommer moins de graisses, les apports représenteraient 15 à 30% de l'énergie alimentaire (78,207). Pendergast *et al.* (208) ont montré qu'une augmentation des apports en graisses (42 à 55%) permet de maintenir des taux adéquats de glucides, épargnerait donc l'utilisation du glucose et permet d'augmenter l'endurance.

Guzmán *et al.* (209) ont montré qu'une supplémentation de 3,5 grammes par jour d'**acide docosahexaénoïque** (DHA) chez 24 joueuses de soccer de haut niveau pendant 4 semaines améliore leur perception et leur motricité (temps de réaction, précision et efficacité). La prise de décision qui est l'une des clés du succès pourrait ainsi être améliorée.

Andrade *et al.* (210) ont examiné les effets d'une supplémentation d'**huile de poisson** qui contient des **acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne** (une capsule par jour contenant 950 mg d'acide eicosapentaénoïque et 500 mg de DHA) chez 10 nageurs de compétition de haut-niveau dont certains proviennent de l'équipe nationale de Brésil, pendant 6 semaines : les concentrations d'IFN- γ et de TNF- α sont significativement diminuées, la concentration d'IL-2 est significativement augmentée, la concentration de PGE2 (prostaglandine E2) qui joue un rôle dans l'inflammation est significativement diminuée par rapport au groupe placebo.

Les effets des acides gras oméga-3 sur le stress oxydatif ne sont pas très probants à l'exception de l'étude de Poprzecki *et al.* (211) qui a montré qu'une supplémentation journalière d'1,3 gramme d'acides gras oméga-3 augmente significativement l'activité de la catalase 1 heure après l'exercice et protège partiellement contre la diminution de l'activité de la superoxyde dismutase en réponse à l'exercice.

La consommation de graisses saturées est caractérisée par une augmentation de l'entérotipe *Bacteroides* et par une diminution de l'entérotipe *Prevotella* (212).

- **Les vitamines et antioxydants**

Nous avons vu que l'exercice peut augmenter le stress oxydatif. Néanmoins, il ne faut pas abuser des **antioxydants**, consommés de manière inappropriée, ils augmentent le risque de développer l'athérosclérose (116). L'oligothérapie peut permettre d'apporter du zinc ou du sélénium. On retrouve des antioxydants dans l'alimentation : l'ail, le brocoli, le thé vert, le soja, les tomates, les carottes, les choux (de Bruxelles, le chou frisé, le chou-fleur), les oignons, la betterave rouge, les canneberges, le cacao, les mûres, les myrtilles, le raisin rouge, les pruneaux et les agrumes en contiennent (140). Nieman *et al.* constatent que la supplémentation en **polyphénols** à partir d'extraits de thé vert et de myrtilles n'a pas d'impact sur les marqueurs de l'inflammation et du **stress oxydatif** chez des coureurs de longue distance mais augmente significativement les produits du métabolisme des polyphénols (hippurate, 4-hydroxyhippurate, 4-méthylcatéchol sulfate...) et cet effet persiste 14 heures après l'exercice (213). Les athlètes peuvent donc trouver dans l'alimentation, des sources d'antioxydants sans avoir recours à des compléments.

- **Régime faible en FODMAP**

La malabsorption des FODMAP pendant et après l'exercice est un problème majeur chez les athlètes. Les FODMAP non digérés pourraient augmenter la production de gaz comme le dihydrogène, le dioxyde de carbone et le méthane (214) à l'origine de ballonnements et de douleurs abdominales.

Lis *et al.* (215) ont mené une enquête auprès de 910 athlètes sur leurs choix alimentaires : parmi les athlètes qui attribuent les problèmes gastro-intestinaux à des aliments riches en FODMAP ; 86,5% d'entre eux éliminent de leur alimentation le lactose ; 23,9% les galacto-oligosaccharides ; 23% le fructose ; 6,2% les fructosanes et 5,4% les polyalcools. Le **tableau 4** présente les aliments riches en FODMAP :

Catégories de FODMAP	Aliments riches en FODMAP	Alternatives pour remplacer par des aliments faibles en FODMAP
Riche en lactose	yaourt, lait de vache	lait sans lactose, lait de soja
Riche en fructose	pomme, figues, pastèque, cerises, miel, jus de fruits, jus de betterave	orange, banane, baies, raisin, kiwi, melon, fraises, myrtilles, framboises
Riche en fructanes/galacto-oligosaccharides	dattes, pistaches, noix de cajou, oignons	gâteaux de riz, tortillas de maïs, barres énergétiques sans gluten et/ou sans blé
Riche en polyalcools	abricots secs, barres protéinées, bonbons sans sucre	barres protéinées avec des édulcorants de substitution

Tableau 4 : Alternatives pour remplacer des aliments riches en FODMAP (214)

Les symptômes gastro-intestinaux (flatulences, envie d'aller à la selle, diarrhée) sont réduits pour 9 des 11 coureurs qui ont adopté une alimentation faible en FODMAP pendant 6 jours (216). Le **tableau 5** présente un exemple de dîner faible ou riche en FODMAP :

Dîner	
Faible en FODMAP	Poulet grillé, quinoa accompagné de légumes (une petite portion de patate douce, poivron rouge, épinard)
Riche en FODMAP	Poulet grillé, couscous accompagné de légumes (une grande portion de patate douce, betterave, ail, oignon rouge)

Tableau 5 : Exemple de dîner faible ou riche en FODMAP (211)

L'adhésion à court terme des coureurs à un régime faible en FODMAP améliore leur perception de l'intensité et de la fréquence de l'exercice (217).

Le régime faible en FODMAP ne modifierait pas la concentration des acides gras à chaîne courte (211).

Une alimentation appauvrie en FODMAP diminue la proportion de bifidobactéries (218).

- **Régime sans gluten**

L'idée selon laquelle le gluten peut provoquer des problèmes gastro-intestinaux est à l'origine de l'adhésion des athlètes au régime sans gluten (219). Les produits sans gluten contiennent moins de fibres (220). Le régime sans gluten est associé à des apports diminués en vitamines B9, B12 (221) et également en magnésium, sélénium et zinc (222). L'adhésion des athlètes à un régime sans gluten à court terme n'améliore pas leurs performances et n'a pas d'influence sur la fréquence de leurs symptômes gastro-intestinaux (223). Le régime sans gluten a un impact sur la composition du microbiote intestinal : la proportion de bifidobactéries est diminuée (224) dont *Bifidobacterium longum* ainsi que celle de *Lactobacillus* alors que la proportion des entérobactéries comme *Escherichia coli* est augmentée (225). Le régime sans gluten induit une diminution de la production des cytokines (225) en lien avec la modification du microbiote intestinal.

Le régime sans gluten augmente significativement la proportion de Bacteroidetes par rapport à un régime faible en FODMAP (226). L'abondance de *Lachnospiraceae* est significativement augmentée sous l'effet d'une alimentation pauvre en FODMAP par rapport à un régime sans gluten (226).

L'adhésion des sportifs amateurs ou de haut niveau à un régime alimentaire spécifique nécessite l'avis d'un médecin-nutritionniste. Il peut être intéressant que les sportifs varient leur alimentation et testent différentes stratégies alimentaires pour définir le type d'alimentation qui leur convient le mieux en dehors et pendant les périodes d'entraînement, les jours précédant et le jour-même d'une compétition.

D'autres pistes sont à explorer :

- Les effets de l'exercice et de l'alimentation sont-ils différents entre les femmes et les hommes ? Les hormones jouent-elles un rôle dans ces effets ?
- Existe-t-il un profil de microbiote intestinal typique d'un sport ? À quel point le sport pratiqué influe-t-il sur le microbiote intestinal ? Il serait intéressant de comparer dans une même étude le microbiote intestinal de marathoniens, de cyclistes, de rugbymen et de footballeurs pour voir s'il existe des différences.
- Le microbiote intestinal d'un marathonien peut-il le préparer à être un bon cycliste ? Que se passe-t-il lorsqu'on change d'activité au niveau du microbiote intestinal et des performances sportives ?
- Le microbiote intestinal des sportifs évolue-t-il pendant les entraînements, à l'approche d'une compétition, après la compétition et pendant les moments de récupération ?
- Un athlète en modifiant son alimentation peut-il améliorer ses résultats aux entraînements et aux compétitions ?

Autant de questions qui mériteraient d'approfondir le lien entre l'exercice, l'alimentation et le microbiote intestinal en particulier chez les sportifs de haut niveau.

VI. VERS LE DOPAGE BACTÉRIEN ?

Les **probiotiques** sont des micro-organismes vivants comme les bactéries ayant des effets bénéfiques sur l'hôte lorsqu'ils sont consommés en quantité suffisante.

A. Utilisation de probiotiques

L'utilisation des probiotiques montre différents effets :

- Les participants de l'étude de Remely *et al.* (227), après le programme de jeûne, ont ensuite pris un probiotique qui contenait les souches bactériennes suivantes : ***Lactobacillus plantarum***, ***Streptococcus thermophiles***, ***Lactobacillus acidophilus***, ***Lactobacillus rhamnosus***, ***Bifidobacterium lactis***, ***Bifidobacterium longum***, et ***Bifidobacterium breve*** pendant 6 semaines ainsi qu'une capsule qui comprenait des fructo-oligosaccharides, 200 µg d'acide folique, 55 µg de sélénium et 2,50 µg de vitamine B12. Les abondances de *Faecalibacterium prausnitzii*, de *Lactobacilli*, de *Bifidobacteria* et d'*Akkermansia* sont significativement augmentées entre la période de jeûne et 6 semaines après la prise du probiotique (227). Il faut noter que le programme de jeûne a eu pour effet d'augmenter significativement l'abondance de *Lactobacilli* et d'*Akkermansia* en amont de la prise du probiotique. *Faecalibacterium prausnitzii* consomme de l'acétate et produit du butyrate (9).

- Bien que l'administration orale de la souche ***Lactobacillus fermentum*** VRI 003 ($1,26 \times 10^{10}$ UFC) n'améliore pas les performances physiques des 20 **coureurs d'élite**, le nombre de jours où les coureurs se déclarent malades (symptômes d'une infection respiratoire) est significativement diminué par la prise du probiotique (228). La concentration salivaire d'IgA1 est augmentée sous l'effet du probiotique mais pas de manière statistiquement significative et la concentration d'IFN-γ est aussi augmentée (228). Par ailleurs, la sécrétion d'IFN-γ peut être diminuée chez des athlètes qui se plaignent de fatigue (229). La prise journalière du probiotique ***Lactobacillus acidophilus*** pendant 4 semaines a permis d'augmenter significativement chez des athlètes leur sécrétion d'IFN-γ par les lymphocytes T CD_4^+ (229).

- Le nombre d'épisodes infectieux respiratoires est diminué chez les **nageuses** qui consomment 400mL d'un **yaourt probiotique** (4×10^{10} UFC/ml) à base de ***Lactobacillus acidophilus spp***, ***Lactobacillus delbrueckii bulgaricus***, ***Bifidobacterium bifidum***, et ***Streptococcus salivarius thermophilus*** par rapport au groupe témoin (230). La durée des symptômes, tels que la dyspnée ou la douleur aux oreilles, est significativement diminuée (230). La VO_2 max est significativement augmentée chez les nageuses qui prennent le yaourt probiotique (230). Cette amélioration de la capacité cardiorespiratoire est certainement liée à la diminution des épisodes infectieux respiratoires.

- Shing *et al.* (89) ont étudié les effets de la prise journalière d'une capsule de probiotiques contenant *Lactobacillus acidophilus* (7,4 milliards UFC), *L. rhamnosus* (15,55 milliards UFC), *L. casei* (9,45 milliards UFC), *L. plantarum* (3,15 milliards UFC), *L. fermentum* (1,35 milliard UFC), *Bifidobacterium lactis* (4,05 milliards UFC) ; *B. breve* (1,35 milliard UFC), *B. bifidum* (0,45 milliard UFC) et *Streptococcus thermophilus* (2,25 milliards UFC), chez 10 coureurs pendant 4 semaines. Les coureurs qui ont pris les probiotiques ont couru en moyenne plus longtemps : leur temps de course jusqu'à épuisement est significativement augmenté par rapport au groupe placebo (89). Shing *et al.* ont constaté une légère diminution du ratio lactulose/rhamnose (marqueur de la perméabilité intestinale) et des symptômes gastro-intestinaux chez les coureurs qui prennent les probiotiques (89).

- Les probiotiques peuvent avoir des effets sur le **stress oxydant**. *Lactobacillus plantarum* PS128 diminue significativement le taux de myéloperoxydase (MPO) des athlètes après le triathlon par rapport au groupe placebo (231). La souche *Lactobacillus casei* KCTC 3260 aurait une activité antioxydante par chélation des ions métalliques et diminution de la peroxydation des lipides (140). Une supplémentation en *Lactobacillus fermentum* augmente les activités de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase, et diminue les taux de malondialdéhyde (MDA) chez les porcs (232). Le lait de soja non fermenté a la capacité de piéger le peroxyde d'hydrogène (140). L'activité antioxydante du lait de soja fermenté avec des lactobacilles et des bifidobactéries est meilleure que lorsqu'il est fermenté par l'un des deux genres séparément (140). La capacité antioxydante de l'intestin grêle des rats est améliorée par l'administration de deux souches de *Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus* B3 et A13 (233).qw

- *Streptococcus thermophilus* FP4 et *Bifidobacterium breve* BR03 atténuent la diminution des performances et la tension musculaire engendrée par l'exercice (234). *Lactobacillus paracasei* DSM13434 seule ou mélangée avec 2 autres souches *Lactobacillus plantarum* DSM 15312 et DSM 15313 ont pour effet non seulement de diminuer l'expression de cytokines inflammatoires (TNF- α et IL-1 β) mais aussi d'atténuer la résorption osseuse chez des souris ovariectomisées (235).

Les probiotiques, comme les espèces du genre *Lactobacillus*, pourraient améliorer la fonction du système immunitaire par induction de l'augmentation de la production d'IFN- γ par les lymphocytes T (229) liée à la production des IgA sécrétoires. La supplémentation en probiotiques aurait un effet sur l'intégrité de la perméabilité intestinale possiblement altérée par l'exercice d'intensité élevée: l'activation du récepteur TLR2 (Toll-Like Receptor 2) présent à la surface des cellules intestinales, qui déclenche la cascade inflammatoire (voie NF- κ B), induirait des adaptations positives de la barrière intestinale pour contrôler la réponse inflammatoire (**figure 31**) et renforcerait la production des protéines des jonctions serrées comme la zonuline (236).

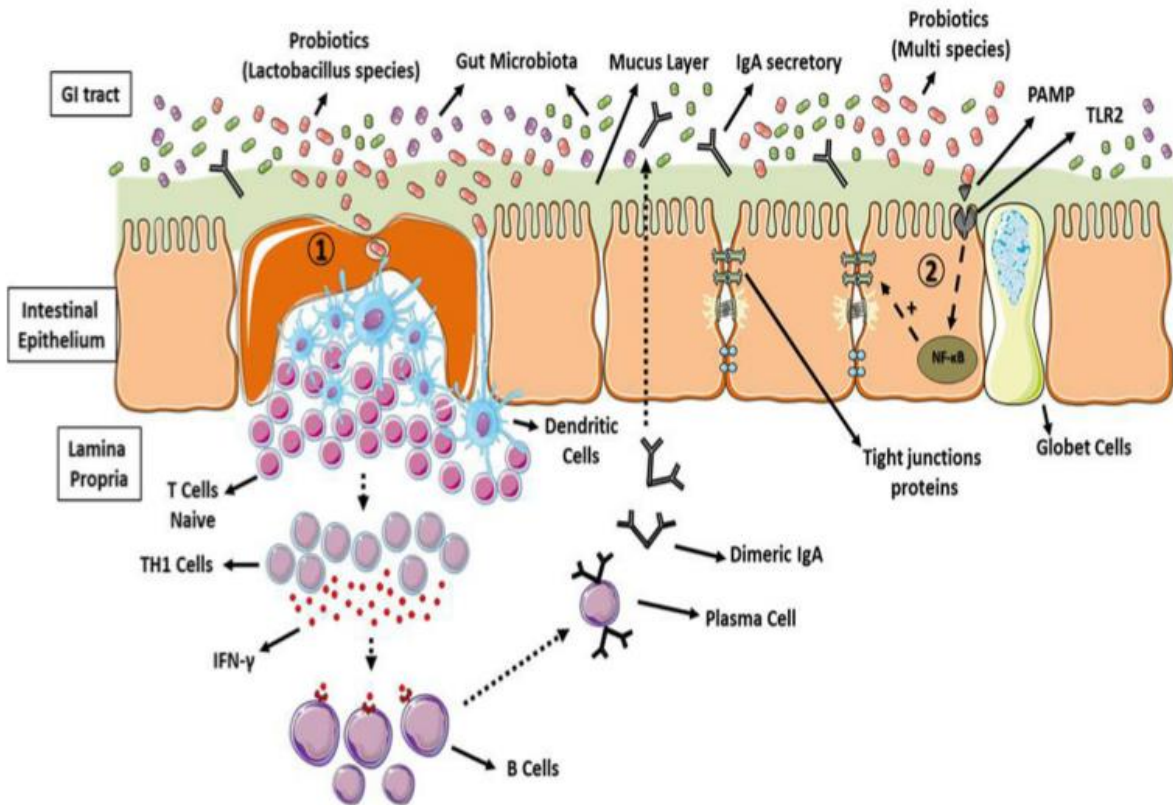


Figure 31 : Illustration des effets des probiotiques (237)

Influencer la composition du microbiote intestinal pour ressembler à celle d'un sportif de haut niveau peut-elle nous aider à obtenir ses performances physiques ?

B. Transfert de microbiote intestinal

Scheiman *et al.* (238) ont observé une abondance significativement plus élevée de la bactérie *Veillonella atypica* chez 15 athlètes après le marathon de Boston en 2015, et ont isolé cette souche à partir des échantillons de l'un des marathoniens pour savoir si l'administration de *Veillonella atypica* peut avoir un impact sur les performances physiques des souris. La particularité de *Veillonella atypica* est sa capacité à métaboliser le lactate en propionate (238). Les souris témoins recevront *Lactobacillus bulgaricus*, cette bactérie ne catabolisant pas le lactate.

Un essai croisé a été réalisé : la 1^{ère} semaine un groupe de souris (n=16) reçoit *Lactobacillus bulgaricus* pendant qu'un autre groupe (n=16) reçoit *Veillonella atypica* puis on échange la 2^{ème} semaine.

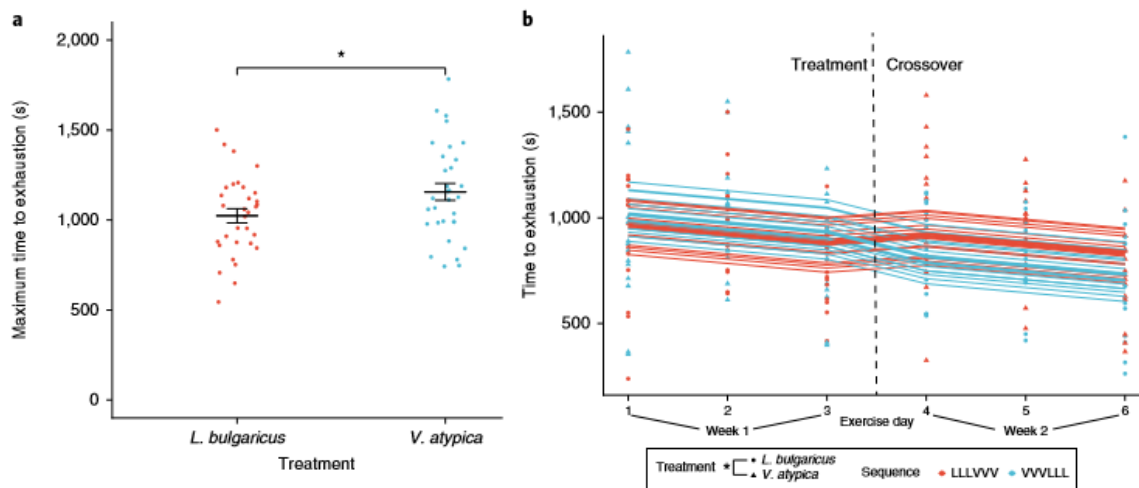


Figure 32 : Comparaison des temps de course des souris inoculées soit par *Veillonella atypica* soit par *Lactobacillus bulgaricus* (238)

Le traitement par *Veillonella atypica* a un effet significativement positif sur le temps de course : les souris qui ont reçu dans un second temps *Veillonella atypica* voient leur temps de course augmenté par rapport à la 1^{ère} semaine lorsqu'elles étaient sous *Lactobacillus bulgaricus*. Et inversement, le temps de course des souris pour lesquelles on passe de l'administration de *Veillonella atypica* à *Lactobacillus bulgaricus* diminue (**figure 32**). Le temps de course jusqu'à épuisement des souris qui ont reçu *Veillonella atypica* est augmenté, en moyenne, de 13 % (238). De plus, le temps de course le plus élevé a été relevé chez une souris à qui on a administré *Veillonella atypica*. Il est important de souligner que toutes les souris n'ont pas répondu positivement au traitement par *Veillonella atypica* (238). Les taux de cytokines inflammatoires comme l'IFN- γ sont diminués chez les souris inoculées par *Veillonella atypica* (238).

Si les performances des souris qui ont reçu *Veillonella atypica* ont été améliorées, cela suppose que cette bactérie a potentiellement utilisé le lactate dont la production résulte de l'activité musculaire. Mais est-ce que le lactate peut traverser la barrière intestinale ? On a alors injecté aux souris qu'elles soient colonisées par *Veillonella atypica* ou *Lactobacillus bulgaricus*, par voie intraveineuse, du sodium de lactate tracé qui a été retrouvé dans la lumière du côlon et du caecum (238). La clairance du lactate n'est pas modifiée par *Veillonella atypica* (238). L'injection de propionate par voie intrarectale pour mimer l'action de *Veillonella atypica* a eu pour effet d'augmenter les temps de course des souris comparables aux résultats obtenus par inoculation de la bactérie *Veillonella atypica* sans variation des taux de cytokines (238). Pour conclure, ces résultats montrent que c'est bien la métabolisation du lactate en propionate par la bactérie *Veillonella atypica* qui est responsable de l'amélioration des performances physiques des souris. Scheiman *et al.* suggèrent qu'un environnement riche en lactate, favorisé par la pratique intensifiée d'une activité physique chez les athlètes, confère un avantage sélectif aux bactéries capables de métaboliser le lactate comme *Veillonella atypica* pour coloniser le microbiote intestinal.

Les dérivés des métabolites du microbiote intestinal comme le propionate pourraient faire partie de la liste des substances dopantes interdites.

Une telle expérience est-elle reproductible chez l'homme ?

CONCLUSION

L'exercice a un impact évident sur le microbiote intestinal mais l'étude du microbiote intestinal est indéniablement complexe : des résultats tout à fait contradictoires entre les études ou des résultats incohérents dans la même étude peuvent être énoncés. Les méthodes et techniques utilisées, les modèles ou sujets eux-mêmes, des facteurs connus non ou mal maîtrisés, des facteurs inconnus expliquent-ils ces variations ? La connaissance approfondie du microbiote intestinal et la compréhension de ses multiples interactions permettrait de mieux appréhender certaines maladies. Le microbiote intestinal des patients atteints de la même maladie présente-t-il des caractéristiques communes comme la sclérose en plaques ? À quel point la modulation du microbiote intestinal par l'alimentation, les probiotiques et l'exercice pourrait-elle améliorer l'état de santé des patients ? L'autre application de ces connaissances trouverait sa place dans le domaine sportif : l'amélioration du bien-être des athlètes et de leurs performances.

Prenons le cas d'un patient diabétique qui est observant mais qui ne comprend pas pourquoi son résultat d'hémoglobine glyquée n'est pas satisfaisant : quelle est son alimentation ? Pratique-t-il une activité physique ? Le pharmacien non seulement peut lui donner des conseils et l'orienter par exemple vers un nutritionniste, mais aussi relever les points d'attention, une stratégie coordonnée entre les différents professionnels de santé pour soigner ce patient est primordiale. Il serait question de ne pas seulement développer une stratégie thérapeutique basée sur les recommandations pour les patients diabétiques mais de la redéfinir pour qu'elle s'adapte à ce patient et à son mode de vie. On se dirige incontestablement vers une **médecine personnalisée**. Dans les années à venir, **l'alimentation et la médecine personnalisée seront au cœur de la santé**. La modulation de son microbiote intestinal pourrait-elle optimiser sa réponse au traitement ? Dans le futur, peut-on imaginer délivrer à l'officine des probiotiques contenant *Akkermansia muciniphila* à des patients diabétiques ?

Le **sport sur ordonnance** a fait son apparition dans le décret du 30 décembre 2016. Les personnes atteintes d'une Affection Longue Durée (ALD) ont le droit à la prescription d'une activité physique qui peut être dispensée par exemple par des coachs APA (Activité Physique Adaptée).

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Densité bactérienne des différents segments de l'appareil digestif et facteurs qui façonnent le microbiote intestinal

Figure 2 : Méthode de l'approche ribosomale

Figure 3 : Fenêtre d'opportunités pour la modulation du microbiote

Figure 4 : Effet « barrière » indirect du microbiote intestinal

Figure 5 : Chaîne trophique de la fermentation de glucides

Figure 6 : Comparaison de la largeur du caecum d'un rat sédentaire par rapport à un rat qui fait de la roue d'exercice

Figure 7 : Effets de l'exercice et de l'alimentation à l'échelle des familles de bactéries

Figure 8 : Top 5 des groupes d'aliments sources de protéines chez les athlètes, chez les témoins à IMC faible et chez les témoins à IMC élevé

Tableau 1: Variation de l'abondance de *Prevotella* en fonction du nombre d'heures de cyclisme pratiquées par semaine

Figure 9 : Propriétés du butyrate au niveau du côlon, du muscle squelettique, du foie et du tissu adipeux

Figure 10 : Jonctions serrées de cellules épithéliales intestinales témoins et traitées pendant 24 heures par du butyrate de sodium (concentration égale à 4 mM) impliquant les protéines : ZO-1 et occludines mises en évidence par immunofluorescence

Figure 11 : Effets de la course, du cyclisme et du repos sur le temps de transit intestinal

Figure 12 : Analyse quantitative des espèces de bactéries caractéristiques de l'ischémie/reperfusion

Figure 13 : Effets du stress thermique (température du côlon égale à 41,5-42°C) sur l'épithélium de l'intestin grêle de rat au bout de 15, 30, 45 et 60 minutes

Figure 14 : Schéma qui montre la déstabilisation des jonctions serrées par le mécanisme de phosphorylation des claudines et des occludines (76)

Figure 15 : Évolution de la température corporelle et de la fréquence cardiaque pendant la course

Tableau 2 : Synthèse d'études qui montrent l'impact de l'exercice sur la température corporelle et la perméabilité intestinale

Schéma 1 : Mécanismes induits par l'exercice aboutissant à l'augmentation de la perméabilité intestinale

Figure 16 : Rupture de la barrière intestinale sous l'effet d'un exercice d'intensité élevée et déclenchement d'une réaction inflammatoire

Figure 17 : Schéma représentant le transport transcellulaire de l'IgA polymérique

Figure 18 : Corrélation négative entre la concentration salivaire d'IgA (moyenne des valeurs **relatives** de chaque individu) et le nombre d'infections des voies respiratoires supérieures

Figure 19 : Illustration de la théorie de l' « open window »

Figure 20 : Sections du muscle tibial antérieur, colorées pour mettre en évidence l'activité de l'enzyme succinate déshydrogénase, d'une souris qui a un microbiote intestinal (PF), d'une souris axénique (GF) et d'une souris axénique dont le microbiote intestinal a été transplanté

Figure 21 : Lien bidirectionnel entre les mitochondries et le microbiote intestinal

Figure 22 : Le stress oxydatif et son implication dans certaines maladies

Figure 23 : Photographies montrant l'expression de c-Fos dans les neurones sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé chez des rats

Figure 24 : Interaction entre le microbiote intestinal et le cerveau pendant l'exercice

Figure 25 : Modulation de l'appétit par le microbiote intestinal

Tableau 3 : Classification en fonction de l'indice de masse corporelle

Figure 26 : Images prises au microscope électronique (a) et au microscope électronique en transmission (b) de la souche d'*Akkermansia muciniphila* MucT

Figure 27 : Illustration des effets d'*Akkermansia muciniphila*

Schéma 2 : Liens entre l'exercice et le microbiote intestinal

Figure 28 : Pyramide représentant les groupes d'aliments et à quelle fréquence ils sont consommés dans le régime méditerranéen

Figure 29 : Effets bénéfiques du régime méditerranéen sur la santé

Figure 30 : Interaction entre les composés alimentaires, le microbiote intestinal, les métabolites et les effets sur la santé de l'hôte

Tableau 4 : Alternatives pour remplacer des aliments riches en FODMAP

Tableau 5 : Exemple de dîner faible ou riche en FODMAP

Figure 31 : Illustration des effets des probiotiques

Figure 32 : Comparaison des temps de course des souris inoculées soit par *Veillonella atypica* soit par *Lactobacillus bulgaricus*

BIBLIOGRAPHIE

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 4 mars 2010;464(7285):59-65.
2. Coordonné par Philippe Marteau et Joël Doré. *Le microbiote intestinal*. John Libbey Eurotext.
3. Gorkiewicz G, Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Arch Int J Pathol*. janv 2018;472(1):159-72.
4. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. 2017;81(4).
5. O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. The Influence of Early Infant-Feeding Practices on the Intestinal Microbiome and Body Composition in Infants. *Nutr Metab Insights*. 2015;8(Suppl 1):1-9.
6. Ringel-Kulka T, Cheng J, Ringel Y, Salojärvi J, Carroll I, Palva A, et al. Intestinal Microbiota in Healthy U.S. Young Children and Adults—A High Throughput Microarray Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 23 mai 2013 [cité 3 oct 2019];8(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3662718/>
7. Salazar N, Valdés-Varela L, González S, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes*. 04 2017;8(2):82-97.
8. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 2011;108 Suppl 1:4586-91.
9. Wrzosek L, Miquel S, Noordine M-L, Bouet S, Joncquel Chevalier-Curt M, Robert V, et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol*. 21 mai 2013;11:61.
10. Xu J, Liang R, Zhang W, Tian K, Li J, Chen X, et al. *Faecalibacterium prausnitzii*-derived microbial anti-inflammatory molecule regulates intestinal integrity in diabetes mellitus mice via modulating tight junction protein expression. *J Diabetes*. 10 sept 2019;
11. Wang Q, Sun Q, Qi R, Wang J, Qiu X, Liu Z, et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* on the intestinal morphology, intestinal barrier function and microbiota composition of suckling piglets. *J Anim Physiol Anim Nutr*. 9 sept 2019;

12. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 2 févr 2001;291(5505):881-4.
13. Zopf Y, Reljic D, Dieterich W. Dietary Effects on Microbiota—New Trends with Gluten-Free or Paleo Diet. *Med Sci [Internet]*. 18 oct 2018 [cité 8 nov 2019];6(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313618/>
14. Infographies [Internet]. [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/services/infographies>
15. O'Hara AM, O'Regan P, Fanning A, O'Mahony C, Macsharry J, Lyons A, et al. Functional modulation of human intestinal epithelial cell responses by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus salivarius*. *Immunology*. juin 2006;118(2):202-15.
16. Alakomi HL, Skyttä E, Saarela M, Mattila-Sandholm T, Latva-Kala K, Helander IM. Lactic acid permeabilizes gram-negative bacteria by disrupting the outer membrane. *Appl Environ Microbiol*. mai 2000;66(5):2001-5.
17. Corr SC, Gahan CGM, Hill C. Impact of selected *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species on *Listeria monocytogenes* infection and the mucosal immune response. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;50(3):380-8.
18. Kampmann C, Dicksved J, Engstrand L, Rautelin H. Composition of human faecal microbiota in resistance to *Campylobacter* infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2016;22(1):61.e1-61.e8.
19. Ng KM, Ferreyra JA, Higginbottom SK, Lynch JB, Kashyap PC, Gopinath S, et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature*. oct 2013;502(7469):96-9.
20. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*. juill 2016;535(7610):85-93.
21. Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura K, et al. *Bifidobacteria* can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 27 janv 2011;469(7331):543-7.
22. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cah Nutr Diététique*. 2007;42:28-36.
23. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique.
24. Stringer AM, Gibson RJ, Logan RM, Bowen JM, Yeoh ASJ, Hamilton J, et al. Gastrointestinal Microflora and Mucins May Play a Critical Role in the Development of 5-Fluorouracil-Induced Gastrointestinal Mucositis. *Exp Biol Med*. 1 avr 2009;234(4):430-41.

25. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*. 14 2019;364(6445).
26. Yeh YJ, Law LYL, Lim CL. Gastrointestinal response and endotoxemia during intense exercise in hot and cool environments. *Eur J Appl Physiol*. 1 juin 2013;113(6):1575-83.
27. Ma W, Mao Q, Xia W, Dong G, Yu C, Jiang F. Gut Microbiota Shapes the Efficiency of Cancer Therapy. *Front Microbiol*. 2019;10:1050.
28. Matsumoto M, Inoue R, Tsukahara T, Ushida K, Chiji H, Matsubara N, et al. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Biosci Biotechnol Biochem*. févr 2008;72(2):572-6.
29. Hsu YJ, Chiu CC, Li YP, Huang WC, Huang YT, Huang CC, et al. Effect of intestinal microbiota on exercise performance in mice. *J Strength Cond Res*. févr 2015;29(2):552-8.
30. Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancukas MC, Laskowski S, Dougherty J, et al. Exercise Prevents Weight Gain and Alters the Gut Microbiota in a Mouse Model of High Fat Diet-Induced Obesity.
31. Allen JM, Berg Miller ME, Pence BD, Whitlock K, Nehra V, Gaskins HR, et al. Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 15 avr 2015;118(8):1059-66.
32. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, Moore R, Cook MD, White BA, et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(4):747-57.
33. Petersen LM, Bautista EJ, Nguyen H, Hanson BM, Chen L, Lek SH, et al. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome* [Internet]. 10 août 2017 [cité 1 sept 2019];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5553673/>
34. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. déc 2014;63(12):1913-20.
35. O'Sullivan O, Cronin O, Clarke SF, Murphy EF, Molloy MG, Shanahan F, et al. Exercise and the microbiota. *Gut Microbes*. 2015;6(2):131-6.
36. Barton W, Penney NC, Cronin O, Garcia-Perez I, Molloy MG, Holmes E, et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018;67(4):625-33.

37. Liu T-W, Park Y-M, Holscher HD, Padilla J, Scroggins RJ, Welly R, et al. Physical Activity Differentially Affects the Cecal Microbiota of Ovariectomized Female Rats Selectively Bred for High and Low Aerobic Capacity. *PloS One*. 2015;10(8):e0136150.
38. Durk RP, Castillo E, Márquez-Magaña L, Grosicki GJ, Bolter ND, Lee CM, et al. Gut Microbiota Composition Is Related to Cardiorespiratory Fitness in Healthy Young Adults. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 1 mai 2019;29(3):249-53.
39. Cook SI, Sellin JH. Review article: short chain fatty acids in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 1998;12(6):499-507.
40. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. sept 2013;54(9):2325-40.
41. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 oct 2008;105(43):16767-72.
42. Song B, Zhong YZ, Zheng CB, Li FN, Duan YH, Deng JP. Propionate alleviates high-fat diet-induced lipid dysmetabolism by modulating gut microbiota in mice. *J Appl Microbiol*. 2019;127(5):1546-55.
43. Ticinesi A, Lauretani F, Tana C, Nouvenne A, Ridolo E, Meschi T. Exercise and immune system as modulators of intestinal microbiome: implications for the gut-muscle axis hypothesis. *Exerc Immunol Rev*. 2019;25:84-95.
44. SHIN R, SUZUKI M, MORISHITA Y. Influence of intestinal anaerobes and organic acids on the growth of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *J Med Microbiol*. 2002;51(3):201-6.
45. Mach N, Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J Sport Health Sci*. juin 2017;6(2):179-97.
46. McNabney SM, Henagan TM. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance. *Nutrients*. 12 déc 2017;9(12).
47. Wang H-B, Wang P-Y, Wang X, Wan Y-L, Liu Y-C. Butyrate Enhances Intestinal Epithelial Barrier Function via Up-Regulation of Tight Junction Protein Claudin-1 Transcription. *Dig Dis Sci*. 1 déc 2012;57(12):3126-35.
48. Berni Canani R, Terrin G, Cirillo P, Castaldo G, Salvatore F, Cardillo G, et al. Butyrate as an effective treatment of congenital chloride diarrhea. *Gastroenterology*. 1 août 2004;127(2):630-4.

49. Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr.* 2003;133(7 Suppl):2485S-2493S.
50. Hagio M, Matsumoto M, Yajima T, Hara H, Ishizuka S. Voluntary wheel running exercise and dietary lactose concomitantly reduce proportion of secondary bile acids in rat feces. *J Appl Physiol.* 8 juill 2010;109(3):663-8.
51. Av C, Av C. Exercise, Nutrition and Gut Microbiota: Possible Links and Consequences. [cité 28 sept 2019]; Disponible sur: <https://clinmedjournals.org/articles/ijsem/international-journal-of-sports-and-exercise-medicine-ijsem-3-069.php?jid=ijsem>
52. Av C, Av C. Exercise, Nutrition and Gut Microbiota: Possible Links and Consequences. [cité 30 sept 2019]; Disponible sur: <https://clinmedjournals.org/articles/ijsem/international-journal-of-sports-and-exercise-medicine-ijsem-3-069.php?jid=ijsem>
53. Islam et al. Bile Acid Is a Host Factor That Regulates the Composition of the Cecal Microbiota in Rats. *Gastroenterology.* 1 nov 2011;141(5):1773-81.
54. Watanabe M, Houten SM, Matakai C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature.* 26 janv 2006;439(7075):484-9.
55. Cerdá B, Pérez M, Pérez-Santiago JD, Tornero-Aguilera JF, González-Soltero R, Larrosa M. Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health?
56. Kobayashi Y, Hara N, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Tanaka H, Eguchi A, et al. The Associations between Circulating Bile Acids and the Muscle Volume in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Intern Med.* 1 avr 2017;56(7):755-62.
57. Wertheim BC, Martínez ME, Ashbeck EL, Roe DJ, Jacobs ET, Alberts DS, et al. Physical activity as a determinant of fecal bile acid levels. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* mai 2009;18(5):1591-8.
58. ter Steege RWF, Van der Palen J, Kolkman JJ. Prevalence of gastrointestinal complaints in runners competing in a long-distance run: an internet-based observational study in 1281 subjects. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(12):1477-82.
59. Costa RJS, Snipe RMJ, Kitic CM, Gibson PR. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(3):246-65.
60. Alaranta A, Alaranta H, Helenius I. Use of prescription drugs in athletes. *Sports Med Auckl NZ.* 2008;38(6):449-63.

61. Leiper JB, Nicholas CW, Ali A, Williams C, Maughan RJ. The effect of intermittent high-intensity running on gastric emptying of fluids in man. *Med Sci Sports Exerc.* févr 2005;37(2):240-7.
62. Camilleri M, Malagelada JR, Kao PC, Zinsmeister AR. Gastric and autonomic responses to stress in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci.* nov 1986;31(11):1169-77.
63. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* mai 2009;6(5):306-14.
64. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature.* 29 mai 2008;453(7195):620-5.
65. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2009;29(1):104-14.
66. Bermon S, Petriz B, Kajéniené A, Prestes J, Castell L, Franco OL. The microbiota: an exercise immunology perspective. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21:70-9.
67. van Nieuwenhoven MA, Brouns F, Brummer R-JM. Gastrointestinal profile of symptomatic athletes at rest and during physical exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1 avr 2004;91(4):429-34.
68. Netgen. Troubles gastro-intestinaux et activités sportives [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-304/Troubles-gastro-intestinaux-et-activites-sportives>
69. Oettlé GJ. Effect of moderate exercise on bowel habit. *Gut.* août 1991;32(8):941-4.
70. Strid H, Simrén M, Störsrud S, Stotzer P-O, Sadik R. Effect of heavy exercise on gastrointestinal transit in endurance athletes. *Scand J Gastroenterol.* juin 2011;46(6):673-7.
71. Song BK, Kim YS, Kim HS, Oh J-W, Lee O, Kim J-S. Combined exercise improves gastrointestinal motility in psychiatric in patients. *World J Clin Cases.* 16 août 2018;6(8):207-13.
72. ter Steege RWF, Kolkman JJ. Review article: the pathophysiology and management of gastrointestinal symptoms during physical exercise, and the role of splanchnic blood flow. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2012;35(5):516-28.

73. Brion R, Chevalier L, Doutreleau S, Gauthier J, Guy J-M, Kervio G, et al. *Cardiologie du sport*. De Boeck Supérieur; 2013. 292 p.
74. Rehrer NJ, Smets A, Reynaert H, Goes E, De Meirleir K. Effect of exercise on portal vein blood flow in man. *Med Sci Sports Exerc*. sept 2001;33(9):1533-7.
75. van Wijck K, Lenaerts K, van Loon LJC, Peters WHM, Buurman WA, Dejong CHC. Exercise-induced splanchnic hypoperfusion results in gut dysfunction in healthy men. *PloS One*. 2011;6(7):e22366.
76. Zuhl M, Schneider S, Lanphere K, Conn C, Dokladny K, Moseley P. Exercise regulation of intestinal tight junction proteins. *Br J Sports Med*. 1 juin 2014;48(12):980-6.
77. Jepson MA. Disruption of epithelial barrier function by H₂O₂: distinct responses of Caco-2 and Madin-Darby canine kidney (MDCK) strains. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr*. févr 2003;49(1):101-12.
78. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *J Int Soc Sports Nutr*. 2016;13:43.
79. Grotz MR, Deitch EA, Ding J, Xu D, Huang Q, Regel G. Intestinal cytokine response after gut ischemia: role of gut barrier failure. *Ann Surg*. avr 1999;229(4):478-86.
80. Wang F, Li Q, Wang C, Tang C, Li J. Dynamic alteration of the colonic microbiota in intestinal ischemia-reperfusion injury. *PloS One*. 2012;7(7):e42027.
81. Banzet S, Koulmann N, Bourdon L. Activité physique et hyperthermie. *Medécine Armées*. 1 janv 2012;40:207-16.
82. Lambert GP, Gisolfi CV, Berg DJ, Moseley PL, Oberley LW, Kregel KC. Selected Contribution: Hyperthermia-induced intestinal permeability and the role of oxidative and nitrosative stress. *J Appl Physiol*. 1 avr 2002;92(4):1750-61.
83. Lambert GP, Gisolfi CV, Berg DJ, Moseley PL, Oberley LW, Kregel KC. Selected Contribution: Hyperthermia-induced intestinal permeability and the role of oxidative and nitrosative stress. *J Appl Physiol*. 1 avr 2002;92(4):1750-61.
84. Pals KL, Chang R-T, Ryan AJ, Gisolfi CV. Effect of running intensity on intestinal permeability. *J Appl Physiol*. 1 févr 1997;82(2):571-6.
85. Ng QY, Lee KW, Byrne C, Ho TF, Lim CL. Plasma endotoxin and immune responses during a 21-km road race under a warm and humid environment. *Ann Acad Med Singapore*. avr 2008;37(4):307-14.
86. Zuhl M, Dokladny K, Mermier C, Schneider S, Salgado R, Moseley P. The effects of acute oral glutamine supplementation on exercise-induced

gastrointestinal permeability and heat shock protein expression in peripheral blood mononuclear cells. *Cell Stress Chaperones*. janv 2015;20(1):85-93.

87. Lim CL, Pyne D, Horn P, Kalz A, Saunders P, Peake J, et al. The effects of increased endurance training load on biomarkers of heat intolerance during intense exercise in the heat. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. août 2009;34(4):616-24.
88. Pals KL, Chang RT, Ryan AJ, Gisolfi CV. Effect of running intensity on intestinal permeability. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. févr 1997;82(2):571-6.
89. Shing CM, Peake JM, Lim CL, Briskey D, Walsh NP, Fortes MB, et al. Effects of probiotics supplementation on gastrointestinal permeability, inflammation and exercise performance in the heat. *Eur J Appl Physiol*. 1 janv 2014;114(1):93-103.
90. Lambert GP, Broussard LJ, Mason BL, Mauermann WJ, Gisolfi CV. Gastrointestinal permeability during exercise: effects of aspirin and energy-containing beverages. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 2001;90(6):2075-80.
91. Pires W, Veneroso CE, Wanner SP, Pacheco DAS, Vaz GC, Amorim FT, et al. Association Between Exercise-Induced Hyperthermia and Intestinal Permeability: A Systematic Review. *Sports Med Auckl NZ*. juill 2017;47(7):1389-403.
92. Redondo Useros N, Gheorghe A, Serrano Labajos R, Nova Rebato E, Marcos Sanchez A. HYDRAGUT study: Influence of HYDRation status on the GUT microbiota and their impact on the immune system. *FASEB J*. 1 avr 2015;29(1_supplement):593.1.
93. Musch MW, Wang Y, Claud EC, Chang EB. Lubiprostone decreases mouse colonic inner mucus layer thickness and alters intestinal microbiota. *Dig Dis Sci*. mars 2013;58(3):668-77.
94. Bruinvels G, Burden R, Brown N, Richards T, Pedlar C. The Prevalence and Impact of Heavy Menstrual Bleeding (Menorrhagia) in Elite and Non-Elite Athletes. *PLoS ONE* [Internet]. 22 févr 2016 [cité 9 nov 2019];11(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4763330/>
95. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 1 oct 2010;20(8):608-17.
96. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, McFarlin BK, et al. Influence of exercise training and age on CD14+ cell-surface expression of toll-like receptor 2 and 4. *Brain Behav Immun*. sept 2005;19(5):389-97.
97. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol*. 1 août 2007;103(2):693-9.

98. Pedersen BK, Toft AD. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. *Br J Sports Med.* août 2000;34(4):246-51.
99. Pervaiz N, Hoffman-Goetz L. Immune cell inflammatory cytokine responses differ between central and systemic compartments in response to acute exercise in mice. *Exerc Immunol Rev.* 2012;18:142-57.
100. Raetz CRH, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu Rev Biochem.* 2002;71:635-700.
101. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 1 nov 2007;50(11):2374-83.
102. Shulzhenko N, Morgun A, Hsiao W, Battle M, Yao M, Gavrilova O, et al. Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nat Med.* 20 nov 2011;17(12):1585-93.
103. Lee MD, Zentella A, Vine W, Pekala PH, Cerami A. Effect of endotoxin-induced monokines on glucose metabolism in the muscle cell line L6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* mai 1987;84(9):2590-4.
104. Clark A, Mach N. The Crosstalk between the Gut Microbiota and Mitochondria during Exercise. *Front Physiol.* 2017;8:319.
105. Lee I, Hüttemann M. Energy crisis: the role of oxidative phosphorylation in acute inflammation and sepsis. *Biochim Biophys Acta.* sept 2014;1842(9):1579-86.
106. Musch MW, Clarke LL, Mamah D, Gawenis LR, Zhang Z, Ellsworth W, et al. T cell activation causes diarrhea by increasing intestinal permeability and inhibiting epithelial Na⁺/K⁺-ATPase. *J Clin Invest.* 1 déc 2002;110(11):1739-47.
107. Araujo NC, Neto AMM, Fujimori M, Bortolini MS, Justino AB, Honorio-França AC, et al. Immune and Hormonal Response to High-intensity Exercise During Orienteering. *Int J Sports Med.* nov 2019;40(12):768-73.
108. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* déc 2008;43(2):164-74.
109. Vilorio M, Lara-Padilla E, Campos-Rodríguez R, Jarillo-Luna A, Reyna-Garfias H, López-Sánchez P, et al. Effect of Moderate Exercise on IgA Levels and Lymphocyte Count in Mouse Intestine. *Immunol Invest.* 1 janv 2011;40(6):640-56.
110. Macpherson AJ, Köller Y, McCoy KD. The bilateral responsiveness between intestinal microbes and IgA. *Trends Immunol.* août 2015;36(8):460-70.

111. Fundamental Immunology [Internet]. [cité 2 oct 2019]. Disponible sur: [http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Fundamentallimmunology/ramiCOMMAND=applystylesheet\(interface.xsl,pau@CH031S0204.pub\)&p_userid=pau.html](http://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Fundamentallimmunology/ramiCOMMAND=applystylesheet(interface.xsl,pau@CH031S0204.pub)&p_userid=pau.html)
112. Spence L, Brown WJ, Pyne DB, Nissen MD, Sloots TP, McCormack JG, et al. Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* avr 2007;39(4):577-86.
113. Novas AMP, Rowbottom DG, Jenkins DG. Tennis, incidence of URTI and salivary IgA. *Int J Sports Med.* avr 2003;24(3):223-9.
114. Neville V, Gleeson M, Folland JP. Salivary IgA as a risk factor for upper respiratory infections in elite professional athletes. *Med Sci Sports Exerc.* juill 2008;40(7):1228-36.
115. Codella R, Luzi L, Terruzzi I. Exercise has the guts: How physical activity may positively modulate gut microbiota in chronic and immune-based diseases. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* avr 2018;50(4):331-41.
116. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 02 2018;73(3):318-26.
117. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell.* 15 juill 2005;122(1):107-18.
118. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 6 juill 2010;107(27):12204-9.
119. McFarlin BK, Flynn MG, Campbell WW, Stewart LK, Timmerman KL. TLR4 is lower in resistance-trained older women and related to inflammatory cytokines. *Med Sci Sports Exerc.* nov 2004;36(11):1876-83.
120. Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL, Gordon SE, Puhl SM, Koziris LP, et al. Influence of exercise training on physiological and performance changes with weight loss in men. *Med Sci Sports Exerc.* sept 1999;31(9):1320-9.
121. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 15 nov 2000;529(Pt 1):237-42.
122. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, Nouvenne A, Tana C, Del Rio D, et al. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? *Nutrients.* 30 nov 2017;9(12).

123. den Besten G, Gerding A, van Dijk TH, Ciapaite J, Bleeker A, van Eunen K, et al. Protection against the Metabolic Syndrome by Guar Gum-Derived Short-Chain Fatty Acids Depends on Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ and Glucagon-Like Peptide-1. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136364.
124. Chen Y-M, Wei L, Chiu Y-S, Hsu Y-J, Tsai T-Y, Wang M-F, et al. *Lactobacillus plantarum* TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice. *Nutrients*. 7 avr 2016;8(4):205.
125. Lahiri S, Kim H, Garcia-Perez I, Reza MM, Martin KA, Kundu P, et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. *Sci Transl Med*. 24 juill 2019;11(502).
126. Gumucio JP, Mendias CL. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia. *Endocrine*. févr 2013;43(1):12-21.
127. Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, et al. Butyrate Improves Insulin Sensitivity and Increases Energy Expenditure in Mice. *Diabetes*. juill 2009;58(7):1509-17.
128. Meinild Lundby A-K, Jacobs RA, Gehrig S, de Leur J, Hauser M, Bonne TC, et al. Exercise training increases skeletal muscle mitochondrial volume density by enlargement of existing mitochondria and not de novo biogenesis. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2018;222(1).
129. Lundby C, Jacobs RA. Adaptations of skeletal muscle mitochondria to exercise training. *Exp Physiol*. janv 2016;101(1):17-22.
130. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunger MK, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab*. 4 mai 2011;13(5):517-26. hfh
131. Ma Y, Xu C, Wang W, Sun L, Yang S, Lu D, et al. [Role of SIRT1 in the protection of intestinal epithelial barrier under hypoxia and its mechanism]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin J Gastrointest Surg*. juin 2014;17(6):602-6.
132. Koltai E, Szabo Z, Atalay M, Boldogh I, Naito H, Goto S, et al. Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats. *Mech Ageing Dev*. janv 2010;131(1):21-8.
133. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med*. févr 2002;30(2):276-84.
134. Saint-Georges-Chaumet Y, Edeas M. Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction. *Pathog Dis*. févr 2016;74(1):ftv096.

135. West AP, Brodsky IE, Rahner C, Woo DK, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS. *Nature*. 28 avr 2011;472(7344):476-80.
136. Wright DC, Han D-H, Garcia-Roves PM, Geiger PC, Jones TE, Holloszy JO. Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1alpha expression. *J Biol Chem*. 5 janv 2007;282(1):194-9.
137. Mottawea W, Chiang C-K, Mühlbauer M, Starr AE, Butcher J, Abujamel T, et al. Altered intestinal microbiota-host mitochondria crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat Commun*. 23 2016;7:13419.
138. Houghton D, Stewart CJ, Stamp C, Nelson A, Aj Ami NJ, Petrosino JF, et al. Impact of Age-Related Mitochondrial Dysfunction and Exercise on Intestinal Microbiota Composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 17 2018;73(5):571-8.
139. Pasquier C. Stress oxydatif et inflammation. *Rev Fr Lab*. 1 juin 1995;1995(276):87-92.
140. Mishra V, Shah C, Mokashe N, Chavan R, Yadav H, Prajapati J. Probiotics as Potential Antioxidants: A Systematic Review. *J Agric Food Chem*. 15 avr 2015;63(14):3615-26.
141. Bloomer RJ, Goldfarb AH, Wideman L, McKenzie MJ, Consitt LA. Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress. *J Strength Cond Res*. mai 2005;19(2):276-85.
142. Xu J, Xu C, Chen X, Cai X, Yang S, Sheng Y, et al. Regulation of an antioxidant blend on intestinal redox status and major microbiota in early weaned piglets. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. mai 2014;30(5):584-9.
143. Rosignoli P, Fabiani R, De Bartolomeo A, Spinuzzi F, Agea E, Pelli MA, et al. Protective activity of butyrate on hydrogen peroxide-induced DNA damage in isolated human colonocytes and HT29 tumour cells. *Carcinogenesis*. oct 2001;22(10):1675-80.
144. Pincemail J, Lecomte J, Castiaux JP, Collart E, Limet R, Defraigne JO. Évaluation de l'état de stress oxydatif chez des footballeurs et des basketteurs professionnels.
145. Purvis D, Gonsalves S, Deuster PA. Physiological and psychological fatigue in extreme conditions: overtraining and elite athletes. *PM R*. mai 2010;2(5):442-50.
146. Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*. 4 mai 1984;224(4648):452-9.
147. Taché Y, Perdue MH. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. avr 2004;16 Suppl 1:137-42.

148. Otsuka T, Nishii A, Amemiya S, Kubota N, Nishijima T, Kita I. Effects of acute treadmill running at different intensities on activities of serotonin and corticotropin-releasing factor neurons, and anxiety- and depressive-like behaviors in rats. *Behav Brain Res.* 1 févr 2016;298:44-51.
149. Eisenstein M. Microbiome: Bacterial broadband. *Nature.* 19 2016;533(7603):S104-106.
150. Dey S, Singh RH, Dey PK. Exercise training: Significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise. *Physiol Behav.* 1 déc 1992;52(6):1095-9.
151. Georgin-Lavialle S, Launay JM, Côté F, Soucie E, Damaj G, Canioni D, et al. Diminution du tryptophane et élévation des taux de kynurénines plasmatiques au cours de la mastocytose avec atteinte digestive. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2015;36:A87.
152. Xie W, Cai L, Yu Y, Gao L, Xiao L, He Q, et al. Activation of brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to epilepsy-associated depressive-like behavior in rats with chronic temporal lobe epilepsy. *J Neuroinflammation.* 4 mars 2014;11:41.
153. Dinan T, Cryan J. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* nov 2015;18(6):552-8.
154. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* juin 2013;18(6):666-73.
155. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* avr 2015;29(4):1395-403.
156. Guezennec CY, Abdelmalki A, Serrurier B, Merino D, Bigard X, Berthelot M, et al. Effects of prolonged exercise on brain ammonia and amino acids. *Int J Sports Med.* juill 1998;19(5):323-7.
157. Pechlivanis A, Kostidis S, Saraslanidis P, Petridou A, Tsalis G, Veselkov K, et al. 1H NMR Study on the Short- and Long-Term Impact of Two Training Programs of Sprint Running on the Metabolic Fingerprint of Human Serum. *J Proteome Res.* 4 janv 2013;12(1):470-80.
158. Foley TE, Fleshner M. Neuroplasticity of Dopamine Circuits After Exercise: Implications for Central Fatigue. *NeuroMolecular Med.* 1 juin 2008;10(2):67-80.
159. Heijnen S, Hommel B, Kibele A, Colzato LS. Neuromodulation of Aerobic Exercise-A Review. *Front Psychol.* 2015;6:1890.

160. Meeusen R, De Meirleir K. Exercise and brain neurotransmission. *Sports Med Auckl NZ.* sept 1995;20(3):160-88.
161. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M, Gomez-Zumaquero JM, Cardona F, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One.* 2013;8(5):e65465.
162. Lin HV, Frassetto A, Kowalik Jr EJ, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms.
163. Yu C, Liu S, Chen L, Shen J, Niu Y, Wang T, et al. Effect of exercise and butyrate supplementation on microbiota composition and lipid metabolism. *J Endocrinol.* 1 août 2019;
164. Cani PD, Hul MV, Lefort C, Depommier C, Rastelli M, Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nat Metab.* janv 2019;1(1):34-46.
165. Bloemendaal L van, Kulve JS ten, Fleur SE la, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol.* 1 avr 2014;221(1):T1-16.
166. Remely M, Tesar I, Hippe B, Gnauer S, Rust P, Haslberger AG. Gut microbiota composition correlates with changes in body fat content due to weight loss. *Benef Microbes.* 2015;6(4):431-9.
167. F.S.Teixeira T, Grześkowiak ŁM, Salminen S, Laitinen K, Bressan J, Gouveia Peluzio M do C. Faecal levels of Bifidobacterium and Clostridium coccoides but not plasma lipopolysaccharide are inversely related to insulin and HOMA index in women. *Clin Nutr.* 1 déc 2013;32(6):1017-22.
168. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol.* 2018;9:890.
169. Petriz BA, Castro AP, Almeida JA, Gomes CP, Fernandes GR, Kruger RH, et al. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC Genomics.* 21 juin 2014;15:511.
170. Shin N-R, Lee J-C, Lee H-Y, Kim M-S, Whon TW, Lee M-S, et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut.* mai 2014;63(5):727-35.
171. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. Akkermansia muciniphila gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(5):1469-76.

172. Belzer C, de Vos WM. Microbes inside--from diversity to function: the case of *Akkermansia*. *ISME J*. août 2012;6(8):1449-58.
173. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 mai 2013;110(22):9066-71.
174. Cani PD, de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol* [Internet]. 22 sept 2017 [cité 18 oct 2019];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5614963/>
175. Shankar V, Gouda M, Moncivaiz J, Gordon A, Reo NV, Hussein L, et al. Differences in Gut Metabolites and Microbial Composition and Functions between Egyptian and U.S. Children Are Consistent with Their Diets. *mSystems*. 28 févr 2017;2(1):e00169-16.
176. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol WJG*. 7 août 2015;21(29):8787-803.
177. admin. What is the Mediterranean Diet? [Internet]. *The Good Gut*. 2017 [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.thegoodgut.org/what-is-the-mediterranean-diet/>
178. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812-21.
179. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 25 avr 2013;368(17):1575-84.
180. Watson H, Mitra S, Croden FC, Taylor M, Wood HM, Perry SL, et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Gut*. 1 nov 2018;67(11):1974-83.
181. Kaaks R, Bellati C, Venturelli E, Rinaldi S, Secreto G, Biessy C, et al. Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *Eur J Clin Nutr*. sept 2003;57(9):1079-88.
182. Matijašič BB, Obermajer T, Lipoglavšek L, Grabnar I, Avguštin G, Rogelj I. Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *Eur J Nutr*. juin 2014;53(4):1051-64.
183. Zhang Z, Wu X, Cao S, Cromie M, Shen Y, Feng Y, et al. Chlorogenic Acid Ameliorates Experimental Colitis by Promoting Growth of *Akkermansia* in Mice. *Nutrients*. 29 juin 2017;9(7).

184. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers. *Am J Clin Nutr.* juin 2012;95(6):1323-34.
185. Engen PA, Green SJ, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res Curr Rev.* 2015;37(2):223-36.
186. Danneskiold-Samsøe NB, Dias de Freitas Queiroz Barros H, Santos R, Bicas JL, Cazarin CBB, Madsen L, et al. Interplay between food and gut microbiota in health and disease. *Food Res Int.* 1 janv 2019;115:23-31.
187. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* juill 2000;85(1):109-17.
188. Rodriguez NR, Di NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc.* mars 2009;41(3):709-31.
189. Muwonge H, Zavuga R, Kabenge PA, Makubuya T. Nutritional supplement practices of professional Ugandan athletes: a cross-sectional study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14:41.
190. Gleeson M, Bishop NC. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: modification of immune responses to exercise by carbohydrate, glutamine and anti-oxidant supplements. *Immunol Cell Biol.* oct 2000;78(5):554-61.
191. Do MH, Lee E, Oh M-J, Kim Y, Park H-Y. High-Glucose or -Fructose Diet Cause Changes of the Gut Microbiota and Metabolic Disorders in Mice without Body Weight Change. *Nutrients.* 13 juin 2018;10(6).
192. Snipe RMJ, Khoo A, Kitic CM, Gibson PR, Costa RJS. Carbohydrate and protein intake during exertional heat stress ameliorates intestinal epithelial injury and small intestine permeability. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab.* déc 2017;42(12):1283-92.
193. Costa RJS, Miall A, Khoo A, Rauch C, Snipe R, Camões-Costa V, et al. Gut-training: the impact of two weeks repetitive gut-challenge during exercise on gastrointestinal status, glucose availability, fuel kinetics, and running performance. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab.* mai 2017;42(5):547-57.
194. de Oliveira EP, Burini RC, Jeukendrup A. Gastrointestinal complaints during exercise: prevalence, etiology, and nutritional recommendations. *Sports Med Auckl NZ.* mai 2014;44 Suppl 1:S79-85.

195. Elsevier. Alimentation du sportif [Internet]. Elsevier Connect. [cité 11 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/alimentation-du-sportif>
196. Tipton KD, Witard OC. Protein requirements and recommendations for athletes: relevance of ivory tower arguments for practical recommendations. *Clin Sports Med.* janv 2007;26(1):17-36.
197. Lamont LS, McCullough AJ, Kalhan SC. Relationship between leucine oxidation and oxygen consumption during steady-state exercise. *Med Sci Sports Exerc.* févr 2001;33(2):237-41.
198. Tipton KD, Ferrando AA, Williams BD, Wolfe RR. Muscle protein metabolism in female swimmers after a combination of resistance and endurance exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. nov 1996;81(5):2034-8.
199. Moreno-Pérez D, Bressa C, Bailén M, Hamed-Bousdar S, Naclerio F, Carmona M, et al. Effect of a Protein Supplement on the Gut Microbiota of Endurance Athletes: A Randomized, Controlled, Double-Blind Pilot Study. *Nutrients* [Internet]. 10 mars 2018 [cité 11 oct 2019];10(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5872755/>
200. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr.* mai 2011;93(5):1062-72.
201. Magee EA, Richardson CJ, Hughes R, Cummings JH. Contribution of dietary protein to sulfide production in the large intestine: an in vitro and a controlled feeding study in humans. *Am J Clin Nutr.* 1 déc 2000;72(6):1488-94.
202. Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res.* janv 2012;56(1):184-96.
203. Leschelle X, Goubern M, Andriamihaja M, Blottière HM, Couplan E, Gonzalez-Barroso M-D-M, et al. Adaptive metabolic response of human colonic epithelial cells to the adverse effects of the luminal compound sulfide. *Biochim Biophys Acta.* 15 sept 2005;1725(2):201-12.
204. Toden S, Bird AR, Topping DL, Conlon MA. Resistant starch prevents colonic DNA damage induced by high dietary cooked red meat or casein in rats. *Cancer Biol Ther.* mars 2006;5(3):267-72.
205. Castell LM, Poortmans JR, Newsholme EA. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes? *Eur J Appl Physiol.* 1996;73(5):488-90.
206. Xia Z, Huang L, Yin P, Liu F, Liu Y, Zhang Z, et al. L-Arginine alleviates heat stress-induced intestinal epithelial barrier damage by promoting expression of tight junction proteins via the AMPK pathway. *Mol Biol Rep.* 1 oct 2019;

207. Williams C, Chryssanthopoulos C. Pre-exercise food intake and performance. *World Rev Nutr Diet.* 1997;82:33-45.
208. Pendergast DR, Leddy JJ, Venkatraman JT. A perspective on fat intake in athletes. *J Am Coll Nutr.* juin 2000;19(3):345-50.
209. Guzmán JF, Esteve H, Pablos C, Pablos A, Blasco C, Villegas JA. DHA- Rich Fish Oil Improves Complex Reaction Time in Female Elite Soccer Players. *J Sports Sci Med.* 2011;10(2):301-5.
210. Andrade PMM, Ribeiro BG, Bozza MT, Costa Rosa LFB, do Carmo MGT. Effects of the fish-oil supplementation on the immune and inflammatory responses in elite swimmers. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1 oct 2007;77(3):139-45.
211. Poprzecki S, Zajac A, Chalimoniuk M, Waskiewicz Z, Langfort J. Modification of blood antioxidant status and lipid profile in response to high-intensity endurance exercise after low doses of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in healthy volunteers. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60 Suppl 2:67-79.
212. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science.* 7 oct 2011;334(6052):105-8.
213. Nieman DC, Gillitt ND, Knab AM, Shanely RA, Pappan KL, Jin F, et al. Influence of a polyphenol-enriched protein powder on exercise-induced inflammation and oxidative stress in athletes: a randomized trial using a metabolomics approach. *PloS One.* 2013;8(8):e72215.
214. Lis DM. Exit Gluten-Free and Enter Low FODMAPs: A Novel Dietary Strategy to Reduce Gastrointestinal Symptoms in Athletes. *Sports Med Auckl NZ.* févr 2019;49(Suppl 1):87-97.
215. Lis D, Ahuja KDK, Stellingwerff T, Kitic CM, Fell J. Food avoidance in athletes: FODMAP foods on the list. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab.* sept 2016;41(9):1002-4.
216. Lis DM, Stellingwerff T, Kitic CM, Fell JW, Ahuja KDK. Low FODMAP: A Preliminary Strategy to Reduce Gastrointestinal Distress in Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* janv 2018;50(1):116-23.
217. Wiffin M, Smith L, Antonio J, Johnstone J, Beasley L, Roberts J. Effect of a short-term low fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide and polyol (FODMAP) diet on exercise-related gastrointestinal symptoms. *J Int Soc Sports Nutr [Internet].* 15 janv 2019 [cité 9 nov 2019];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6332635/>
218. Staudacher HM, Lomer MCE, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and

- gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr.* août 2012;142(8):1510-8.
219. Lis DM, Kings D, Larson-Meyer DE. Dietary Practices Adopted by Track-and-Field Athletes: Gluten-Free, Low FODMAP, Vegetarian, and Fasting. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 1 mars 2019;29(2):236-45.
220. Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr.* 1 déc 2016;35(6):1236-41.
221. Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2002;16(7):1333-9.
222. Wild D, Robins GG, Burley VJ, Howdle PD. Evidence of high sugar intake, and low fibre and mineral intake, in the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2010;32(4):573-81.
223. Lis D, Stellingwerff T, Kitic CM, Ahuja KDK, Fell J. No Effects of a Short-Term Gluten-free Diet on Performance in Nonceliac Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* déc 2015;47(12):2563-70.
224. Golfetto L, de Senna FD, Hermes J, Beserra BTS, França F da S, Martinello F. Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet. *Arq Gastroenterol.* juin 2014;51(2):139-43.
225. Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes.* 2010;1(3):135-7.
226. Dieterich W, Schuppan D, Schink M, Schwappacher R, Wirtz S, Agaimy A, et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr.* 1 avr 2019;38(2):697-707.
227. Remely M, Hippe B, Geretschlaeger I, Stegmayer S, Hoefinger I, Haslberger A. Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr.* mai 2015;127(9-10):394-8.
228. Cox AJ, Pyne DB, Saunders PU, Fricker PA. Oral administration of the probiotic *Lactobacillus fermentum* VRI-003 and mucosal immunity in endurance athletes. *Br J Sports Med.* mars 2010;44(4):222-6.
229. Clancy RL, Gleeson M, Cox A, Callister R, Dorrington M, D'Este C, et al. Reversal in fatigued athletes of a defect in interferon gamma secretion after administration of *Lactobacillus acidophilus*. *Br J Sports Med.* avr 2006;40(4):351-4.
230. Salarkia N, Ghadamli L, Zaeri F, Sabaghian Rad L. Effects of probiotic yogurt on performance, respiratory and digestive systems of young adult female

endurance swimmers: a randomized controlled trial. *Med J Islam Repub Iran*. août 2013;27(3):141-6.

231. Huang W-C, Wei C-C, Huang C-C, Chen W-L, Huang H-Y. The Beneficial Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on High-Intensity, Exercise-Induced Oxidative Stress, Inflammation, and Performance in Triathletes.
232. Wang AN, Yi XW, Yu HF, Dong B, Qiao SY. Free radical scavenging activity of *Lactobacillus fermentum* in vitro and its antioxidative effect on growing–finishing pigs. *J Appl Microbiol*. 2009;107(4):1140-8.
233. Coşkun Ş, Aslim B, Yuksekdağ Z. Effect of two strains of *Lactobacillus delbrückii* subsp. *bulgaricus* on nitric oxide generation and antioxidant status of rat small intestine. *Med Chem Res*. 1 déc 2010;19:1082-91.
234. Jäger R, Purpura M, Stone JD, Turner SM, Anzalone AJ, Eimerbrink MJ, et al. Probiotic *Streptococcus thermophilus* FP4 and *Bifidobacterium breve* BR03 Supplementation Attenuates Performance and Range-of-Motion Decrements Following Muscle Damaging Exercise. *Nutrients*. 14 oct 2016;8(10).
235. Ohlsson C, Engdahl C, Fåk F, Andersson A, Windahl SH, Farman HH, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss. *PLoS One*. 2014;9(3):e92368.
236. Lamprecht M, Frauwallner A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Med Sport Sci*. 2012;59:47-56.
237. Leite GSF, Resende Master Student AS, West NP, Lancha AH. Probiotics and sports: A new magic bullet? *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. avr 2019;60:152-60.
238. Scheiman J, Lubner JM, Chavkin TA, MacDonald T, Tung A, Pham L-D, et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med*. juill 2019;25(7):1104-9.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : SALHI FARAH INE : 0905037272R

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 18 / 12 / 2019 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : AIIAIS

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : FOLIGNÉ

Prénom : BENOÎT

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : le 20/11/2019
Signature:

Avis du président du jury

Nom : HERMANN

Prénom : EMMANUEL

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 20/11/2019
Signature:

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

le 29/11/2019
Le Doyen 
B. DÉCAUDIN

Université de Lille
FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : SALHI

Prénom : Farah

Titre de la thèse : Impact de l'activité physique et de l'alimentation sur le microbiote intestinal chez les sportifs amateurs et de haut niveau

Mots-clés : microbiote intestinal – exercice – athlètes – butyrate – perméabilité intestinale – alimentation – probiotiques – cytokines

Résumé : Des études ont montré l'impact de l'exercice sur le microbiote intestinal chez les animaux et chez les humains en particulier chez les athlètes. Des résultats contradictoires et les modifications non constantes du microbiote intestinal dans les études complexifient la recherche des effets de l'exercice sur le microbiote intestinal. L'exercice peut jouer un rôle dans les fonctions du microbiote intestinal : effet « barrière » en lien avec la perméabilité intestinale et le système immunitaire, production d'acides gras à chaîne courte et conversion des acides biliaires, et impacter les interactions du microbiote intestinal avec le cerveau, les muscles et les mitochondries. Les effets de l'exercice sur le microbiote intestinal mériteraient d'être approfondis par des études supplémentaires. La modulation du microbiote intestinal par l'exercice, l'alimentation et les probiotiques ouvrirait la voie à des perspectives intéressantes pour changer notre approche thérapeutique des maladies et pour améliorer le bien-être des sportifs ainsi que leurs performances.

Membres du jury :

Président : Emmanuel HERMANN, Maître de Conférences en Immunologie

Directeur de thèse : Benoît FOLIGNÉ, Professeur en Bactériologie

Assesseur : Annie STANDAERT, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences en Parasitologie

Membre extérieur : Virginie LACHOR, Docteur en Pharmacie, Vendin-lès-Béthune