

Le microbiote intestinal

Introduction

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des archées. Après la colonisation du tube digestif de la naissance à l'âge de 2 ans environ, le microbiote intestinal est propre à chaque individu et stable dans le temps. Par ailleurs, il existe un phénomène de résilience, c'est-à-dire le retour à l'équilibre après un événement perturbateur (comme la prise d'antibiotiques par exemple). Si la composition en termes d'espèces est propre à chaque individu, les caractéristiques sont très conservées en termes de composition au niveau des phyla et grands groupes phylogénétiques. Et les caractéristiques en termes de fonctions physiologiques sont très proches d'un individu à l'autre. Toutes ces propriétés font du microbiote intestinal un véritable « organe caché ».

Présentation du microbiote intestinal

La flore ou microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes (principalement des bactéries) qui colonisent le tube digestif humain. Un individu héberge 10^{14} bactéries dans son tractus digestif alors qu'il ne contient que 10^{13} cellules eucaryotes, soit dix fois moins de cellules eucaryotes que procaryotes.

Variation du microbiote au cours du temps

Nouveau-né, Implantation :

Le tractus digestif du nouveau-né à la naissance est dépourvu de micro-organismes. Il est appelé axénique. La colonisation débute dès l'accouchement et le niveau de population bactérien atteint rapidement 10^{11} bactéries par gramme de selles. Cependant cette colonisation reste contrôlée, en effet des équipes françaises d'immunologie ont mis en évidence la présence d'un système immunitaire primaire innée chez le nourrisson qui permet de réguler la mise en place du microbiote intestinal pour éviter la prolifération d'agents pathogènes.

Cinétique d'implantation :

En raison de la teneur élevée en oxygène initialement présente dans l'intestin du nouveau-né, les premières bactéries implantées sont des organismes anaérobies facultatifs : Les *Enterobacteriaceae* (notamment *Escherichia coli*), les *Enterococcus* et les *Staphylococcus* (colonisation 24 à 48h après la naissance). Ces bactéries dont le niveau atteint rapidement 10^9 - 10^{10} UFC/g de contenu colique vont consommer progressivement l'oxygène du tube digestif permettant l'implantation par la suite des genres anaérobies stricts (*Bifidobacterium*,

Clostridium, *Bacteroides*) mais aussi des *Lactobacillus* et microaérophiles. Ainsi rapidement le potentiel redox devient négatif et inhibe à son tour le niveau d'implantation des genres aérobies. De nombreux éléments vont influencer cette cinétique de colonisation et la composition de la microflore intestinale du nouveau-né

- **Le mode d'accouchement** : Un accouchement par voie naturelle favorise le contact du nouveau-né avec la flore de sa mère (flore vaginale et fécale), la naissance par césarienne favorise les interactions avec les bactéries de l'environnement (air, personnel hospitalier). Les nourrissons nés par césarienne ont un développement des bactéries anaérobies strictes plus tardif (*Bifidobacterium* et *Bacteroides*).

- **L'environnement** : Les conditions d'hygiène entourant un accouchement influencent directement l'implantation de cette microflore. Ainsi la flore intestinale des nouveau-nés dans les pays en développement va différer de ceux des pays développés. En condition d'hygiène stricte, nous avons réduction de l'exposition du nourrisson à la flore de sa mère ainsi un retard de colonisation par les bactéries anaérobies strictes est constaté.

- **Le type d'alimentation** : En comparant la cinétique de la microflore intestinale de nouveau-nés nourris au lait maternel et au lait industriel, il a été montré que les genres anaérobies facultatifs (*Enterobacteriaceae*) étaient prédominants chez les enfants nourris au lait industriel tandis que les genres anaérobies stricts telles que les *Bifidobacterium* et *Bacteroides* sont très présents (flore dominante) chez les enfants nourris au lait maternel dans les premiers jours de la vie

- **L'antibiothérapie** : Les conséquences sur la flore totale du nourrisson ne sont pas très bien connues mais il a été montré que l'antibiothérapie pouvait entraîner une sélection des bactéries résistantes à l'antibiotique ou/et une modification de la flore de barrière (diminution de la flore anaérobie bénéfique laissant place aux bactéries anaérobies facultatives potentiellement pathogènes). Ce phénomène se retrouve soit par effet direct : chez les nourrissons traités par antibiothérapies ou par effet indirect : chez les femmes enceintes soumises à l'antibiothérapie précédant la période de naissance de leur enfant.

L'équilibre de la flore intestinale est atteint au bout de la 2ème ou 3ème année de la vie et dès que l'alimentation devient variée, elle se rapproche de celle de l'adulte.

Chez **l'adulte**, le microbiote n'est pas distribué de façon homogène, sa composition varie tout au long du tractus et se densifie de l'intestin grêle au côlon.

L'estomac héberge peu de bactéries (10^1 à 10^3 UFC/g de contenu) en raison de l'environnement acide empêchant la survie de ces dernières. Au niveau des segments de l'intestin grêle, nous

retrouvons 10^4 à 10^7 UFC/g. En effet le transit intestinal étant relativement rapide dans ces régions, les micro-organismes n'ont pas le temps de s'y implanter. C'est au niveau du côlon qu'on retrouve la plus forte concentration bactérienne (10^{12} UFC/g) car le transit y est fortement ralenti permettant la colonisation du milieu par les micro-organismes mais aussi un potentiel redox bas laissant place à la multiplication des bactéries anaérobies strictes. Le côlon est la seule zone du tractus digestif qui est colonisée de façon permanente par une flore résidente.

La recherche traditionnelle de micro-organismes par la culture *in vitro* est aujourd'hui délaissée car seulement 30 % du microbiote intestinal est cultivable. Les outils moléculaires ont permis une meilleure caractérisation de cette flore et permettent de dire que 80% des espèces bactériennes dominantes dans le microbiote fécale sont spécifiques de cet individu.

L'analyse des genres bactériens ou des groupes phylogénétiques permettent cependant d'identifier des groupes dominants chez tous les individus.

L'étude de la flore intestinale direct chez l'Homme est difficile, c'est pourquoi la flore fécale a été la plus étudiée pour essayer de caractériser dans son ensemble cette flore intestinale mais elle ne reste qu'informatrice. Cette flore fécale est caractérisée par une flore dominante anaérobie stricte et une flore sous-dominante aéro-anaérobie facultative. Parmi cette flore, 3 phyla dominants ressortent : Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria et 1 phylum sous-dominant, les Proteobacteria. Leurs différentes caractéristiques sont les suivantes

-Firmicutes (Gram positif) est toujours fortement représenté (14 à 31 % des bactéries totales). Il est composé de 6 genres bactériens : *Clostridia*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Eubacterium*, *Lactobacillus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Bacteroidetes : représentés par les genres apparentés à *Bacteroides* (*Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*). Ce sont des bacilles Gram négatifs, non sporulants et anaérobies stricts, associées parfois à des infections humaines. *Bacteroides fragilis* est le pathogène opportuniste le plus fréquent parmi les espèces du genre. Dans le colon, ils sont toujours présents et partagent la dominance avec le groupe précédent (9 à 42 % des bactéries totales suivant les études).

-Actinobacteria : moins systématiquement détecté en dominance mais il représente en moyenne quelques pourcents des bactéries totales. On y trouve les *Bifidobacterium* (0,7 à 10 %) : Bacilles Gram positifs, anaérobies stricts. L'espèce *Bifidobacterium bifidum* est la plus représentée dans le tractus digestif et est considérée comme un probiotique pour son maintien de l'équilibre microbien en évitant la prolifération de bactéries pathogènes.

-Proteobacteria : représentées par les *Enterobacteriaceae* et sont en quantité moindre dans le microbiote fécal (0,4 à 1%). Ce sont des bacilles Gram négatifs, aéro-anaérobies facultatifs, non

sporulants. Elles sont commensales de l'intestin de l'Homme et des animaux et constituent la majorité de la flore digestive aérobie. Le genre est représenté à 80% par *Escherichia coli* dans l'intestin humain. Elles peuvent être pathogènes et provoquent dans la plupart du temps des diarrhées.

En ce qui concerne les **personnes âgées** (à partir de 65 ans), peu d'études ont été menées. Une augmentation des *Clostridium*, des *Enterobacteriaceae* et des *Enterococcus* a été constatée alors qu'une diminution des *Bifidobacterium* est observée. De plus, il existe une modification de la balance *Firmicutes* / *Bacteroidetes* avec une nette augmentation des *Bacteroides* et une perte des *Firmicutes*. Enfin, la diversité et la fraction non cultivable de la flore augmentent avec l'âge.

Grandes fonctions du microbiote intestinal

De plus en plus d'études démontrent les fonctions importantes jouées par ce microbiote intestinal. En effet les micro-organismes du tractus digestif assurent des fonctions essentielles pour le maintien et la santé de l'hôte.

Fonction de protection : La microflore forme une barrière à la colonisation de bactéries pathogènes. L'équilibre de la flore résulte d'un système de compétition pour les substrats, de la capacité d'adhésion mais aussi de l'aptitude à la synthèse de molécules à effet bactéricide inhibant ainsi les micro-organismes pathogènes.

Fonction de structuration et de développement immunitaire : Il existe un lien entre flore bactérienne, muqueuse intestinale et système immunitaire. Ce dernier va permettre le développement des défenses immunitaires préservant par la suite l'homéostasie et l'intégrité de l'hôte. Elle va également être impliquée dans la physiologie intestinale notamment dans la structure et la fonction de l'épithélium car les bactéries sont responsables de l'élaboration de la microvascularisation de l'épithélium intestinal (angiogenèse) et de la motricité intestinale.

Fonction métabolique : Un autre rôle primordial de cette communauté bactérienne est la nutrition et la dégradation de composés d'origine alimentaire non digestibles via le processus de fermentation. En effet ces processus fermentaires sont corrélés aux substrats disponibles, la plupart des métabolites fermentaires synthétisés par le microbiote seront absorbés puis utilisés

par l'hôte .La majorité de ces métabolites sont potentiellement bénéfiques (acide gras à courte chaîne, gaz) toutefois certains peuvent avoir des effets délétères sur la santé (production de nitrosamines cancérigène par exemple).

Des modifications structurales et, par conséquent, fonctionnelles du microbiote sont impliquées dans de nombreuses pathologies humaines, notamment digestives et métaboliques. Outre les traitements modulant le microbiote (**transfert de flore, probiotiques. . .**) qui permettent ainsi de moduler certaines fonctions physiologiques, la recherche sur les métabolites issus du microbiote pourrait conduire à terme à de nouvelles perspectives thérapeutiques prometteuses