

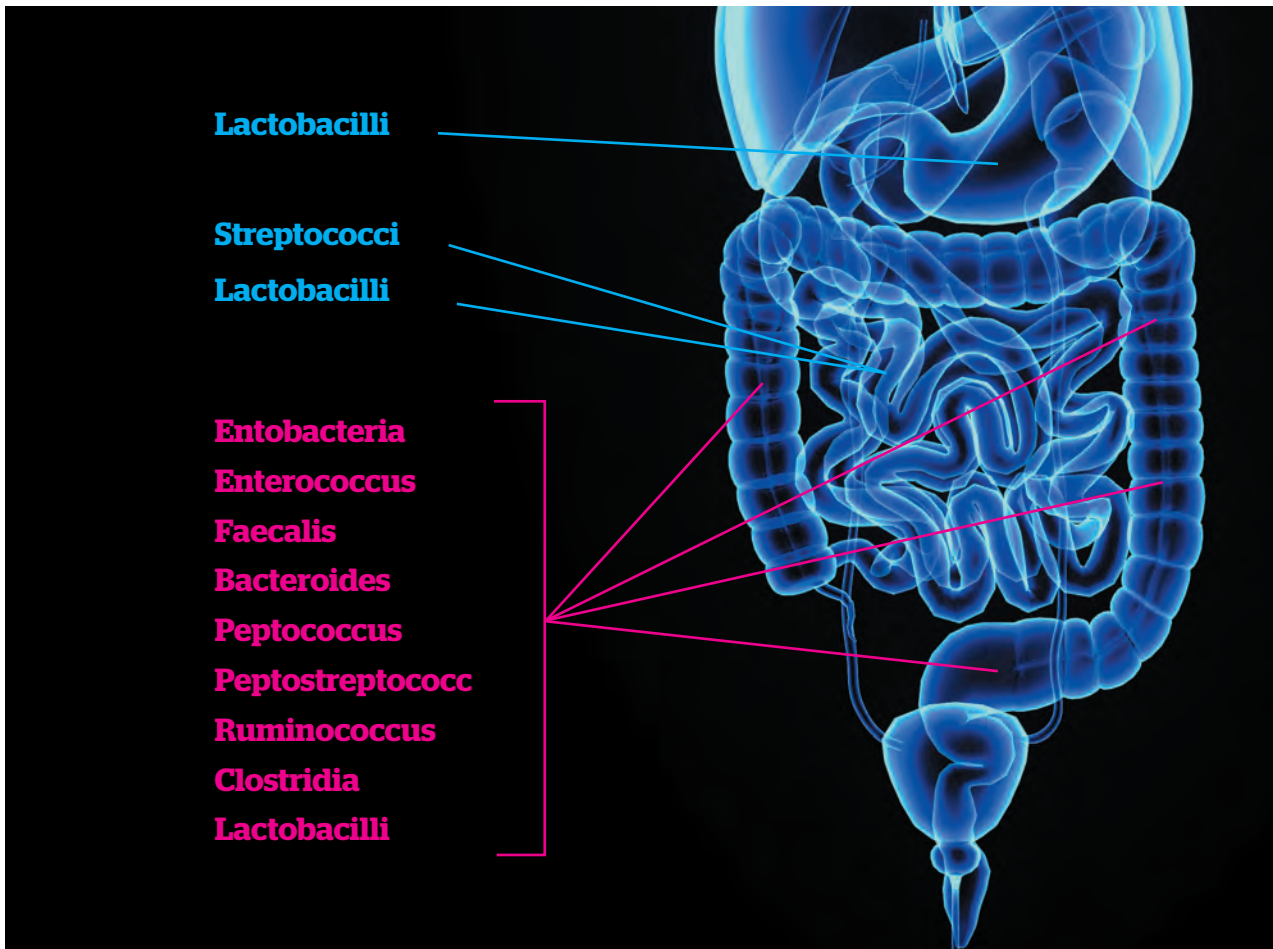
Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal en chiffres

- 100 000 milliards de bactéries
- 10 à 20 fois plus que le nombre de cellules de l'organisme suivant l'âge
- 1 000 espèces différentes
- 1 à 2 kg
- 3,3 millions de gènes (150 fois plus de gènes que le génome humain).

Les scientifiques ont découvert un nouvel organe, non pas composé de cellules humaines, mais de bactéries.

Cette découverte bouleverse la perception que l'on avait du corps humain et ouvre la porte à la compréhension de maladies à priori aussi éloignées l'une de l'autre que l'obésité et l'autisme.



11 Bactérie qui est l'hôte habituel d'un organisme sans lui causer de dommage.

12 Bactérie qui ne se développe pas dans l'organisme vivant et se nourrit des déchets générés au sein de celui-ci.

13 Bactérie qui pénètre dans l'organisme, se développe en son sein et est responsable d'infections.

nal

Jadis, on parlait de flore intestinale. Il convient aujourd'hui de parler de microbiote, concept correspondant plus généralement à l'ensemble des micro-organismes existant dans un environnement donné (le microbiome). Ainsi le microbiote intestinal est constitué de l'immense et complexe communauté microbienne vivant en son sein ; un microbiote dont on sait qu'il exerce des fonctions essentielles en termes de nutrition et de santé.

Estomac $de 10^2 \text{ à } 10^3$

Duodénum $< \text{à } 10^{4-5}$

Jéjunum

Iléon $de 10^3 \text{ à } 10^7$

Colon avec appendice $de 10^9 \text{ à } 10^{12}$

Qu'est-ce qu'un microbiote intestinal normal ?

Chez un sujet bien portant, la flore intestinale compte des centaines de milliers de milliards de bactéries (environ 10^{12-14} bactéries) soit, suivant l'âge, 10 à 20 fois le nombre de cellules de l'organisme. C'est dire l'importance de ce "monde microbiologique vivant", ou microbiote, que nous abritons. Il est indispensable à notre santé et sans doute à la survie de notre espèce. Les bactéries présentes chez un individu à l'état normal sont des bactéries commensales¹¹ ou saprophytes¹², par opposition aux bactéries pathogènes¹³.

Les microbes qui vivent dans l'intestin se composent de plus de 1000 espèces référencées à ce jour, mais il y en a beaucoup plus. Le corps humain contient 150 fois plus de gènes microbiens que de gènes humains et les microbes ont d'innombrables fonctions, dont la capacité d'orchestrer notre système immunitaire ou encore la capacité de moduler l'expression de nos gènes. Colonisant chaque être vivant dès sa conception, les microbes, constitués d'une seule cellule et invisibles à l'œil nu (les bactéries, les virus, les levures...), font partie d'une vaste communauté qui interagissent les uns avec les autres et interagissent étroitement avec leur hôte. Chacun de nous est l'hôte de ses microbes.

Composition du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal constitue un écosystème complexe composé de plusieurs centaines d'espèces, sous-espèces et biotypes bactériens, la majorité de ces bactéries est anaérobie¹⁴ stricte (Conway, 1995). Certains micro-organismes sont présents en plus grand nombre que d'autres. Il est estimé qu'un ensemble d'environ 40 espèces représente 99% de la microflore bactérienne (Macfarlane et Macfarlane, 1997). Certains micro-organismes retrouvés très fréquemment et en grand nombre sont dits autochtones, cependant d'autres bactéries transitant à travers le tractus GI¹⁵ sont aussi souvent détectées dans les fèces.

Les genres bactériens les plus largement représentés dans le microbiote intestinal sont Bacteroides

¹⁴ Bactérie qui ne peut vivre qu'en l'absence d'oxygène, ou dont le développement est possible en l'absence d'oxygène.

¹⁵ Gastro-intestinal.

Connaitre

Bifidobacterium représentant respectivement environ 30 et 25% de celui-ci. Les autres constituants majeurs du microbiote colique appartiennent notamment aux genres Fusobacterium, Ruminococcus, Clostridium, Eubacterium et Lactobacillus.

Le microbiote intestinal se trouve dans le côlon sous deux états, l'état planctonique où les populations bactériennes évoluent de façon libre et isolée dans l'environnement colique et un état sessile où les bactéries sont fixées à des particules alimentaires ou au mucus intestinal formant alors un biofilm (Macfarlane et al., 1997, Probert et Gibson, 2002).

Le mucus constitue une barrière physique face aux organismes potentiellement pathogènes présents dans la lumière intestinale (Lee et al. 2003). Le mucus possède en outre la capacité d'inhiber l'adhésion des agents pathogènes aux cellules épithéliales. Cette propriété repose en partie sur les mucines (principaux constituants du mucus) produites par les cellules épithéliales. Le mucus constitue aussi un micro-environnement pour la microflore autochtone du fait de l'état métabolique des colonies bactériennes (fonction de leur localisation dans le biofilm), des gradients de nutriments, d'oxygène et de pH (Palestrant et al. 2004).

Certains genres bactériens sont plus adaptés à l'état sessile que planctonique. Les micro-organismes les plus souvent détectés dans le tissu muqueux sont les Bactéroïdes et les fusobactéries. D'autres bactéries comme Bifidobacterium spp., Spirochaetes spp., Helicobacter spp., E. coli et des coques Gram positif sont aussi capables de croître dans le mucus intestinal.

Microbiote intestinal et systèmes

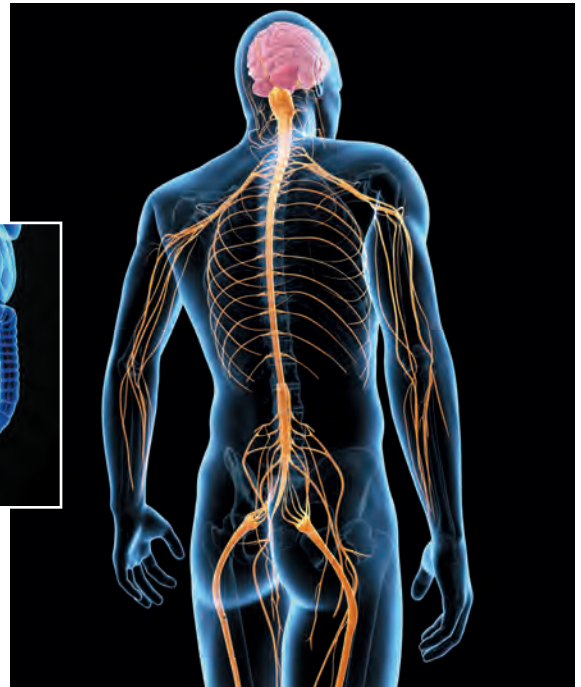
Les microbes qui vivent dans l'intestin ont une grande influence sur nos systèmes immunitaires, endocriniens, nos fonctions et états métaboliques, notre système hormonal et nos systèmes nerveux incluant le cerveau situé dans la tête et celui situé dans notre intestin, de la naissance à la mort, de la santé à la maladie.



Nos microbes sont comme de minuscules ordinateurs naturels dotés de capacités qu'aucune technologie humaine n'a pu à ce jour égaler et ne pourra jamais égaler tant il y a de composants et d'éléments. Les microbes fonctionnent par groupes et possèdent leurs propres biosystèmes qu'ils utilisent dans leur hôte, à l'intérieur et aux surfaces du corps pour réaliser une multitude de fonctions et ce, dès notre conception. Ils communiquent entre eux à l'intérieur de notre organisme mais aussi avec les microbes d'autres êtres vivants que nous rencontrons ainsi que les microbes des différents environnements dans lesquels nous évoluons et nous nous déplaçons.

Microbiote et système immunitaire

Il existe un lien formel entre la flore bactérienne, la muqueuse intestinale et le système immunitaire, notamment par l'intermédiaire du système immunitaire inné dont les toll-like receptors (TLR)¹⁶ sont les principaux acteurs. La muqueuse intestinale, avec une surface de plus de 300 m², est en permanence exposée à une quantité très importante d'antigènes, qu'ils soient d'origine alimentaire ou bactérienne. La flore bactérienne intestinale



¹⁶ Les Toll-like receptors (TLR) sont capables d'identifier les agents pathogènes, ils constituent le support de l'immunité dite innée, mécanisme de défense immédiatement opérationnel agissant avant même l'apparition des anticorps. Ils interviennent de surcroît dans l'activation de l'immunité adaptative ou spécifique.

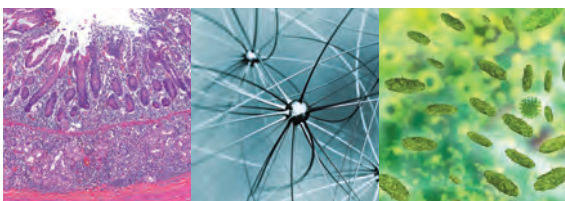
Connaitre

joue des rôles essentiels au niveau du système immunitaire intestinal et périphérique. La flore intestinale constitue une "barrière" permettant de limiter la colonisation par des bactéries pathogènes. L'équilibre de la flore intestinale résulte d'interactions microbiennes au sein du microbiote intestinal sous la forme de compétitions pour les substrats nutritifs ou les sites d'adhérence et de modifications de l'environnement intestinal par des produits du métabolisme bactérien : pH, bactériocines, acides organiques, etc. La flore intestinale est donc un biotope majeur, indispensable à l'acquisition et au maintien des fonctions digestives.

Microbiote et cerveau

Comme le rapporte le New Scientist (Hamzelou, 2012) les bactéries intestinales se montrent capables d'influencer la personnalité des animaux. En l'absence de microbiote, les souris développent un comportement anormal. Elles apparaissent désinhibées, manifestent des capacités d'apprentissage limitées. Mais il suffit de leur transmettre une flore intestinale pour qu'elles retrouvent un comportement normal.

Plus intrigant encore : si l'on transfère le microbiote de souches de souris agressives à des souris sélectionnées pour leur pacifisme, le comportement agressif suit les bactéries. Par quel mystère ? Eh bien, il semble que le microbiote change le niveau de protéines cérébrales impliquées dans l'humeur et l'anxiété. Conclusion de l'auteur de l'article, Stephen Collins : "les bactéries intestinales produisent des molécules qui agissent sur le cerveau". "Une personnalité est une chose vraiment compliquée", ajoute James Kinross, un chercheur spécialiste du microbiote. "Ce qui nous fait être nous-mêmes n'est pas simplement déterminé par des bactéries, mais elles peuvent jouer un rôle dans le développement de nos personnalités". Il n'est donc pas impossible que l'on sache un jour prédire certains des troubles somatiques ou psychiques susceptible d'affecter un enfant en analysant son méconium. Voire que l'on parvienne à influencer sa santé en changeant le régime de sa mère, ou en modifiant sa flore intestinale...



Facteurs d'agression du microbiote intestinal

Compréhension de maladies

Un certain nombre de facteurs diététiques ou thérapeutiques altèrent durablement la flore intestinale.

Carence en fibres alimentaires

Une alimentation ne comprenant pas ou si peu de fibres alimentaires ne favorise pas l'implantation et surtout le maintien d'une flore équilibrée avec une proportion suffisante de bifides.

L'antibiothérapie

Qu'elle soit administrée par voie orale ou intraveineuse, en particulier aux phases cruciales d'implantation et de développement d'une flore bifide dominante, toute antibiothérapie doit être parfaitement indiquée et adaptée à la situation, tout particulièrement chez le nouveau-né et le nourrisson. Des travaux récents suggèrent un lien entre antibiothérapie en période néonatale et asthme.

L'utilisation des traitements antiacides

Elle altère également la flore notamment dans le cadre du reflux gastro-oesophagien avéré ou malheureusement simplement suspecté devant des douleurs abdominales. L'absence de prokinétiques efficaces a conduit à une augmentation majeure de la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons. Malheureusement, l'alcalinisation gastrique supprime l'une des principales barrières à la colonisation par des bactéries de l'environnement, éventuellement pathogènes. Il a été montré que les traitements antiacides augmentent le risque de diarrhée infectieuse et de pneumonie.

La révolution annoncée

A la naissance, le tube digestif est stérile, le processus de colonisation bactérienne commence à partir de ce moment. Plusieurs facteurs influencent ce processus initial : l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, la nutrition néonatale et des facteurs génétiques. Le microbiote évolue jusqu'à la deuxième année de vie puis atteint un état définitif qui restera stable jusqu'à l'âge adulte. Cette stabilité est toute relative. Elle peut être dérégulée : régime alimentaire riche en graisses, consommation chronique d'alcool, tabagisme, prise d'antibiotiques, ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens... Ce dérèglement, défini par le terme de dysbiose, n'est autre qu'un déséquilibre entre les bactéries commensales

Connaitre

et les bactéries pathogènes de la microflore. La dysbiose s'avère être le dénominateur commun à plusieurs pathologies : l'obésité, les hépatopathies alcooliques et non alcooliques et enfin les maladies inflammatoires chroniques et cryptogénétiques de l'intestin (MICI).

Implications pratiques :

- Des arguments convergents suggèrent l'implication des micro-organismes dans la pathogenèse des stéato-hépatites et des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

- La consommation d'alcool ainsi qu'un régime alimentaire riche en graisses peuvent induire une dysfonction de la barrière intestinale et/ou à une modification qualitative et quantitative de la flore bactérienne. Il en résulte une élévation des taux plasmatiques de LPS¹⁷ (endotoxines) dans la circulation portale, à l'origine d'une cascade inflammatoire au niveau hépatique.

- Au cours des MICI, une dérégulation du microbiote intestinal est observée (dysbiose), exprimée par une diminution de la biodiversité au sein du groupe des Firmicutes principalement, avec une baisse significative du taux de *Faecalobacterium prausnitzii*

- Les MICI se caractérisent par une perte de tolérance immune des bactéries commensales, par le biais de plusieurs mécanismes : sécrétion altérée de peptides antibactériens, altération de la barrière chimique de l'épithélium (biofilm), réponse immune innée anormalement augmentée.

Le microbiote intestinal constitue une cible thérapeutique séduisante dans les stéatohépatites et les MICI. La modulation de sa composition par l'utilisation de probiotiques est au centre des investigations actuelles.

- L'obésité est une maladie multifactorielle et souvent considérée comme la résultante d'un déséquilibre entre l'apport alimentaire et la dépense énergétique. Cependant, la composition bactérienne de la flore intestinale pourrait être un troisième élément impliqué dans le

développement de l'excès du poids. Selon le type d'alimentation, cette boîte noire des intestins pourrait contribuer d'une part à la modification de l'extraction calorique à partir des aliments, et d'autre part, au changement de la dépense énergétique. La flore intestinale a des liens avec le métabolisme intermédiaire et l'inflammation, et elle peut être impliquée dans la physiopathogenèse du diabète (types 1 et 2), syndrome métabolique et obésité. Le changement des habitudes alimentaires avec une alimentation riche en fibres et de type méditerranéen pourrait induire des modifications du microbiote intestinal et, par conséquent, une perte de poids, une amélioration du syndrome métabolique et du diabète.

Les bactéries de l'intestin (ou microbiote intestinal) sont responsables du développement des complications métaboliques du foie associées à l'obésité. Pour la première fois, des chercheurs de l'Inra¹⁸ et de l'Inserm¹⁹ établissent ce lien de causalité grâce à des transplantations de bactéries intestinales chez des souris. Publiés en ligne sur le site de la revue *Gut* le 29 novembre 2012, ces résultats laissent entrevoir des pistes préventives et thérapeutiques basées sur la maîtrise du microbiote intestinal pour enrayer le diabète de type 2 ou les maladies hépatiques liées à l'obésité.

Source : INRA - Unité MICrobiologie de l'ALimentation au Service de la Santé (MICALIS)

Michel Bonjour

¹⁷ Lipopolysaccharidique

¹⁸ Institut National de Recherche Agronomique

¹⁹ Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

