

MICROBIOTE INTESTINAL

UN ORGANE VITAL, A DECOUVRIR



Points essentiels

- Plusieurs centaines d'espèces bactériennes colonisent le tube digestif.
- Cette biomasse bactérienne exerce des effets physiologiques pour l'hôte.
- La prise d'antibiotiques perturbe l'équilibre du **microbiote** et facilite l'émergence de souches pathogènes.
- On observe également un déséquilibre de la composition du **microbiote** (dysbiose) chez les patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), chez les patients obèses, lors des infections digestives virales, bactériennes ou parasitaires.

- Description du microbiote intestinal

Ecosystème complexe, composé de :

- 100.000 milliards de bactéries, appartenant à plus de 1000 espèces, réparties en 4 grands groupes (ou phyla) : Firmicutes, Bactériodetes, Actinobacteria et Proteobacteria.
- virus, parasites et micro-organismes particuliers : les archae
- 3 millions de gènes (100 fois plus que le génome humain)

A la naissance le tube digestif est dépourvu de bactéries. La colonisation débute dès l'accouchement. La composition du microbiote se stabilise aux environs de la 2^{ème} année, le reste globalement durant la vie adulte et se modifie progressivement lors de la vieillesse. Le microbiote d'un individu lui est propre. Sa composition est influencée par la génétique et l'environnement dans les premières années de vie : mode d'accouchement, type d'allaitement, hygiène, régime alimentaire, prises de médicaments. L'avancée en âge a pour conséquence une diminution de la diversité du microbiote avec une réduction des espèces ayant des propriétés anti-inflammatoires (augmentation de la carcinogénèse).

Résilience : le microbiote tend à revenir à son état initial après des agressions diverses (la prise d'antibiotique par exemple). Le délai est variable d'un individu à l'autre : de plusieurs semaines à plusieurs mois ou laisser la place à un Syndrome de l'Intestin Irritable (S.I.I.) dit post-infectieux.

La métagénomique a montré que la population humaine se sépare en 3 grands groupes, ou entérotypes, qui diffèrent selon l'importance relative des grandes familles de bactéries.

• Les fonctions du microbiote intestinal

Si la composition du microbiote est propre à chacun, les fonctions physiologiques du microbiote sont similaires d'un individu à l'autre.

- Effet de barrière vis-à-vis des pathogènes
Compétition métabolique, occupation de sites d'adhésion, modification de la sécrétion du mucus, protection cellulaire (lymphocytes intra-épithéliaux) et humorale (IgA) envers les virus, bactéries et parasites pathogènes.
- Fonction trophique sur la muqueuse
- Notamment par la production d'acides gras à chaînes courtes.
- Maturation immunitaire
Effet protecteur de l'épithélium intestinal qui empêche l'induction de réponses immunitaires envers les aliments et les souches bactériennes commensales. (**Tolérance orale**)
- Actions métaboliques
Digestion des aliments
Production de gaz et d'acide gras à chaînes courtes
Production de vitamines (K, folates)
Métabolisation des acides biliaires, d'hormones, de médicaments et xénobiotiques divers.
- Conditionne la susceptibilité du foie à la prise d'alcool.

Les animaux **axéniques** (absence de microbiote) ont en effet de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal. Ces anomalies sont d'ailleurs corrigées en inoculant un microbiote conventionnel (**normobiose** par opposition à **dysbiose**).

● La dysbiose

On appelle dysbiose un déséquilibre du microbiote intestinal néfaste pour l'hôte

Effets des antibiotiques

L'administration même brève d'antibiotiques provoque une diminution rapide de la richesse et de la diversité du microbiote, dont la résilience varie d'un sujet à l'autre et peut-être incomplète à long terme.

Les conséquences de cette dysbiose :

- Altération du métabolisme des acides biliaires
- Altération du métabolisme des hydrates de carbone conduisant à une diarrhée osmotique
- Colonisation par des bactéries pathogènes.

Emergence et prolifération de *Clostridium difficile* et *Klebsiella oxytoca* présents à hauteur de 3% chez le sujet sain mais atteignant 20% après un traitement antibiotique.

La transplantation fécale (par sonde naso-duodénale) proposée chez les patients atteints d'infections récidivantes à *Clostridium difficile* est significativement plus efficace que l'utilisation de la Vancomycine.

Le microbiote dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

Maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH) sont dues chez des sujets génétiquement prédisposés, à une activation inappropriée du système immunitaire muqueux intestinal dont le stimulus est le contenu bactérien intestinal. On a observé au cours des MICI:

- Une diversité bactérienne et fongique moindre
- Une diminution de certaines espèces de *Firmicutes* et de *Bacteroidetes*
- Une augmentation de protéo-bactéries et d'actinobactéries
- Une augmentation de la concentration bactérienne muqueuse.
- Forte instabilité du microbiote au cours du temps (MC et RCH)
- Cette dysbiose joue un rôle délétère **pro-inflammatoire** en lien avec la survenue et l'entretien des lésions intestinales :
- Lésions iléales et coliques où les concentrations bactériennes sont les plus élevées.

- Rechute post-opératoire pré-anastomotique dans la MC si le flux fécal est maintenu.
- Dismétabolose des acides biliaires (déficit de la déconjugaison) rôle **pro-inflammatoire** et **carcinogène colique**.
- Dismétabolose des peptides antimicrobiens (**défensines**).
- Perturbation de l'immunité innée par altération de leurs propriétés bactéricides et immuno-modulatrices.
- Défaillance de la barrière intestinale par déficit en défensines dans la MC.

Certains antibiotiques (métronidazole et ciprofloxacine) ont une efficacité établie dans le traitement de la **Pochite** et de la récurrence post-opératoire de la MC

L'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* aurait un rôle protecteur. En effet la récurrence post-opératoire de MC iléo-coliques est plus fréquente et rapide chez les sujets dont le microbiote en est déficitaire.

Le microbiote dans le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII)

On a observé des dysbioses quantitatives et/ou qualitatives différentes selon les études et le type de troubles (diarrhée ou constipation prédominante). Par ailleurs le risque de déclenchement d'un SII est multiplié par 5 à 7 dans les 6 mois qui suivent une infection intestinale.

La composition du microbiote peut également être plus variable dans le temps par rapport au sujet sain. Le rôle du microbiote dans les relations intestin-cerveau, la motricité intestinale, la sensibilité viscérale a été démontré.

- **Microbiote et maladies métaboliques**

Le microbiote est impliqué dans l'absorption des glucides et des lipides.

Il induit la lipogenèse hépatique et le stockage des triglycérides dans les adipocytes (augmentation de l'extraction énergétique des aliments).

Le transfert du microbiote de souris obèses à des souris axéniques induit une augmentation de l'extraction énergétique supérieure à celle du microbiote de souris minces.

Effets directs et indirects du microbiote chez les patients diabétiques (I et II) ou présentant un syndrome métabolique permettant de comprendre l'amélioration ou la disparition du diabète après chirurgie

Bariatrique mal absorptive (Bypass=chirurgie métabolique)

CONCLUSION

La connaissance sur le microbiote intestinal progresse très vite. Il s'avère constituer un véritable «organe», dont il est important de connaître le rôle sur la physiologie et l'implication dans certaines maladies.

Son influence principale sur l'hôte provient du métabolisme bactérien du contenu colique : en particulier, les sucres, les gaz et les protéines.

Le microbiote permet le développement, la maturation et le maintien d'une **Homéostasie immunitaire** (barrière épithéliale, équilibre Pro et Anti-inflammatoire).

L'étude du microbiote ouvre des pistes nouvelles vers une meilleure compréhension **de certaines maladies digestives et métaboliques.**