

Microbiote intestinal

P. Marteau

Le microbiote, que l'on l'appelait flore, désigne les communautés de micro-organismes qui résident ou transitent dans le tube digestif. Sa composition varie dans différentes niches aux conditions écologiques très différentes (gencives, estomac, mucus, côlon, etc.). Celui de la lumière colique, le plus abondant, est dominé par des membres des phyla Firmicutes et Bacteroidetes. Il a une grande biodiversité d'espèces et son métagénome contient 100 fois plus de gènes que le génome humain. Ses fonctions sont nombreuses et pour beaucoup bénéfiques (symbiose) : barrière contre les pathogènes, immunomodulation, métabolismes divers dont la fermentation, et actions sur la trophicité et la motricité intestinales. Ses déséquilibres, dénommés dysbiose, sont mieux connus du fait de progrès majeurs de la biologie moléculaire et le champ des affections qui leur sont liées est très large. Des dysbioses significatives sont observées au cours des troubles digestifs liés aux antibiotiques, de l'intestin irritable, de pullulations microbiennes, des maladies inflammatoires de l'intestin mais aussi au cours de néoplasies digestives, de l'obésité et des allergies. Les manipulations thérapeutiques du microbiote peuvent utiliser des antibiotiques mais aussi des micro-organismes probiotiques ou des substrats prébiotiques. Cet article fait le point sur ces divers aspects physiopathologiques qui progressent extrêmement rapidement.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Microbiote intestinal ; Flore intestinale ; Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; Syndrome de l'intestin irritable ; Cancer du côlon ; Syndrome métabolique

Plan

■ Introduction	1
■ Microbiote et écosystèmes du tube digestif de l'homme sain	2
Composition du microbiote intestinal	2
Établissement, stabilité et adaptabilité du microbiote intestinal	2
Fonctions et effets physiologiques du microbiote intestinal	3
■ Déséquilibres du microbiote : dysbioses et maladies intestinales et extra-intestinales	4
Infections intestinales	4
Diarrhées dues aux antibiotiques	4
Pullulation bactérienne du grêle	5
Colites de diversion	5
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	5
Intestin irritable	5
Microbiote et cancérogenèse dans le tractus digestif	5
Microbiote et maladies extradiigestives	5
■ Modulations thérapeutiques du microbiote intestinal	6
Antibiotiques	6
Utilisation médicale de micro-organismes en transit :	
les probiotiques	6
Prébiotiques	6
■ Perspectives	7

■ Introduction

Il y a dix fois plus de micro-organismes dans notre intestin (bactéries principalement mais aussi *archae* — produisant du méthane —, levures et champignons) que de cellules humaines dans notre organisme. Le terme de microbiote intestinal a remplacé celui plus ancien de flore. Récemment, les connaissances sur sa composition et ses rôles en physiologie et en pathologie digestive et extradiigestive ont fortement augmenté à l'occasion de progrès de la biologie moléculaire permettant d'identifier des micro-organismes dans le liquide intestinal ou dans des biopsies muqueuses sans avoir à les cultiver. Il est désormais conçu comme un organe à part entière.

Les micro-organismes endogènes sont en grande partie non pathogènes, non (encore) cultivables, et le microbiote exerce beaucoup de fonctions bénéfiques. Sans microbiote, les termites ne « digéreraient » pas le bois et les vaches l'herbe. Les perturbations écologiques et cliniques liées à l'antibiothérapie ont été décisives pour mettre en évidence ces effets du microbiote endogène et établir les effets d'agents biothérapeutiques. Certaines perturbations écologiques du microbiote (présence de pathogènes ou dysbiose) sont associées à diverses maladies intestinales (maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin, syndrome de l'intestin irritable, lymphomes) et extra-intestinales (obésité par exemple). La recherche tend à établir ces associations et à en disséquer les mécanismes. Cet article fait le point sur ce qu'un clinicien moderne doit connaître dans ce domaine très dynamique de la physiopathologie.

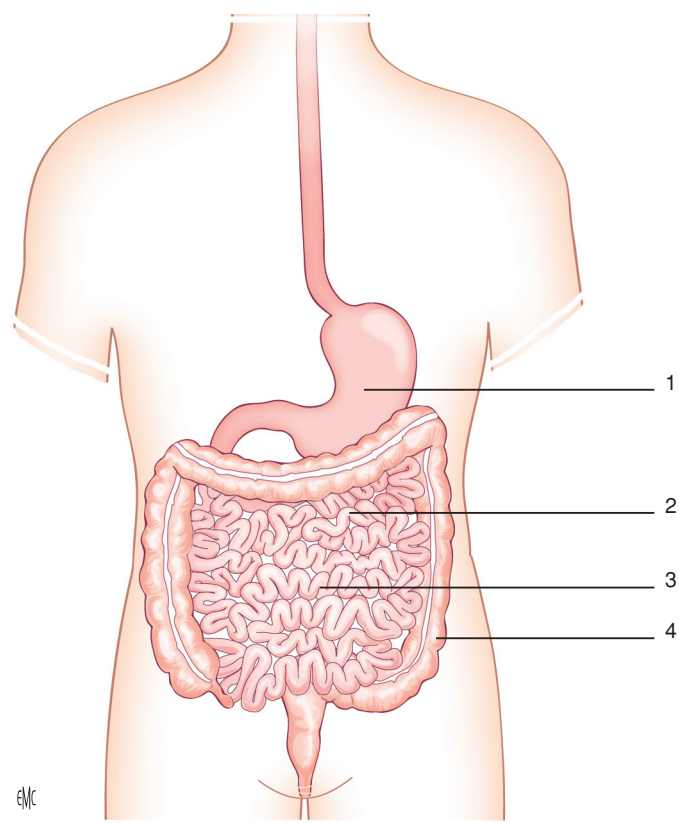


Figure 1. Conditions écologiques abiotiques et microbiote peuplant différentes niches de l'intestin. 1. Estomac: pH très acide, 10^1 – 10^2 colony-forming units (CFU)/g, flore ingérée en transit, *Lactobacillus-Streptococcus*, *Helicobacter pylori*; 2. jéjunum: acides biliaires, transit rapide, 10^2 – 10^4 CFU/g, flore ingérée en transit, *Lactobacillus-Streptococcus*; 3. iléon: transit plus lent, 10^4 – 10^6 CFU/g, Firmicutes: *Clostridies*, *Lactobacillus-Streptococcus*, *Bacteroides*; 4. côlon: transit très lent, substrats exogènes diminuent, anaérobiose, 10^8 – 10^{12} CFU/g, Firmicutes: *Clostridies*, etc., *Bacteroidetes*, bifidobactéries, entérobactéries.

■ Microbiote et écosystèmes du tube digestif de l'homme sain

Composition du microbiote intestinal

Les conditions écologiques différant considérablement le long du tractus digestif (pH, potentiel d'oxydo-réduction ou potentiel redox, anaérobiose, disponibilité de substrats alimentaires, vitesse du transit, site d'adhésion, etc.), on comprend aisément que le microbiote diffère fortement selon des niches (comme les genives, la langue, l'estomac, le grêle proximal, le grêle distal, le côlon proximal et distal, le mucus, etc.) (Fig. 1). Il existe aussi des interactions entre les micro-organismes qui coopèrent en chaînes trophiques, symbioses, biofilms ou à l'opposé s'antagonisent par exclusion compétitive. En conséquence, les associations microbiennes ne sont souvent pas le fruit du hasard mais au contraire organisées en entérotypes^[1-3]. L'équilibre écologique de chaque niche est variable. L'écosystème du côlon est le plus abondant et celui renfermant la plus grande biodiversité (chacun d'entre nous hébergeant plus de 100 espèces de bactéries coliques).

Quand on examine les selles au moyen de marqueurs moléculaires très spécifiques d'espèces ou de souches, on constate que chacun d'entre nous possède un microbiote qui lui est propre, c'est-à-dire qu'il diffère suffisamment de celui d'autres êtres humains pour être reconnu. Les analyses de composition de microbiote couplées aux outils biostatistiques montrent que le microbiote de jumeaux diffère moins que celui de deux apparentés non jumeaux, eux-mêmes moins différents que ceux de sujets non apparentés^[1]. Les rôles de facteurs génétiques et d'environnement sont donc évidents et non mutuellement exclusifs.

Tableau 1. Phyla et quelques genres microbiens dominants dans le tube digestif de l'homme.

Phyla	Genres
Firmicutes	<i>Ruminococcus</i>
	<i>Clostridium</i>
	<i>Peptostreptococcus</i>
	<i>Lactobacillus</i> , etc.
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>
Proteobacteria	<i>Escherichia</i>
	<i>Desulfovibrio</i>
	<i>Helicobacter</i> , etc.
<i>Actinobacteria</i>	<i>Bifidobacterium</i> , etc.

Quand on examine au contraire les selles avec des marqueurs moléculaires de groupes de bactéries (phyla ou espèces), on observe une similarité de composition entre individus avec cependant des variations (qu'il est désormais possible d'étudier grâce à ces outils de recherche) entre les pays, l'âge, certains régimes et certaines maladies^[1-4]. Au sein de la biodiversité, certains groupes et espèces sont plus représentés; ces « dominants » sont de l'ordre de 100 à 1000 fois plus nombreux que les « sous-dominants ». Les groupes dominants de bactéries coliques sont des anaérobies et font partie des phyla *firmicutes* et *bacteroidetes* (respectivement 65 et 25 % du microbiote); les groupes protéobactéries, actinobactéries et fusobactéries représentent environ 8, 5 et 1 % (Tableau 1)^[1-5]. On les identifie par des marqueurs moléculaires de phylum (en général par des techniques d'identification de zones d'acide ribonucléique [ARN] 16S de ces bactéries spécifique de chaque phylum). Certains micro-organismes sont implantés et d'autres « de passage », notamment les bactéries lactiques et les levures.

“ Point fort

- Le microbiote colique est principalement constitué de bactéries anaérobies (dominantes) appartenant aux phyla *Firmicutes* (notamment les *Clostridies*) et *Bacteroidetes*.
- Des entérotypes caractérisés par des associations microbiennes sont liés à certaines maladies.
- Le microbiote s'établit pendant l'enfance et sa partie dominante est relativement stable.
- Si des marqueurs microbiens montrent des différences entre chaque individu, les fonctions du microbiote colique sont voisines d'un individu à l'autre.

Établissement, stabilité et adaptabilité du microbiote intestinal

À la naissance, le tube digestif du nouveau né est stérile et rapidement colonisé par des micro-organismes provenant de l'environnement, notamment de la mère^[6-8]. L'accouchement par voie basse, les contacts et l'allaitement sont des sources de colonisation. Des travaux ont établi la présence de bactéries dans le lait maternel (excrétées dans les macrophages contenus dans le lait)^[7]. Les nourrissons allaités au sein ont un microbiote différent de ceux recevant un lait maternisé et des différences entre pays ont été observées. Au moment de la diversification alimentaire, le microbiote se complexifie progressivement^[8]. Cette période d'acquisition du microbiote semble très importante pour la maturation du système immunitaire et influence le risque

Tableau 2.
Effets et fonctions du microbiote intestinal.

Effet de barrière-défense
Exclusion compétitive
Modulation des défenses innées
Immunomodulation locale et systémique
Fonctions métaboliques
Synthèses
Dégradations
Transformations
Effets trophiques
Du système immunitaire
Des cellules épithéliales
Neuromodulation
Transit intestinal
Sensibilité viscérale
Au niveau central ?

de maladies ultérieures comme certaines allergies^[6-8]. Le microbiote dominant colique est stable; il a une capacité de résistance aux perturbations écologiques comme une gastroentérite ou une antibiothérapie (résistance)^[1] et de retour à l'équilibre initial en quelques semaines ou moins en cas de perturbation (résilience). La consommation régulière de substrats parvenant au côlon peut parfois modifier sa composition; ainsi par exemple les fructo-oligosaccharides (FOS) entraînent une augmentation des bifidobactéries. On peut alors également observer une induction des enzymes impliqués dans la fermentation de ces substrats par le microbiote (par exemple la consommation de lait augmente l'activité lactase dans les selles)^[9]. Les micro-organismes ingérés peuvent parfois survivre dans l'intestin mais ne s'y implantent pas (sauf les pathogènes)^[10].

Fonctions et effets physiologiques du microbiote intestinal

Certains micro-organismes exercent des effets directs dans l'intestin (par exemple du fait de leurs capacités enzymatiques); d'autres des effets indirects car leur présence est détectée par des récepteurs des cellules de l'hôte qui adapte alors sa physiologie (ceci pouvant désormais être étudié en observant les expressions de gènes de l'hôte après exposition à des micro-organismes) (Tableau 2). La somme des gènes des micro-organismes intestinaux (on la désigne par le terme métagénome) est 100 fois supérieure au génome humain^[1]. Il n'est donc pas étonnant de voir la multiplicité des fonctions physiologiques et parfois pathologiques qu'ils contrôlent. Les fonctions des micro-organismes sont souvent communes à des phyla ou des groupes mais peuvent aussi, au contraire, être parfois restreintes à des espèces voire seulement à certaines souches. Par exemple, la production de méthane est le fait des seuls *Methanobrevibacter*^[11]. De même, seules certaines souches de *Clostridium difficile* sont toxinosécrétrices (et

alors pathogènes) et seules certaines souches de *Bifidobacterium bifidum* ou de *Saccharomyces cerevisiae* ont des propriétés probiotiques.

Effet de barrière

Le microbiote de l'intestin joue un rôle de barrière protectrice contre des pathogènes ingérés comme l'avait fait très tôt suspecter la fréquence des infections d'origine intestinale au cours des traitements le déséquilibrant. Un excellent exemple est la fréquence des infections à *C. difficile* quand une antibiothérapie altère le microbiote endogène dominant.

Plusieurs mécanismes participent à cet effet :

- l'exclusion compétitive de micro-organismes entre eux (en consommant les mêmes substrats, occupant les mêmes sites d'adhésion, ou par la sécrétion de métabolites comme des acides ou des bactériocines);
- la stimulation des défenses innées ou immunomodulation avec renforcement des sécrétions de défensines ou d'immunoglobulines par exemple;
- la modulation de sécrétion du mucus^[12]. Les cellules humaines ont en effet des récepteurs aux molécules microbiennes (familles des récepteurs *toll-like* et *nod-like*) qui reconnaissent des signaux microbiens des micro-organismes pathogènes et non pathogènes et régulent les réactions inflammatoires et immunes, via entre autres la voie NFκB.

Des travaux expérimentaux et des études cliniques randomisées chez l'homme ont montré que la fonction de barrière peut être renforcée par des micro-organismes exogènes thérapeutiques. Par exemple, *Saccharomyces boulardii* diminue le risque de rechute de *C. difficile*^[13].

Fonctions métaboliques

Les micro-organismes du microbiote peuvent exercer dans l'intestin de nombreuses fonctions de dégradation, transformation ou synthèse.

Fermentation

La fermentation microbienne a lieu physiologiquement dans le côlon. Les fibres et substrats glucidiques complexes sont transformés en oses (sucres simples) par des bactéries saccharolytiques puis les oses sont fermentés en acides gras à courte chaîne et en gaz (hydrogène, gaz carbonique), eux-mêmes soit transformés (par exemple en méthane) soit absorbés par la lumière colique (Fig. 2)^[14]. Les acides gras à courte chaîne ont des propriétés spécifiques^[14,15]. Par exemple, le butyrate a des effets trophiques et immunomodulateurs. Le propionate est absorbé par la muqueuse colique et module la production hépatique de cholestérol. Au total, ce processus fermentaire produit des gaz, qui peuvent en excès être mal tolérés, mais permet aussi un degré de récupération énergétique tout en réduisant la charge osmotique colique (et donc le risque de diarrhée) et en nourrissant les colonocytes.

Les proportions d'acides gras à courte chaîne et de gaz produits diffèrent en fonction des substrats, certains étant par exemple plus bifidigènes et plus butyrogènes que d'autres (FOS, inuline). La fermentation a lieu préférentiellement dans le côlon droit et il reste souvent peu de substrats à fermenter dans le côlon distal ce qui pourrait expliquer la fréquence accrue de certaines maladies comme le cancer et la rectocolite hémorragique dans le rectosigmoïde.

Transformation des acides biliaires et divers xénobiotiques

Beaucoup de substances endogènes ou exogènes sont solubilisées par conjugaison dans le foie à diverses molécules hydrophiles, ce qui augmente leur amphiphilie. Les acides biliaires sont ainsi glyco- ou tauroconjugés ce qui les rend plus solubles dans la bile, plus émulsifiants dans l'intestin grêle et moins absorbables à ce niveau. La déconjugaison des acides biliaires (ou d'autres substances) par des bactéries du microbiote augmente leur liposolubilité ce qui les rend beaucoup plus absorbables par la muqueuse colique et permet leur circulation entérohépatique. Ceci illustre également la fréquente situation de «cométabolismes» par le microbiote et l'hôte. Les acides biliaires secondaires sont suspectés d'augmenter la cancérogénèse du côlon^[16].

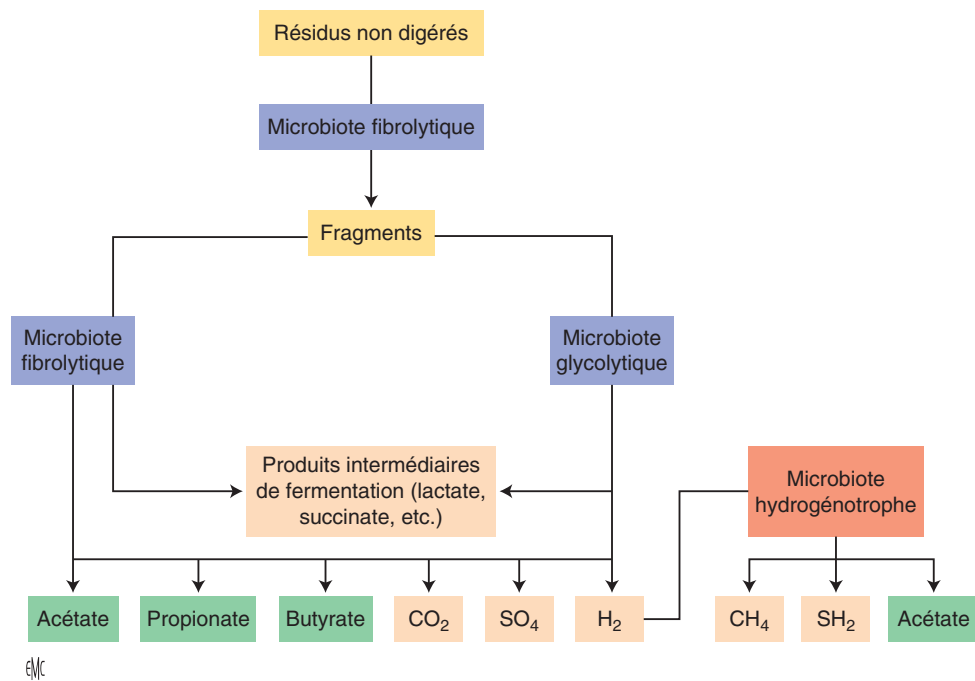


Figure 2. Fermentation des sucres par le microbiote colique.

La bilirubine est transformée par les bactéries en stercobilinogène ce qui explique la couleur des selles; en cas de diarrhée motrice le microbiote n'a pas le temps d'effectuer cette transformation et les selles restent jaunes.

Autres

La dégradation des protéines aboutit entre autre à la production d'ammoniaque. Parmi les activités de synthèse du microbiote colique on peut citer celles des vitamines B9 et K (l'antibiothérapie est une cause de carence en vitamine K) mais aussi celle d'agonistes de l'acide gamma-aminobutyrique [17].

Effets trophiques et sur la motricité

Les animaux élevés sans germe (dans des contextes d'expérimentations) ont une paroi intestinale fine, peu trophique, un système immunitaire local très peu développé et des troubles de la motricité. Des effets trophiques et moteurs de diverses bactéries intestinales ont été observés dans des conditions expérimentales. Chez l'homme, plusieurs travaux ont montré que le probiotique *Bifidobacterium lactis* DN 173010, présent dans les produits laitiers fermentés Activia®, accélérât le transit colique [18].

■ Déséquilibres du microbiote : dysbioses et maladies intestinales et extra-intestinales

L'hôte et son microbiote sont habituellement en interrelations symbiotiques. Des perturbations de l'un des deux peuvent retentir sur l'autre et déséquilibrer l'ensemble. On peut par exemple citer l'ingestion de micro-organismes (pathogènes ou non), par exemple à l'occasion de voyages (diarrhée du voyageur), la prise d'antibiotiques, d'inhibiteurs de la pompe à protons (qui augmentent la survie dans l'intestin de micro-organismes ingérés), etc. Les progrès récents, largement dus à la biologie moléculaire, ont permis d'étendre le champ des affections liées au microbiote intestinal au-delà des infections et de caractériser des situations de déséquilibre (ou dysbiose).

Infections intestinales

Les infections intestinales bactériennes sont pour la plupart des maladies aiguës et les affections chroniques beaucoup plus rares.

Helicobacter pylori colonise le mucus gastrique (de manière pathologique) d'environ 30% de la population française (90% de la population mondiale). Ce micro-organisme induit des maladies diverses qui vont de la simple gastrite à la gastrite atrophique mais aussi aux ulcères gastriques et duodénaux et aux adénocarcinomes et lymphomes gastriques [19]. De nos jours, 95% des ulcères du duodénum sont dus à *H. pylori* et quand on arrive à faire disparaître ce micro-organisme de l'estomac, le risque de rechute de l'ulcère passe de 70 à 3%.

L'origine microbienne de la maladie de Whipple a été établie largement après la découverte de l'efficacité clinique d'antibiotiques en 1952, avec notamment l'identification de *Tropheryma whipplei* par réaction en chaîne par polymérase (PCR) dans les lésions en 1992 et la culture de *T. whipplei* en 2000 seulement [20].

Diarrhées dues aux antibiotiques

Des perturbations cliniques, et notamment une diarrhée, sont fréquentes lors ou au décours de la prise d'antibiotiques. Deux mécanismes sont impliqués. Le premier est que les antibiotiques diminuent la capacité fermentaire du microbiote et que les résidus non fermentés dans le côlon y exercent un effet osmotique conduisant à une diarrhée [21]. Le second implique la perturbation de la fonction de barrière ce qui favorise la multiplication de micro-organismes agressifs pour le côlon comme *C. difficile*. Quand la maladie est sévère, la diarrhée peut atteindre plusieurs litres par jour et il existe de la fièvre et des douleurs abdominales avec menace vitale. Le diagnostic est en général très facile (mise en évidence dans les selles de *C. difficile* et/ou ses toxines). Le traitement consiste à donner un antibiotique ciblant le *Clostridium* ce qui est très efficace; à l'arrêt du traitement une rechute est assez fréquente [22]. Il est alors nécessaire de tenter d'influencer favorablement l'écosystème afin d'éliminer le *Clostridium* en respectant les bonnes bactéries (la fidaxomicine est un progrès thérapeutique net dans ce domaine) [23]. Des cures d'antibiotiques répétées sont parfois nécessaires et l'administration de certains probiotiques, particulièrement *S. boulardii*, est également un moyen efficace [24]. La colite à *Klebsiella oxytoca* est volontiers hémorragique et guérit souvent spontanément au simple arrêt de l'antibiotique causal. Quand

Tableau 3.

Arguments témoignant du rôle du microbiote dans la pathogénie des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

Les lésions des MICI prédominent là où les bactéries sont les plus nombreuses (iléon et côlon)

On ne peut pas induire de MICI expérimentales chez les animaux sans microbiote

Certains microbiotes sont plus colitogéniques que d'autres sur des animaux d'expérience

Le microbiote des sujets atteints de MICI diffère de celui de sujets sains

Des taux bas de *Faecalibacterium prausnitzii* sont associés à un haut risque de rechute de maladie de Crohn

Les gènes humains associés à un risque de MICI sont des gènes de reconnaissance de bactéries

l'analyse des selles révèle la présence de *Candida*, ces derniers ne sont le plus souvent pas la cause de la diarrhée et les traiter ne sert alors à rien.

Pullulation bactérienne du grêle

La colonisation bactérienne chronique de tout ou partie de l'intestin grêle (aussi appelée pullulation) est une situation pathologique au cours de laquelle des micro-organismes à un taux anormalement élevé dans le grêle génèrent diarrhée, inconfort abdominal, gaz en excès voire parfois douleurs abdominales et véritable malabsorption^[25]. Les mécanismes impliqués sont multiples et incluent notamment la déconjugaison prématurée des acides biliaires dans le grêle (en amont du côlon où cette activité métabolique microbienne est physiologique). Il existe un débat sur la place éventuelle de cette situation (rare) dans le syndrome de l'intestin irritable.

Les circonstances écologiques favorisant principales sont les ralentissements généralisés ou localisés du transit intestinal (troubles du péristaltisme liés à un diabète, à une sclérodémie, etc.), anses borgnes et diverticules du grêle. Le diagnostic repose désormais sur le test respiratoire au glucose dont la sensibilité est de l'ordre de 70 % et/ou sur un test thérapeutique antibiotique.

Le traitement repose sur des antibiotiques. Malheureusement, la persistance des facteurs favorisant conduit souvent à des rechutes et des situations chroniques nécessitant des cures répétées d'antibiotiques, les autres traitements écologiques n'ayant pas d'efficacité démontrée avec un niveau de preuve suffisant.

Colites de diversion

La création d'une iléostomie de dérivation, le côlon en place ne recevant plus le chyme iléal, entraîne parfois une maladie inflammatoire du côlon appelée colite de diversion ; elle guérit quand le flux fécal est rétabli. Le mécanisme en est une insuffisance d'apport de substrats au côlon, notamment le butyrate et autres acides gras à courte chaîne qui lui apportent de l'énergie et des effets immunomodulateurs.

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont des maladies fréquentes de l'intestin, invalidantes et chroniques qui semblent dues à une réaction inflammatoire inadaptée vis-à-vis du microbiote intestinal (Tableau 3)^[26]. La dysbiose observée au cours de ces affections inclut une réduction de nombre et une restriction de biodiversité des firmicutes^[26-28]. Certaines bactéries dont on observe une diminution, tout particulièrement *Faecalibacterium prausnitzii*, ont des propriétés anti-inflammatoires et on imagine que leur manque a un rôle pathogénique. Certains pathogènes pro-inflammatoires, tels que les *Escherichia coli* adhérents et invasifs (AIEC), *Mycobacterium avium paratuberculosis*, des

Helicobacter ou des bactéries productrices de sulfures, sont au contraire observés en plus grand nombre, probablement à l'occasion de cette diminution du microbiote dominant et/ou d'une diminution de la sécrétion des défenses naturelles dans les cryptes intestinales^[26-28].

Les antibiotiques et probiotiques testés jusqu'ici sont peu ou pas efficaces dans ces maladies. On doit donc poursuivre les efforts de recherche rationnelle et organisée basée sur des essais randomisés double aveugle.

Intestin irritable

Les sujets atteints de syndrome de l'intestin irritable ou de troubles du confort intestinal ont souvent une motricité digestive anormale et/ou une sensibilité viscérale accrue. Un lien avec certains désordres du microbiote a été imaginé car le syndrome de l'intestin irritable débute parfois de manière brutale dans les suites d'infections intestinales ou de prises d'antibiotiques^[29]. Des travaux expérimentaux ont montré que la mise en contact de certaines bactéries bénéfiques avec des cellules intestinales leur faisait surexprimer des récepteurs morphiniques. Ces mêmes bactéries administrées à des animaux dont l'intestin était irrité expérimentalement permettaient d'augmenter le seuil douloureux. Ceci permet sans doute d'expliquer l'efficacité de quelques probiotiques pour améliorer l'intestin irritable et dans des essais thérapeutiques double aveugle^[30]. Des effets sur la motricité ont aussi été observés ; par exemple cinq études en double aveugle ont ainsi montré que le probiotique *B. lactis* DN 173010 était capable de raccourcir le temps de transit colique d'une manière significative^[18].

Microbiote et cancérogenèse dans le tractus digestif

H. pylori est le stimulus de la lymphoprolifération lors des lymphomes gastriques du *mucosa associated lymphoid tissue* (MALT)^[19,31]. Ceci est étayé par l'efficacité de l'antibiothérapie éradiquant *H. pylori* sur le lymphome à son stade précoce. *H. pylori* est aussi fortement impliquée dans l'apparition des adénocarcinomes gastriques compliquant les gastrites atrophiques avec métaplasie intestinale et reconnu par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme carcinogène^[19,32]. Il est recommandé d'éradiquer *H. pylori* chez les parents au premier degré des personnes atteintes de cancer de l'estomac et chez les sujets atteints de syndrome de Lynch.

Le rôle de *Campylobacter jejuni* dans la maladie des chaînes alpha, une forme de lymphome intestinal, a été découvert en 2000. On suspectait des facteurs microbiens au vu de l'efficacité clinique des antibiotiques aux premiers stades de la maladie, c'est-à-dire avant qu'un lymphome extensif avec adénopathies ne survienne. C'est la PCR sur des lésions qui a permis d'identifier des marqueurs moléculaires de *C. jejuni*. On conçoit qu'au cours de cette affection le micro-organisme soit le stimulus de la lymphoprolifération^[33].

Le microbiote est aussi fortement suspecté de moduler le risque de cancer du côlon. De nombreux carcinogènes sont activés par le microbiote par des processus de déconjugaison ou de métabolisme partiel (acides biliaires par exemple). Des travaux récents ont montré des différences entre le microbiote de sujets atteints de cancers ou polypes coliques en comparaison à celui de sujets sains^[34]. Des marqueurs diagnostiques ou de risque pourraient prochainement être découverts ainsi, on l'espère, que des traitements écologiques préventifs chez les sujets à très haut risque.

Microbiote et maladies extradiigestives

Syndrome métabolique. Obésité

Une association entre la composition du microbiote et l'obésité a été observée sur des modèles animaux et chez l'homme ce qui a bouleversé beaucoup de dogmes de physiologie^[35,36]. Des études, à ce jour chez l'animal, ont montré que la transplantation de microbiote s'associait éventuellement au transfert d'obésité ou

de profil mince ce qui laisse espérer des applications humaines révolutionnaires, mais non encore certaines. Le rendement énergétique tiré du métabolisme de substances par l'hôte, les sucres par exemple, et les dépôts de lipides sont influencés par le microbiote et on commence à en identifier les étapes clés, comme la modulation de l'angiogénine-4 dans l'intestin^[35,36]. Un autre mécanisme impliqué semble être la modulation microbienne d'un état chronique d'inflammation ou de micro-inflammation, par exemple via une endotoxémie chronique. Les modulations de microbiote induites par les traitements médicaux ou chirurgicaux de l'obésité sont à l'étude de même que les effets de modulation du microbiote sur le poids. La prise de poids de jeunes animaux d'élevage recevant certains probiotiques a été rapportée, cependant il ne s'agit pas là du développement d'une obésité mais d'une croissance musculaire meilleure, probablement à l'occasion de réductions d'infections. Des altérations de composition ou de fonctions du microbiome sont aussi fortement suspectées dans la pathogénie du diabète, de la résistance à l'insuline et de la stéatose hépatique non alcoolique^[35-37].

Allergies

On pense que l'augmentation très nette de fréquence de manifestations cliniques d'allergie, d'eczéma atopique, de rhinoconjonctivite allergique et d'asthme observée ces dernières décennies dans les pays les plus industrialisés est corrélée, en miroir, à une diminution de l'exposition à des micro-organismes à un stade précoce de la vie^[38-40]. L'amélioration des conditions sanitaires et les traitements antimicrobiens précoces pourraient diminuer l'efficacité de la période d'éducation du système immunitaire et notamment des lymphocytes T régulateurs immunosuppresseurs, qui induisent la tolérance et s'opposent à l'allergie. La composition du microbiote intestinal diffère entre des nourrissons atteints d'eczéma atopique et des témoins en bonne santé. Des modifications en bifidobactéries, *clostridies* et *E.coli* sont fréquemment observées^[38-40]. Des études d'intervention utilisant des probiotiques administrés au nouveau-né et/ou à sa mère avant la naissance ont montré que certains diminuaient significativement le risque d'eczéma atopique plus tard dans la vie. La prévention d'allergies de l'adulte n'a pas été montrée de manière convaincante mais on attend des résultats d'études.

■ Modulations thérapeutiques du microbiote intestinal

Les modulations thérapeutiques volontaires ou involontaires du microbiote intestinal sont susceptibles d'entraîner des conséquences cliniques bénéfiques ou néfastes pour l'hôte. Partant de l'observation que certains micro-organismes du microbiote intestinal ont des effets bénéfiques pour la santé, l'idée est venue d'administrer par voie orale des micro-organismes vivants bénéfiques (probiotiques) ou de favoriser la croissance sélective d'un microbiote bénéfique par l'administration de substrats préférentiels (prébiotiques)^[41].

Antibiotiques

Nous avons détaillé (cf. supra) les effets indésirables potentiels de certains traitements antibiotiques. Les antibiotiques ont un effet indiscutablement positif dans certaines infections intestinales bactériennes pour diminuer les signes systémiques et les complications des formes graves. Inversement, ils augmentent significativement le risque de rechute par rapport à l'éradication naturelle du pathogène sans prise d'antibiotiques. On espère que des antibiotiques au spectre plus étroit diminuent ce risque et diminuent leur impact sur les bactéries responsables de l'effet de barrière protecteur. On peut, par exemple, mentionner que la fidaxomicine au spectre étroit diminue la récurrence d'infection à *C. difficile* par rapport à la vancomycine.

“ Point fort

Définitions

- Un probiotique est un micro-organisme vivant qui exerce des effets bénéfiques sur l'hôte qui l'ingère (nécessite une démonstration par essai randomisé contrôlé double aveugle chez l'homme).
- Un prébiotique est un sucre non digéré dans l'intestin grêle qui augmente les populations de micro-organismes supposés bénéfiques (notamment les bifidobactéries) dans le côlon de l'hôte qui l'ingère (nécessite une démonstration par essai randomisé contrôlé double aveugle chez l'homme).

Utilisation médicale de micro-organismes en transit : les probiotiques

Il existe des probiotiques aux propriétés démontrées chez l'homme sous la forme de médicaments, d'aliments ou de compléments alimentaires. Les espèces bactériennes les plus fréquentes dans des aliments ou suppléments sont *B. bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus plantarum*. Des médicaments existent contenant ces espèces ou encore des *Saccharomyces* ou des *E. coli*. Les souches aux effets probiotiques ont souvent une certaine capacité de survie dans l'intestin de l'hôte qui les ingère, mais il n'est en général pas observé de colonisation durable de l'écosystème digestif. Des souches de la même espèce microbienne peuvent différer fortement dans leur capacité de survie, d'adhérence à l'épithélium et d'effets cliniques^[42]. En conséquence, il est erroné d'extrapoler les résultats obtenus avec une souche à une autre, qu'elle soit ou non de la même espèce. On a découvert de nombreux principes actifs des probiotiques que ce soit des produits de sécrétion comme des enzymes ou des composants de paroi ou de leur génome. Les essais randomisés contrôlés (ERC) testant en double aveugle l'efficacité de souches probiotiques sont désormais nombreux. Les méta-analyses doivent être interprétées avec circonspection quand elles regroupent des probiotiques différents, à moins de supposer que leur principe actif soit commun, ce qui n'est à ce jour ni prouvé ni exclu.

Plusieurs ERC et méta-analyses ont montré l'efficacité de probiotiques (mais pas de tous) pour diminuer la survenue de perturbations digestives liées à l'antibiothérapie^[43], pour raccourcir ou prévenir des épisodes de gastroentérites^[44], pour améliorer l'intestin irritable ou le confort abdominal^[30,45], pour diminuer le risque d'entérocolite ulcéronécrosante du nouveau-né prématuré^[46] et parfois également pour diminuer les risques d'infections (à *C. difficile* ou plus banales)^[13]. Des ERC testant des probiotiques sous la forme de médicaments ont montré l'efficacité du produit VSL#3 dans la prévention de la pochite et de *E. coli* Nissle 1917 dans la prévention de la rechute de la rectocolite hémorragique. Toutes les études testant des probiotiques dans la maladie de Crohn ont pour l'instant été négatives^[47]. Les travaux expérimentaux montrant la capacité de probiotiques à interférer avec le système immunitaire ont conduit à réaliser des essais cliniques de traitement ou de prévention d'allergies. Les études menées chez l'adulte n'ont pas été concluantes jusqu'à très récemment mais des résultats positifs de prévention partielle d'eczéma atopique ont été observés de manière répétée chez des nouveau-nés^[48].

Prébiotiques

Les principaux prébiotiques sont des fructanes (fructo-oligosaccharides [FOS], inuline)^[41]. Les bactéries supposées bénéfiques dont ils augmentent les concentrations coliques

(fécales) sont majoritairement les bifidobactéries et leurs effets sur les autres groupes bactériens sont nuls ou inconstants^[49]. Les prébiotiques alimentaires sont parfois naturellement présents dans l'aliment (endives, etc.) ou ajoutés pour leurs propriétés organoleptiques (modifications de texture) ou les allégations fonctionnelles.

Ils ne sont pas absorbés dans l'intestin grêle et y exercent un effet osmotique inversement relié à leur poids moléculaire (et donc à leur degré de polymérisation). Ils sont ensuite fermentés dans le côlon, produisant des acides gras à courte chaîne. La diminution du pH intracolique favorise la multiplication de certains groupes microbiens tels que les lactobacilles et les bifidobactéries et est aussi responsable d'une inhibition d'activités enzymatiques. Les acides gras à courte chaîne ont de nombreux effets physiologiques au niveau colique (tout particulièrement pour le butyrate). Certains prébiotiques, comme des FOS et des amidons résistants, augmentent plus la production de butyrate que d'autres. Les effets indésirables sont dépendants de la dose mais aussi de la susceptibilité individuelle. Les premiers à apparaître (petites doses) sont le ballonnement et les excès de gaz (fermentation) puis peuvent survenir des douleurs et enfin (fortes doses et/ou forte susceptibilité) une diarrhée osmotique^[50].

Beaucoup des publications concernent exclusivement l'effet prébiotique lui-même, c'est-à-dire la démonstration, nécessaire pour chaque produit, de l'augmentation de bifidobactéries ou lactobacilles fécaux.

Les FOS sont peut-être efficaces pour soulager la constipation mais cet effet n'a pas été prouvé dans des ERC. La prévention du cancer du côlon est une piste intéressante. La fermentation réduit le pH colique et la 7-alpha-déhydroxylation des sels biliaires en sels secondaires carcinogènes. Aucun essai n'a montré d'effet de prébiotiques sur la récurrence de polypes ou la survenue du cancer lui-même. D'autres travaux sont en cours.

■ Perspectives

La biologie moléculaire a permis une révolution dans l'étude du microbiote et on devrait continuer à observer dans les années à venir de nouvelles applications médicales diagnostiques et thérapeutiques. Microbes : où êtes vous ? Qui êtes vous ? Que faites-vous ? Faut-il s'intéresser à identifier les micro-organismes (taxonomie), à ce qu'ils peuvent faire (métagénome), à ce qu'ils font réellement (métaprotéome) ? Voilà de belles questions pour les chercheurs et le clinicien doit avoir la certitude qu'il faut dans ce domaine rester curieux, ouvert mais aussi critique, bref scientifique et professionnel.

“ Points essentiels

- Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes peuplant l'intestin ; son génome (métagénome) est 100 fois plus grand que le génome humain et ses capacités métaboliques égales à celles d'un organe à part entière.
- La biologie moléculaire a révolutionné les connaissances sur le microbiote intestinal.
- Le microbiote colique est principalement constitué de bactéries anaérobies (dominantes) appartenant aux phyla Firmicutes (notamment les Clostridies) et Bacteroidetes.
- Des anomalies du microbiote sont associées à de nombreuses maladies intestinales mais aussi extra-intestinales, notamment l'obésité.
- Les agents thérapeutiques capables d'influencer le microbiote comprennent les antibiotiques, des probiotiques (micro-organismes ingérés vivants) et des prébiotiques (substrats modifiant l'écologie colique).

■ Références

- [1] Doré J, Corthier G. The human intestinal microbiota. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;**34**(Suppl. 1):S7–15.
- [2] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;**473**:174–80.
- [3] Faust K, Sathirapongsasuti JF, Izard J, Segata N, Gevers D, Raes J, et al. Microbial co-occurrence relationships in the human microbiome. *PLoS Comput Biol* 2012;**8**:e1002606.
- [4] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;**486**:222–7.
- [5] Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science* 2012;**336**:1255–62.
- [6] Fouhy F, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. Composition of the early intestinal microbiota: knowledge, knowledge gaps and the use of high-throughput sequencing to address these gaps. *Gut Microbes* 2012;**3**:203–20.
- [7] Donnet-Hughes A, Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, et al. Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proc Nutr Soc* 2010;**69**:407–15.
- [8] Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;**51**:77–84.
- [9] Briet F, Pochart P, Marteau P, Flourie B, Arrigoni E, Rambaud JC. Improved tolerance to chronic lactose ingestion in subjects with lactose intolerance: a placebo effect? *Gut* 1997;**41**:632–5.
- [10] Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;**17**:725–40.
- [11] Flourie B, Pellier P, Florent C, Marteau P, Pochart P, Rambaud JC. Site and substrates for methane production in human colon. *Am J Physiol* 1991;**260**:G752–7.
- [12] Britton RA, Young VB. Interaction between the intestinal microbiota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance. *Trends Microbiol* 2012;**20**:313–9.
- [13] Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Donskey C, Currie B, et al. Is primary prevention of *Clostridium difficile* infection possible with specific probiotics? *Int J Infect Dis* 2012;**16**(11):e786–92 [Epub ahead of print 2012 Aug 3].
- [14] Bernalier-Donadille A. Métabolisme fermentaire par le microbiote intestinal humain. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;**34**(Suppl. 1):S16–22.
- [15] Havenaar R. Intestinal health functions of colonic microbial metabolites: a review. *Benef Microbes* 2011;**2**:103–14.
- [16] Ou J, DeLany JP, Zhang M, Sharma S, O'Keefe SJ. Association between low colonic short-chain fatty acids and high bile acids in high colon cancer risk populations. *Nutr Cancer* 2012;**64**:34–40.
- [17] Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012;**113**:411–7.
- [18] Marteau P, Cuillerier E, Meance S, Gerhardt MF, Myara A, Bouvier M, et al. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;**16**:587–93.
- [19] Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology* 2009;**136**:1863–73.
- [20] Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008;**8**:179–90.
- [21] Marteau P. Physiopathologie des diarrhées chroniques. *Hepatogastroenterology* 2012;(sous presse).
- [22] Eckert C, Barbut F. Infections associées à *Clostridium difficile*. *Med Sci* 2010;**26**:153–8.
- [23] Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;**364**:422–31.
- [24] McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010;**16**:2202–22.
- [25] Bouhnik Y. Pullulation bactérienne chronique du grêle. *Rev Prat* 2001;**51**:964–8.
- [26] Sokol H, Seksik P. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;**26**:327–31.

- [27] Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009;**15**:1183–9.
- [28] Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;**140**:1720–8.
- [29] Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2012;**62**(1):103–14 [Epub ahead of print 2012 Jun 22].
- [30] Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;**59**:325–32.
- [31] Sagaert X, Van Cutsem E, De Hertogh G, Geboes K, Tousseyn T. Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;**7**:336–46.
- [32] Herrera V, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma. *Clin Microbiol Infect* 2009;**15**:971–6.
- [33] Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P, Suarez F, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;**350**:239–48.
- [34] Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011;**6**:e16393.
- [35] Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Taking a metagenomic view of human nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;**15**:448–54.
- [36] Clarke S, Murphy E, Nilaweera K, Ross P, Shanahan F, O'Toole PW, et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut Microbes* 2012;**3**:186–202.
- [37] Machado MV, Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2012;**11**:440–9.
- [38] McLoughlin RM, Mills KH. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:1097–107.
- [39] Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *Isr Med Assoc J* 2012;**14**:58–62.
- [40] Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:434–40.
- [41] Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012;**46**:468–81.
- [42] Marteau P. Evidence of probiotic strain specificity makes extrapolation of results impossible from a strain to another, even from the same species. *Ann Gastroenterol Hepatol* 2011;**2**(1).
- [43] Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;**307**:1959–69.
- [44] Quigley EM. Gut microbiota and the role of probiotics in therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2011;**11**:593–603.
- [45] Rowland I, Capurso L, Collins K, Cummings J, Delzenne N, Goulet O, et al. Current level of consensus on probiotic science – report of an expert meeting – London, 23 November 2009. *Gut Microbes* 2010;**1**:436–9.
- [46] Mihatsch WA, Braegger CP, Decsi T, Kolacek S, Lanzinger H, Mayer B, et al. Critical systematic review of the level of evidence for routine use of probiotics for reduction of mortality and prevention of necrotizing enterocolitis and sepsis in preterm infants. *Clin Nutr* 2012;**31**:6–15.
- [47] Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012;**72**:803–23.
- [48] Szajewska H. Short- and long-term effects of probiotics administered early in life. Nestle Nutr Workshop Ser. *Pediatr Program* 2011;**68**:65–78, discussion 78–82.
- [49] Toward R, Montandon S, Walton G, Gibson GR. Effect of prebiotics on the human gut microbiota of elderly persons. *Gut Microbes* 2012;**3**:57–60.
- [50] Marteau P, Seksik P. Tolerance of probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol* 2004;**38**(Suppl. 6):S67–9.

P. Marteau (philippe.marteau@lrp.aphp.fr).

Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 5, rue Thomas-Mann, 75013 Paris, France.

Département médicochirurgical de pathologie digestive, Hôpital Lariboisière, AP-HP, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Marteau P. Microbiote intestinale. EMC - Gastro-entérologie 2013;8(2):1-8 [Article 9-000-B-20].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos/
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations



Cas
clinique

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)