

Microbiote intestinal : quoi de neuf ?



→ J.P. OLIVES

Gastroentérologie et Nutrition,
Hôpital des Enfants,
TOULOUSE.

Depuis une vingtaine d'années environ, les médecins entendent parler régulièrement de l'importance de la flore intestinale, de l'intérêt des probiotiques dans l'alimentation et en tant que médicament, mais aussi de stratégies de modulation de l'équilibre microbien de notre tube digestif en vue de prévention et d'effets positifs sur la santé des individus.

Pendant cette période, on utilisait couramment le terme de flore intestinale et il est maintenant convenu que cet écosystème, qui héberge dix fois plus de micro-organismes que de cellules humaines, doit être dénommé "microbiote intestinal".

Durant l'année 2013, en prenant comme source les publications internationales référencées dans PubMed, plus de 800 publications ont été consacrées à ce thème dont plus d'une cinquantaine concernent l'enfant et les pathologies pédiatriques.

Comment définir le microbiote intestinal ?

Notre intestin renferme de nombreux écosystèmes. Ceux-ci peuvent siéger dans la lumière intestinale ou constituer de véritables niches écologiques. Les conditions qui influencent le microbiote de chacune de ces niches sont le substrat disponible, la vitesse du transit, les points de fixation possibles pour les micro-organismes, le pH intestinal, les acides biliaires et la pression partielle

en oxygène. Les micro-organismes jouent un rôle protecteur sous la forme de chaîne trophique, de biofilm et de symbioses qui caractérisent un état d'équilibre appelé eubiose.

Le microbiote est propre à chaque individu. Cependant, globalement, ses fonctions physiologiques sont très voisines d'un sujet en bonne santé à l'autre. Le microbiote intestinal est stable. Il évolue cependant au fur et à mesure de la vie. Les plus grands changements surviennent essentiellement pendant la période de l'allaitement puis de la diversification alimentaire. En revanche, des événements extérieurs peuvent brutalement rompre cet équilibre : infections intestinales, modification radicale de l'alimentation et utilisation de médicaments (antibiotiques ou probiotiques).

Quelles sont les principales fonctions du microbiote ?

La somme des gènes des micro-organismes intestinaux, appelée métagénome, possède un potentiel génétique cent fois supérieur au génome humain. Le microbiote intestinal joue un rôle dans les fonctions métaboliques (synthèse d'acide gras à courte chaîne, production de gaz, absorption de vitamines), dégradation des résidus, transformation de molécules (acide biliaire) et surtout un rôle protecteur et trophique des cellules intestinales jouant un rôle de défense et de barrière et anti-inflammatoire.

MICROBIOTE INTESTINAL

Qu'est-ce que la notion de dysbiose ?

La dysbiose est un déséquilibre du microbiote associé à des conséquences néfastes pour son hôte. La composition du microbiote va se modifier et des germes potentiellement nocifs vont apparaître en plus grande quantité. Les principales causes de dysbiose sont les infections virales, bactériennes ou parasitaires, les changements brutaux d'alimentation, les déficits immunitaires et d'utilisation de médicaments pouvant modifier la flore intestinale.

Dysbiose et pathologie

Un état de dysbiose a été mis en évidence au cours des diarrhées infectieuses avec présence d'un taux élevé de bactéries aérobies. La capacité de l'écosystème à récupérer son équilibre, ou encore appelé résilience, peut être extrêmement longue après une infection intestinale. Les antibiotiques peuvent aussi créer une diarrhée en perturbant la fonction de barrière qui s'oppose à l'implantation, la multiplication des bactéries agressives pour le colon (*Clostridium difficile*). L'exemple connu, surtout fréquent chez l'adulte, est la survenue d'une colite pseudomembraneuse.

Un état de dysbiose a été mis en évidence dans la pathogénie du syndrome de l'intestin irritable. Celui-ci apparaît dans 15 % des cas après un désordre écologique. Chez l'animal, les manipulations du microbiote semblent améliorer les symptômes du syndrome de l'intestin irritable.

Dysbiose et pullulation microbienne

La colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle est appelée pullulation microbienne. Elle survient après des troubles du péristaltisme intestinal dû à des maladies atteignant le système

nerveux intrinsèque ou musculaire lisse, des modifications anatomiques de l'intestin secondaires à de nombreuses interventions : accolement du péritoine, création de stomies iléale ou colique.

Microbiote intestinal et pathologies pédiatriques

L'équilibre bactérien intestinal et ses perturbations ont été largement étudiés chez le nourrisson et l'enfant plus âgé. Les principales affections pour lesquelles il existe des résultats qui commencent à devenir convaincants concernent les diarrhées aiguës infantiles, l'allergie alimentaire et l'atopie en général, la maladie cœliaque, les maladies inflammatoires chroniques intestinales, le diabète et l'obésité.

>>> L'utilisation des probiotiques dans les diarrhées aiguës de l'enfant – tant au niveau thérapeutique que préventif – avait fait l'objet d'une méta-analyse il y a maintenant plus de 15 ans, qui avait montré globalement un effet bénéfique et la diminution des épisodes de gastro-entérite aiguë chez les enfants vivant en collectivité, en particulier avec des souches comme *Lactobacillus rhamnosus*.

>>> Depuis les travaux de Kalliomäki dans les années 90-2000 concernant l'effet de certaines souches de lactobacille sur le traitement et la prévention des manifestations allergiques chez le nourrisson et le jeune enfant, le sujet a fait l'objet d'une littérature foisonnante. De nombreux fabricants de produits diététiques, en particulier de laits pour nourrissons, ont introduit des souches de probiotiques, voire des prébiotiques pour développer une flore bifidogène ou modifier l'écosystème bactérien. Il est difficile d'affirmer si ces manipulations ont plus d'effets à titre individuel dans certains groupes de population que sur les populations d'enfants allergiques en général.

>>> Une publication récente a montré que des récepteurs de la muqueuse intestinale étaient altérés dans la maladie cœliaque avec une hyperexpression de cytokines inflammatoires, ceci étant corrélé avec un profil de niches bactériennes ayant une expression génétique (métagénome) différente entre les patients intolérants au gluten et les patients sans pathologie intestinale.

>>> Il est maintenant généralement admis que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique résultent, en tout ou partie, d'une réaction inflammatoire et immune inadaptée au microbiote intestinal. Des travaux nombreux et concordants ont montré un déséquilibre du microbiote fécal et muqueux au cours de ces affections, y compris chez l'enfant.

>>> L'efficacité des antibiotiques dans les différentes situations cliniques de maladies inflammatoires chroniques intestinales est pour l'instant assez décevante. En revanche, d'autres études ont testé l'effet des probiotiques, mais pour affirmer un effet positif à long terme et une diminution de la poussée de ces maladies ; des modèles expérimentaux ou des marqueurs de cellules intestinales sont nécessaires.

>>> Des associations significatives de certaines anomalies du microbiote (dysbiose) et le diabète de type 1 ou de type 2 ont été montrées. On découvre aussi de plus en plus d'effets directs ou indirects du microbiote ou de certains de ces métabolites sur les processus biologiques, modulant le risque de diabète.

>>> Enfin, la découverte par l'équipe de Jeffrey Gordon d'un des rôles du microbiote intestinal dans le stockage des graisses et de l'obésité a été un bouleversement dans la connaissance de la physiopathologie de cette maladie nutritionnelle. Les souris axéniques (sans microbiote) mangent plus mais accumulent moins de graisse que les souris

conventionnelles. Ces souris ne prennent pas de poids quand on les soumet à des régimes dits "occidentalisés". Le microbiote induit donc l'expression de protéines responsables du rendement énergétique et protège contre le risque d'obésité.

Pour le futur : de l'importance du développement de modèles expérimentaux et de marqueurs des cellules intestinales

Si la connaissance du microbiote intestinal a bouleversé fondamentalement notre compréhension de la majorité des maladies digestives, la plupart des études à l'heure actuelle sont des études épidémiologiques et d'intervention qui ne démontrent qu'indirectement l'effet bénéfique ou non nocif de l'utilisation de probiotiques ou de la modification de l'écosystème intestinal.

Pour aller plus loin et en particulier dans les maladies où il existe une inflammation intestinale et une rupture de la barrière et des mécanismes de défense, il est important de développer des modèles expérimentaux pour tester toutes les hypothèses. Une équipe INSERM toulousaine (U1043. Dr N. Vergnolle) travaille actuellement sur des modèles *in vitro*, essentiellement centrés sur la culture de colonosphères.

La culture d'organoïdes intestinaux est une nouvelle technique qui permet de générer de l'épithélium intestinal *in vitro*, et ce en recréant l'épithélium dans toute sa diversité physiologique et morphologique. C'est un nouvel outil fondamental pour l'exploration de l'intestin. En effet, à partir d'une petite quantité de tissus intestinaux (biopsie endoscopique ou résection intestinale), il est possible de produire en culture des organoïdes intestinaux qui se différencient avec une architecture cryptovillositaire conservée. Ces auteurs ont établi un protocole permettant de maintenir en culture prolongée ces organoïdes, favorisant ainsi l'étude de pratiquement toutes les maladies intestinales dans lesquelles sont impliqués des phénomènes inflammatoires et des perturbations de l'équilibre microbien.

Bibliographie

1. BUCCIGROSSI V, NICASTRO E, GUARINO A. Functions of intestinal microflora in children. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013;29:31-38.
2. ISMAIL IH, LICCIARDI PV, TANG ML. Probiotic effects in allergic disease. *J Paediatr Child Health*, 2013;49:709-715.
3. TANG ML, MARTINO DJ. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013;24:512-520.
4. DA COSTA BAPTISTA IP, ACCIOLY E, DE CARVALHO PADILHA P. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis: a literature review. *Nutr Hosp*, 2013;28:16-26.
5. CASTELLAZZI AM, VALSECCHI C, CAIMMI S *et al*. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr*, 2013;39:47.
6. CHENG J, KALLIOMÄKI M, HEILIG HG *et al*. Duodenal microbiota composition and mucosal homeostasis in pediatric celiac disease. *BMC Gastroenterol*, 2013;13:113.
7. SÁNCHEZ E, DONAT E, RIBES-KONINCKX C *et al*. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Appl Environ Microbiol*, 2013;79:5472-5479.
8. SHANKAR V, AGANS R, HOLMES B *et al*. Do gut microbial communities differ in pediatric IBS and health? *Gut Microbes*, 2013;4:347-352.
9. DE GREEF E, VANDENPLAS Y, HAUSER B *et al*. Probiotics and IBD. *Acta Gastroenterol Belg*, 2013;76:15-19.
10. HANSEN R, BERRY SH, MUKHOPADHYA I *et al*. Microaerophilic microbiota of de novo paediatric inflammatory bowel disease: the BISCUIT study. *PLoS One*, 2013;8:e58825. doi: 10.1371/journal.pone.0058825.
11. VAARALA O. Human intestinal microbiota and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*, 2013;13:601-607.
12. SEPP E, LÖIVUKENE K, JULGE K *et al*. The association of gut microbiota with body weight and body mass index in preschool children of Estonia. *Microb Ecol Health Dis*, 2013;24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.19231.
13. TURNBAUGH PJ, GORDON JL. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol*, 2009;587:4153-4158.
14. MOTTA JP, BERMÚDEZ-HUMARÁN LG, DERAISON C *et al*. Food-grade bacteria expressing elafin protect against inflammation and restore colon homeostasis. *Sci Transl Med*, 2012;4:158ra144. doi: 10.1126/scitranslmed.3004212.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.