

Le microbiote intestinal : un organe extra-humain

RÉSUMÉ : *Jamais seul* est le titre du livre du Pr Selosse [1] qui nous explique pourquoi l'homme est bactérien. Notre microbiote nous aide à digérer et à détoxifier les aliments tout en contribuant à des apports vitaminiques. Il défend notre organisme par des effets directs sur les indésirables mais aussi en améliorant notre système immunitaire.

Notre microbiote intestinal (MI) est définitif à 3 ans. Grâce à une nouvelle biologie d'investigation préventive, on évalue mieux le fonctionnement du MI, organe extra-humain essentiel à notre santé, dont l'impact est majeur sur notre organisme. Il existe un lien entre l'altération du MI et les maladies dysimmunitaires, les maladies cardiovasculaires, les maladies dysmétaboliques, les cancers et les maladies neuropsychiatriques (autisme, dépression, *burn out*, Alzheimer). Cet article propose de passer en revue l'étude du microbiote, sa composition et ses différentes fonctions.



S. BÉCHAUX

Cabinet de dermatologie, THONON-LES-BAINS.

Je tiens à remercier chaleureusement le Pr Vincent Castronovo pour son enseignement à Paris, très didactique, de la médecine fonctionnelle et nutritionnelle.

Le microbiote intestinal, un sujet d'actualité

Le microbiote intestinal (MI), anciennement flore, se définit par des communautés de microorganismes qui résident et transitent dans le tube digestif [2]. Il est considéré comme un organe à part entière. Notre état de santé passe par les microbiotes.

Le MI est composé de bactéries, de virus, de levures et de parasites. Le MI est à 98 % bactérien avec quelques eucaryotes unicellulaires (levures et protozoaires), soit 50 à 60 milliards de bactéries (10^{14}). Le génome bactérien comporte 10 milliards de gènes bactériens à comparer aux 24 000 gènes du génome humain. Le MI pèse 2 kilos, soit 40 % du poids fécal, et contient 10 fois plus de bactéries qu'il n'y a de cellules humaines dans notre corps. Sa composition est un équilibre entre des bactéries potentiellement pathogènes, des bactéries commensales et des bactéries bénéfiques pour la santé. Tout déséquilibre ou réduction de la diversité bactérienne (dysbiose) conduit à des perturbations physiologiques,

métaboliques et immunitaires favorisant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les allergies, l'obésité ou le diabète de type 2 [3, 4].

Microbiote intestinal

De nouveaux examens permettent de mieux comprendre ses fonctions essentielles.

1. Métagénome

La métagénomique séquence tout le génome des bactéries dominantes d'un écosystème [5]. Elle a permis d'appréhender la connaissance des microbiotes et en premier celle du MI. Il s'agit d'une réévaluation grâce à des outils de taxonomie moléculaire indépendants de la culture. Les études moléculaires par le séquençage de l'ARN 16S bactérien ont bouleversé la connaissance du MI et permis de mettre en évidence 85 % des souches bactériennes anaérobies, alors que la culture *in vitro* (coproculture) ne met en évidence que 25 % des bactéries.

Le séquençage à haut débit est réalisable non seulement à partir de l'ADN bactérien provenant des selles mais aussi à partir du microbiote vaginal, nasopharyngé, broncho-pulmonaire ou cutané. Cette approche génomique n'informe pas sur la fonctionnalité du MI, mais elle donne une mesure précise de la richesse en gènes et en espèces de l'écosystème intestinal.

Environ 1 000 espèces bactériennes intestinales ont été identifiées. Chaque individu héberge environ 160 espèces différentes avec 1/3 des espèces communes à tous et 2/3 propres à chacun. Chacun d'entre nous possède un microbiote qui lui est propre en termes de combinaison d'espèces. C'est notre "code-barres" bactérien unique, globalement stable. 15 à 20 espèces sont en charge des fonctions essentielles. C'est ce qui donne le génotype d'un individu.

Dans la composition du microbiote, on distingue :

- **un microbiote dominant** comportant des bactéries anaérobies appartenant à 3 grandes familles ou groupes phylogénétiques (phyla) : les Firmicutes (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*), les Bactéroïdètes (*Bacteroides*, *Prevotella*), les Actinobactéries (*Bifidobacterium*);
- **un microbiote sous-dominant** moins répandu, avec des bactéries aérobies et anaérobies facultatives (*Enterobacteriaceae*, *E. coli*);
- **un microbiote de passage**, avec les Entérobactéries (*Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*) et les levures (*Candida albicans*).

Certaines espèces seraient des espèces fondatrices présentes chez la majorité des individus et leur absence serait associée à des pathologies. Par exemple, concernant l'obésité, c'est l'absence d'*Akkermansia muciniphila* qui en serait la cause car elle joue un rôle de régulateur métabolique [6, 7]. Dans les MICI, l'absence de *Faecalibacterium prausnitzii* a été identifiée comme agent causal [8].

2. Métabolome

La conversion microbienne des fibres alimentaires apportées par les prébiotiques dans l'intestin grêle résulte en la synthèse d'acides gras à courtes chaînes (AGCC) : l'acétate, le propionate et le n-butyrate sont les principaux. Ils proviennent de la fermentation des glucides. Le métabolome permet de les quantifier et de mesurer l'activité fonctionnelle du MI. Ces métabolites améliorent le système immunitaire, renforcent la barrière intestinale contre les infections et apportent des bénéfices anticancéreux. Le métabolome est le reflet de l'activité bactérienne et nous donne le phénotype du MI. Le n-butyrate est très important car c'est l'un des carburants des colonocytes : il stimule la différenciation des entérocytes, réduit la prolifération et augmente l'apoptose des cellules intestinales cancéreuses [9].

3. Culture de selles

Seules 20 à 30 % des bactéries intestinales sont cultivables. Les bactéries anaérobies ne seront pas mises en évidence par cet examen devenu peu fiable.

4. Métabolites organiques urinaires ou dysbiose mycose intestinale

Ces métabolites mettent en évidence de manière spécifique et quantitative l'activité métabolique des bactéries pathogènes et des levures (*C. albicans*). Ils sont sécrétés dans les urines. Leur augmentation reflète une activité anormale. Un lien est établi entre l'altération du microbiote et les maladies dysimmunitaires, les allergies, les maladies auto-immunes, les maladies cardiovasculaires, les maladies dysmétaboliques, les cancers et les pathologies cognitives (autisme, dépression, *burn out*, Alzheimer) [10].

Trois types de flore sont individualisés :

- **une flore fongique**, qui indique la présence de *C. albicans* à l'origine d'une candidose digestive;
- **une flore de fermentation**, qui reflète la mauvaise digestion des sucres

nécessitant un régime sans FODMAPs (*Fermentescibles*, *Oligosaccharides*, *Disaccharides*, *Monosaccharides*, *And Polyols*);

- **une flore de putréfaction**, qui témoigne d'une mauvaise digestion des protéines par insuffisance de mastication ou par excès de consommation de protéines, voire par la présence d'une bactérie virulente, *Clostridium difficile*.

Obtenir la preuve de ces différentes flores permet d'adapter une thérapeutique plus ciblée, accompagnée d'une prise en charge alimentaire personnalisée.

■ Composition du microbiote

Dans le MI, on distingue 3 phyla majeurs. Le phylum désigne une lignée évolutive dont les espèces qui le composent sont issues d'un même ancêtre. Il en existe 29 chez les bactéries. On parle alors de diversité phylogénétique.

● Les Firmicutes

Il en existe 125 espèces différentes. Ils ont un tropisme pour les prébiotiques. Ils produisent de l'acide lactique à partir du pyruvate et sont largement utilisés comme probiotiques. Ce sont des bacilles Gram+ qui garantissent un état anti-inflammatoire en se liant aux récepteurs cellulaires *Toll-like receptors 2* (TLR2).

● Les Bactéroïdètes

Ce sont des bactéries Gram -. Il en existe 20 espèces.

● Les Bifidobactéries

Ce sont des bactéries Gram+. On dénombre 30 espèces. Elles se nourrissent de prébiotiques bifidogènes comme l'inuline.

■ Évolution en fonction de l'âge

Le microbiote constitue un écosystème dynamique complexe au sein duquel

les 3 acteurs – microbiote, nutriments et cellules de l'hôte – sont en contact permanent. Il varie en fonction de l'âge et de l'état de santé. L'intestin du nouveau-né est stérile *in utero*, puis il est colonisé à la naissance par un microbiote différent selon qu'il naît par voie basse ou par césarienne. En cas de naissance par voie basse, l'enfant bénéficiera du microbiote vaginal, fécal, buccal et cutané de sa mère. Né par césarienne, il héritera du microbiote environnemental de la sage-femme, de l'obstétricien et de la salle d'opération.

L'allaitement contribue à enrichir son MI en apportant de bonnes bactéries maternelles et des immunoglobulines (IgA du colostrum) qui lui permettront de mieux se défendre contre les allergies. Le lait humain contient des oligosaccharides (15 g/L) consommés par les bifidobactéries et quelques lactobacilles qui possèdent les enzymes pour les digérer. Le microbiote évolue en fonction du type de lait fourni (maternel ou maternisé) et de la diversification alimentaire. Lors de l'introduction des aliments non lactés, la flore microbienne est exposée à des glucides complexes différents.

Le MI est considéré comme définitif à l'âge de 3 ans. À l'adolescence, la composition du MI est très différente en fonction de l'état de santé, des antibiothérapies répétées et de la malnutrition. À l'âge adulte, sa composition diffère en cas d'obésité. Chez les personnes âgées, il existe une altération du tube digestif par insuffisance de mastication (perte de dents), hypochlorhydrie et présence d'une flore de putréfaction avec une moindre diversité microbienne. On parle alors d'immunosénescence avec un risque accru d'infections virales et bactériennes.

■ Facteurs influençants

Le MI est influencé par l'âge, la malnutrition, les antibiotiques, les prébiotiques, le lieu géographique, l'origine ethnique et les facteurs environnementaux. Il a une grande capacité de résilience : suite

à des variations de composition liées à un régime alimentaire, à des infections ou à des antibiotiques, le MI a la capacité de revenir à son état initial en 1 à 2 mois.

■ Fonctions du microbiote

Le microbiote joue 3 rôles principaux : défensif, métabolique et structural [11].

1. Rôle défensif

Les bactéries commensales exercent un blocage sur les sites d'ancrage de la barrière intestinale afin d'éviter que les bactéries pathogènes ingérées ne prolifèrent. Elles "défendent" leur position dans le mucus intestinal, leur espace et leur alimentation. Elles résistent à la colonisation en induisant la sécrétion d'IgA et de peptides antimicrobiens (bactériocines, défensines et cathélicidines). Elles jouent un rôle sur la trophicité de l'épithélium intestinal et sur la maturation du système immunitaire intestinal inné et adaptatif. Enfin, elles créent un état de tolérance anti-inflammatoire.

2. Rôle métabolique

Le MI produit des métabolites impliqués dans la morbidité des maladies. Il s'opère une fermentation des substrats disponibles dans le côlon. Le MI digère les sucres complexes des parois des fruits et des légumes. Il produit 10 % de nos besoins quotidiens en énergie et synthétise les vitamines B1, B2, B6, B9, B12 et K ainsi que les AGCC. La composition du microbiote influe sur la teneur en AGCC dans le tube digestif selon l'ethnie et les habitudes de vie : De Filippo a montré que la quantité des AGCC est plus importante selon que l'on réside au Burkina Faso ou en Italie [12].

On retrouve des lipopolysaccharides (LPS) qui sont responsables de l'endotoxémie métabolique provoquée par la translocation intestinale de l'entodotoxine associée aux bactéries gram-. Ils sont reconnus par le *Toll-like receptor 4* (TLR4) et

entraînent une inflammation systémique de bas grade. On dose les LBP, protéines de transport de ces LPS, qui seraient un facteur étiopathogénique de la résistance à l'insuline [13]. Les sels biliaires sont utiles à l'émulsification et à l'absorption des lipides. Ils sont considérés comme des hormones pléiotropiques intervenant au niveau métabolique et inflammatoire. Ils sont déconjugués et transformés par le MI. Le triméthylamine (TMA), formé à partir de la choline, de la phosphatidylcholine et de la L-carnitine par les bactéries intestinales, est transformé dans le foie en TMAO (triméthylamine-N-oxydé). C'est un marqueur de l'athérosclérose et un facteur de risque de maladies cardiovasculaires. Les déchets de l'ammoniaque et de l'urée ont un impact sur l'ouverture des jonctions serrées. Tous ces métabolites, que l'on peut doser, auront un impact sur le tube digestif.

3. Rôle structural

Le tube digestif forme une barrière protectrice entre l'organisme et l'environnement. Celle-ci est assurée par 4 acteurs :

- **Les bactéries du microbiote** agissent en symbiose et sécrètent des IgA et du n-butyrate. Le MI exerce une influence sur la maturation du tube digestif, l'épaisseur de la muqueuse intestinale, la taille des villosités, la vascularisation épithéliale et sur l'activité enzymatique de la muqueuse.

- **Le mucus**, qui recouvre la surface intestinale, assure une barrière physique avec, dans le côlon, une double couche : une couche externe mobile dans laquelle se situent les bactéries et une couche interne stable riche en mucines. Plus le mucus est fluide, moins les bactéries s'y installent. Le mucus constitue le support physique d'accrochage des bactéries.

- **Le GALT** (*Gut-associated lymphoid tissue*) représente le système immunitaire des muqueuses avec 70 % des cellules immunitaires déployées le long de l'in-

POINTS FORTS

- L'étude du microbiote intestinal représente une véritable révolution médicale : c'est l'organe de la médecine de demain.
- Une nouvelle biologie d'investigation avec des paramètres innovants permet d'appréhender les fonctions du MI et de comprendre les mécanismes de la genèse des maladies.
- Notre mode de naissance conditionne notre microbiote dès le début de la vie.

testin. Le MI joue un rôle essentiel dans la maturation du système immunitaire. De nombreuses études menées sur des souris axéniques, *germ-free*, dépourvues de microbiote, élevées en conditions stériles, ont permis de le mettre en évidence. Le MI stimule et collabore en faisant évoluer le système immunitaire : c'est l'acquisition de la tolérance. Il aurait un rôle dans la régulation du stockage des graisses. Et parmi ses fonctions émergentes, on note la modulation des agents pharmacologiques où le MI a des interactions directes sur les médicaments soit en les activant, soit en les inactivant, ou encore en produisant des antitoxines ou des antimicrobiens [14]. Il peut donc interagir de manière efficace ou inefficace.

● **Les complexes jonctionnels serrés** (*tight junctions*), qui assurent une étanchéité parfaite entre les entérocytes, garantissent notre état de santé. Les jonctions serrées ont un rôle dynamique et sont adaptables à l'environnement physiologique, pathologique et diététique. Les nutriments sont absorbés de façon passive avec une imperméabilité aux macromolécules (antigènes, toxines, pathogènes, aliments non digérés). Il s'agit de portes qui peuvent s'ouvrir sur une courte période mais doivent rester le plus souvent fermées. Les jonctions serrées assurent la polarisation de l'entérocyte essentielle pour l'absorption et la fonction de détoxification de l'intestin. Elles résultent d'interactions entre plusieurs molécules d'adhérence : des protéines transmembranaires (occlu-

dine et claudine), qui s'assemblent pour former un réseau en fibrille, et des protéines intracellulaires comme *Zonula occludens* ZO1 et ZO2, qui sont liées au cytosquelette. L'arrivée d'un antigène sur la paroi intestinale va déclencher la sécrétion de zonuline qui, en se liant à un récepteur de l'entérocyte, déclenchera l'ouverture des jonctions serrées et une hyperperméabilité intestinale. On peut doser la zonuline dans le sang. Elle a été mise en évidence par A. Fasano [15]. Par ailleurs, le MI est une interface vis-à-vis du système nerveux central avec une neuromodulation. Il existe en effet des relations étroites entre le microbiote, l'intestin et le cerveau.

Conclusion

Toutes ces innovations santé autour du microbiote nous amènent à reconsidérer la physiologie et les pathologies avec une vision écologique de notre santé. Le microbiote est un outil de dépistage qui offre une meilleure compréhension des pathologies. Les maladies naissent dans l'intestin et la connaissance du MI est un prérequis essentiel à la prise en charge personnalisée de nos patients en médecine fonctionnelle et nutritionnelle [16].

BIBLIOGRAPHIE

1. SELOSSE MA. Jamais seul. Ces microbes qui construisent les plantes, les animaux et les civilisations. *Actes Sud*, 2017.

2. DETHLEFSEN L *et al.* An ecological and evolutionary perspective on human microbe mutualism and disease. *Nature*, 2007;449:811-818.
3. MARTEAU PH *et al.* Le microbiote intestinal, un organe à part entière. *Ed John Libbey*, 2017.
4. DORE J *et al.* Microbiote intestinal : qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique? *Thérapie*, 2017;72:1-19.
5. LI J *et al.* An integrated catalog of reference genes in human gut microbiome. *Nat Biotechnol*, 2014;32:834-841.
6. DAO MC *et al.* Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, 2016;65:426-436.
7. CANI PD *et al.* Talking microbes: when gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol Nutr Food Res*, 2016;60:58-66.
8. QUÉVRAIN E *et al.* Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*, 2016;65:415-425.
9. ZUO L *et al.* Butyrate suppresses proliferation and migration of RKO colon cancer cells through regulating endocan expression by MAPK signaling pathway. *Food Chem Toxicol*, 2013;62:892-900.
10. BURCELIN R. Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. *Mol Metab*, 2016;5:771-781.
11. OTTMAN N *et al.* The function of our microbiota: who is out and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol*, 2012;2:104.
12. DE FILIPPO C *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010;107:14691-14696.
13. CANI PD *et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 2008;57:1470-1481.
14. LI H *et al.* The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016;12:31-40.
15. FASANO A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*, 2011;91:151-175
16. www.gutmicrobiotaforhealth.com

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