

Le microbiote intestinal: un monde vivant à connaître et à respecter



→ O. GOULET

Service de Gastroentérologie,
Hépatologie et Nutrition
pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants
malades, Université Paris 5
René Descartes, PARIS.

Le microbiote intestinal, autrefois appelé “flore intestinale” est un monde vivant de 100 000 milliards de bactéries, soit dix fois plus de micro-organismes que le corps entier ne compte de cellules. Le microbiote est implanté tout au long du tube digestif selon un gradient oro-anal, mais il prédomine au niveau du côlon en particulier du côlon droit. Un gramme de selles humaines contient environ 1 000 milliards de bactéries. Sémantiquement, le terme microbiote évoque davantage des micro-organismes vivants (bios) qu’un monde végétal que suggère le mot “flore”.

Nous vivons donc en totale symbiose (vie partagée et bonne entente...) avec notre

microbiote intestinal. Il a probablement contribué à la survie et à l’adaptation d’*Homo sapiens* qui a été exposé tout au long de son évolution à des changements d’environnement et de modes d’alimentation. Les puissants outils de la génétique moléculaire permettent d’étudier quantitativement et surtout qualitativement le microbiote intestinal humain. Il s’agit d’une formidable évolution des connaissances comme le furent en leurs temps la microbiologie de Pasteur, la découverte de l’ADN, celle du code génétique et les progrès de l’immunologie fondamentale. Ces connaissances majeures, pour la plupart récentes, permettent aujourd’hui d’établir des liens entre microbiote intestinal, fonctions digestives, défenses immunitaires, maladies inflammatoires ou états métaboliques anormaux, et d’envisager sa modulation. La connaissance approfondie du microbiote intestinal et la capacité de le modifier positivement constituent des voies de recherche majeures, et suscitent des espoirs thérapeutiques. Les pédiatres doivent intégrer l’importance du microbiote intestinal et percevoir combien il est important de le préserver. Ils trouveront dans ce bref article un certain nombre de connaissances essentielles pour leur pratique:

- **Le microbiote intestinal, constitué de 100 000 milliards de micro-organismes**, contient plus de 2 000 espèces identifiées.

- **Le microbiome est l’ensemble des gènes de l’écosystème microbien intes-**

tinal qui comprend des bactéries, des bactériophages, des protozoaires, des levures et des virus.

- **Le microbiote intestinal est un biotope majeur, indispensable à la maturation des fonctions digestives.** Il exerce de nombreux effets notamment sur l’angiogenèse, la trophicité intestinale (épaisseur de la muqueuse, taille des villosités), la production de mucus, ou sur le système neuromusculaire entérique. Il participe donc au développement et à la maturation des systèmes de défense non spécifiques de l’axe intestinal.

- **Le microbiote intestinal a de nombreuses fonctions métaboliques et nutritionnelles.** La diversité des substrats – glucides non digestibles, protéines endogènes et cellules épithéliales, stérols, etc. – dégradés et métabolisés par le microbiote, rend compte de la diversité des espèces bactériennes et de celle des métabolites qu’elles produisent.

- **Les techniques moléculaires modernes, basées sur l’ARN ribosomique 16S** comme marqueur “phylogénétique” permettent une identification beaucoup plus précise du microbiote “non cultivable”. Ces bactéries anaérobies appartiennent à trois grandes familles ou groupe “phylogénétique”: les firmicutes, les plus abondantes, les *Bacteroidetes* et les *Actinobacteria*.

- **La colonisation microbienne de l’intestin débute avant la naissance, et se poursuit chez le nouveau-né. Elle est influencée** par de nombreux facteurs:

MISES AU POINT INTERACTIVES

les microbiotes maternels (intestinal, vaginal et cutané), le mode d'accouchement, l'environnement du lieu de naissance, l'administration de médicaments (antibiotiques, antiacide...) et le type d'alimentation.

- **L'alimentation et les modes de vie influencent l'acquisition et le maintien d'un microbiote intestinal "équilibré".**

L'évolution des conditions de vie et la moindre exposition à des antigènes microbiologiques pourraient, selon "l'hypothèse hygiéniste", rendre compte en partie de l'augmentation des maladies allergiques, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et des maladies auto-immunes.

- **Des données épidémiologiques établissent des liens entre différents facteurs :** mode d'accouchement et syndrome métabolique (obésité et diabète de type 2) ou diabète de type 1, utilisation précoce et répétée d'antibiotiques et maladies inflammatoires intestinales, utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons et gastroentérite ou pneumopathies infectieuses.

- **La métagénomique** permet d'identifier des microbiotes intestinaux, spécifiques d'un état normal ou pathologique, comme les maladies inflammatoires intestinales ou certains états métaboliques anormaux (obésité, diabète de type 2). Elle permet d'identifier des gènes bactériens impliqués notamment dans des fonctions anti-inflammatoires ou métaboliques.

- **Les concepts de diversité microbienne et de bactéries protectrices sont des sujets de recherche majeurs et ouvrent des perspectives thérapeutiques. Deux bactéries sont actuellement classées "bactéries protectrices" :** *Faecalibacterium prausnitzii* pour ses propriétés anti-inflammatoires dans la maladie de Crohn et *Akkermansia muciniphila* pour son rôle sur le mucus intestinal et la perméabilité intestinale dans l'obésité.

- **La transplantation fécale, pratiquée depuis des millénaires, est une thérapeutique reconnue.** Elle est aujourd'hui réalisée chez des patients (adultes le plus souvent) qui présentent une colite à *Clostridium difficile* résistante aux thérapeutiques habituelles. À l'avenir, elle pourrait avoir une place dans le traitement des MICI.

- **Des données expérimentales chez l'animal ont montré que la transplantation du microbiote peut transmettre des caractéristiques ou des pathologies du donneur au receveur : obésité, troubles du comportement...**

- **La modulation du microbiote intestinal est possible, y compris chez l'enfant nouveau-né.** Elle repose sur l'utilisation de prébiotiques, de probiotiques ou de produits de fermentation.

- **Un probiotique est un micro-organisme vivant (bactérie ou levure)** dont l'ingestion entraîne un effet bénéfique pour l'hôte.

- Les probiotiques sont très nombreux, mais seuls quelques-uns ont été étudiés chez l'enfant : *Lactobacillus* (*L. rhamnosus*, *L. reuteri* et *L. casei*), *Bifidobacteria* (*B. lactis* et *B. breve*), et *Streptococcus* (*S. thermophilus*). Une levure possède également des propriétés probiotiques (*Saccharomyces boulardii*).

- **Un prébiotique est un composant alimentaire, non digestible** qui, après ingestion, est métabolisé dans l'intestin et stimule la croissance sélective d'une flore bénéfique pour l'hôte. Il s'agit essentiellement de sucres non digestibles (fructo-oligosaccharide [FOS], galacto-oligosaccharide [GOS], inuline), nucléotides, lactoferrine ou oligosaccharides du lait de femme.

- **Les produits de fermentation sont essentiellement présents dans les yogourts et certaines formules lactées pour nourrissons.** Il ne faut surtout pas

confondre ces deux types de produits. Les yogourts, selon la définition du *Codex Alimentarius*, n'ont cette appellation que s'il s'agit de lait fermenté avec deux souches bactériennes spécifiques : *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*. Le yogourt contient par définition des bactéries vivantes, et peut être enrichi en probiotiques selon la définition donnée précédemment, comme c'est le cas de certains yaourts actuellement commercialisés, enrichis en *Bifidobacterium lactis* DN-173 010.

- **Les formules infantiles fermentées (FIF) pour nourrissons** peuvent être obtenues par la fermentation de lait de vache, notamment par *Bifidobacterium breve* C50 et *Streptococcus thermophilus* 065. Cette fermentation est suivie d'une phase de chauffage qui tue les bactéries. Ces FIF contiennent donc des fragments de bactéries tuées qui pourraient avoir un effet probiotique et des produits de fermentation lesquels, comme le suggèrent des travaux expérimentaux, ont des effets voisins de ceux des oligosaccharides de type prébiotique.

- **Des études cliniques, essais randomisés voire des méta-analyses**, ont montré un effet de certains probiotiques dans la prévention et le traitement des diarrhées aiguës (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus GG*); elles sont nécessaires pour démontrer l'efficacité clinique de la modulation du microbiote intestinal dans certaines situations spécifiques : prévention et traitement des diarrhées aiguës, TFI, MICI, allergie ou même l'ECUN du prématuré.

- **Enfin, l'ensemble des facteurs influençant la colonisation bactérienne et ses conséquences sur l'homéostasie et la survenue de maladies ultérieures suggèrent un *programming* micro-biologique, comme il est devenu classique de parler de *programming métabolique* (fig. 1).**

MISES AU POINT INTERACTIVES

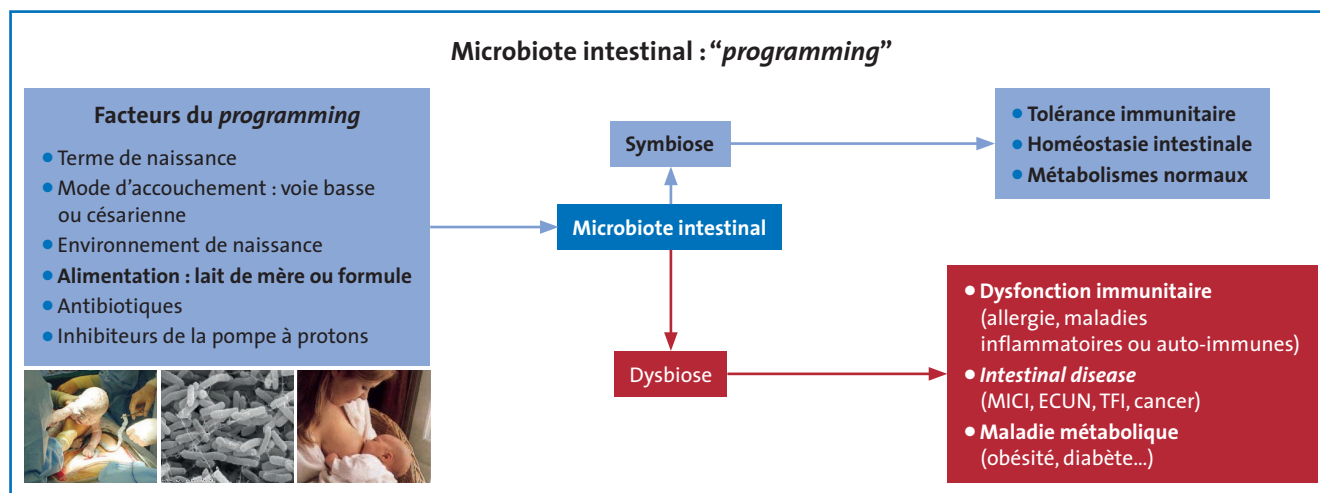


FIG. 1.

Pour en savoir plus

- ARRIETA MC, STIEMSMA LT, AMENYOGBE N *et al.* The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*, 2014;5:427. doi: 10.3389/fimmu.2014.00427. eCollection 2014.
- Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012;486:207-214.
- DiGIULIO DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012;17:2-11.
- SOLT I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: A new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2015;29:165-175.
- BIASUCCI G, BENENATI B, MORELLI L *et al.* Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr*, 2008;138:1796S-1800S.
- JOHNSON CL, VERSALOVIC J. The human microbiome and its potential importance to pediatrics. *Pediatrics*, 2012;129:950-960.
- MORELLI L. Postnatal development of intestinal microflora as influenced by infant nutrition. *J Nutr*, 2008;138:1791S-1795S.
- DOMINGUEZ-BELLO MG, COSTELLO EK, CONTRERAS M *et al.* Delivery mode shapes

the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010;107:11971-11975.

- DAVID LA, MAURICE CF, CARMODY RN *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 2014;505:559-563.
- PEREZ-COBAS AE, GOSALBES MJ, FRIEDRICHS A *et al.* Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut*, 2013;62:1591-1601.
- MADAN JC, SALARI RC, SAXENA D *et al.* Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2012;97:F456-F462.
- COX LM, YAMANISHI S, SOHN J *et al.* Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, 2014;158:705-721.
- HILL C, GUARNER F, REID G *et al.* Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014;11:506-514.
- FLOCH MH, WALKER WA, MADSEN K *et al.* Recommendations for probiotic use-2011 update. *J Clin Gastroenterol*, 2011;45: S168-S171.

- ASHRAF R, SHAH NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2014;54:938-956.
- HSIEH MH. The microbiome and probiotics in childhood. *Semin Reprod Med*, 2014;32:23-27.
- GERMAN JB. The future of yogurt: scientific and regulatory needs. *Am J Clin Nutr*, 2014;99:1271S-1278S.
- CHO I, BLASER MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*, 2012;13:260-270.
- WENG M, WALKER WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*, 2013;4:203-214.
- GOULET O. The Potential for Programming of Health and Disease by the Intestinal Microbiota. *Nutr Rev*, 2015 (in press).
- GRANIEMAIS RA, GOULET O, HOARAU C. Fermentation products: immunological effects on human and animal models. *Pediatr Res*, 2013;74:238-244.

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

Érythème fessier du nourrisson

Oxyplastine 46 % pommade, médicament indiqué en cas d'irritation de la peau, notamment en cas d'érythème fessier du nourrisson, est formulée sans parfum ni huiles essentielles. Sa concentration à 46 % d'oxyde de zinc permet une protection optimale contre l'humidité.

La pommade onctueuse d'Oxyplastine est parfaitement adaptée pour un étalement facile et un séchage sans écailles.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Sinclair Pharma