

## Chapitre II. Microbiote (ou flore normale)

### I. Définition du microbiote

Le microbiote est un terme récent attribué à la flore normale et qui correspond à l'ensemble des micro-organismes peuplant un microbiome. Le microbiote humain comprend les bactéries, virus, champignons (levures), archées et autres micro-organismes, présents sur ou dans le corps humain :

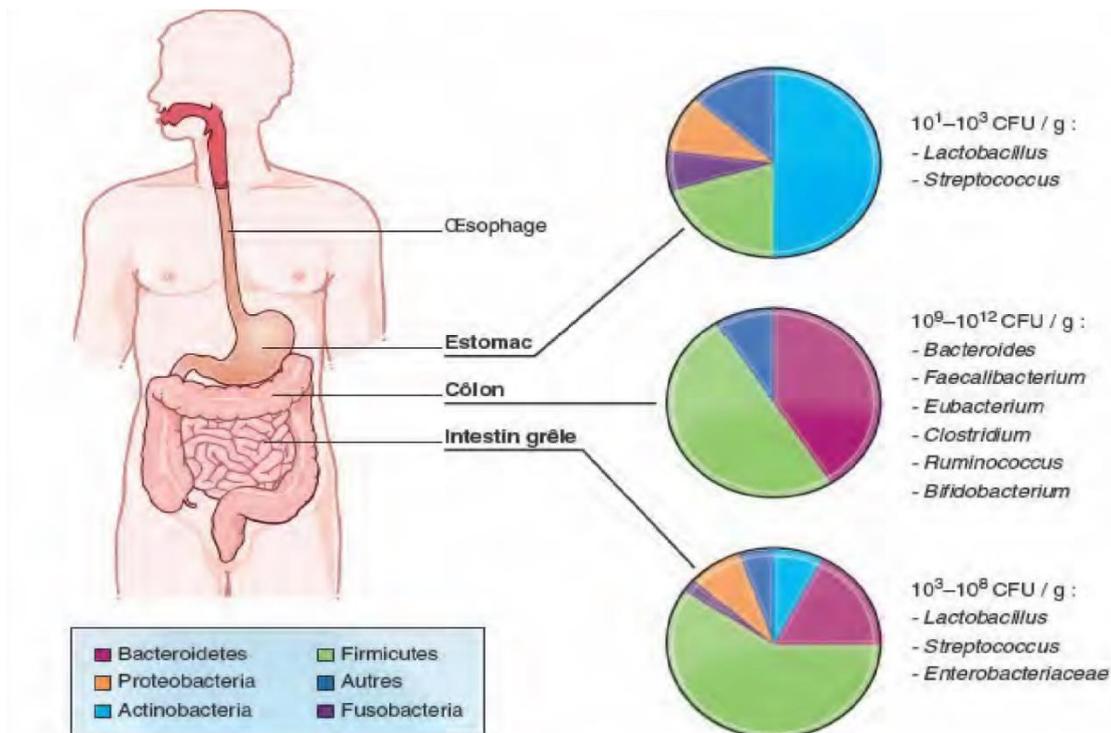
- sur la peau : le microbiote cutané, qui se nourrit de sébum et de cellules mortes. Le microbiote cutané compterait environ un million de bactéries par centimètres carrés de peau: Incluant *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus* et *Propionibacterium acnes* (impliquée dans l'acné) ;
- dans la bouche : le microbiote bucco-dentaire : *Streptococcus salivaris*, *S. mutans*, *Lactobacillus casei*, *Candida albicans*, *Actinomyces* (caries dentaires)
- dans les voies respiratoires : le microbiote pulmonaire (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, ...)
- au niveau des organes génitaux : le microbiote vaginal, avec de nombreux lactobacilles favorisant l'acidité du vagin (*Lactobacillus* produisant de l'acide lactique par fermentation du glycogène. L'acidification de la flore vaginale rend le milieu hostile à de nombreuses bactéries pathogènes )
- dans le tube digestif : le microbiote intestinal.

### II. Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal humain, appelé anciennement flore digestive humaine, est un organe à part entière fort longtemps méconnu. Avec l'arrivée des techniques de biologie moléculaire, et notamment la métagénomique, on en sait plus aujourd'hui sur la composition du microbiote intestinal. Pesant près de 2 kg et abritant 100 fois plus de bactéries que nos propres cellules humaines, avec un potentiel génétique de 250 fois supérieur à celui de l'homme et pas moins de 1000 espèces différentes, cet écosystème microbien constitue un équilibre harmonieux avec les cellules hôtes, et ainsi occupe une place de premier ordre au sein de l'organisme, en participant à de nombreux processus métaboliques

## II.1. Répartition du microbiote intestinal au niveau de tube digestif

La composition du microbiote est éminemment variable d'un individu à l'autre mais même au sein d'un même individu, des variations sont également présentes tout au long du tractus digestif. Ainsi, la densité microbienne varie énormément d'un endroit à l'autre :  $10^4$  UFC dans le jéjunum,  $10^7$  UFC au niveau de l'extrémité distale de l'iléon et près de  $10^{12}$  UFC au niveau du colon. La localisation dans le tube digestif n'est pas le seul facteur influençant la composition et la diversité bactérienne et bien que ce dernier soit relativement stable, des régimes peuvent profondément le modifier ainsi que le pH et le taux en oxygène.



### Schématisation du tractus gastro-intestinales avec la localisation de la flore commensale

## I.2. Evolution du microbiote intestinal

### I.2.1. Mise en place du biotope

Le mode d'accouchement constitue un facteur déterminant dans la colonisation initiale du tube digestif du nouveau-né. L'accouchement par voie basse favorise la colonisation par des germes maternels d'origine vaginale et fécale tels que *Lactobacillus*, *Streptococcus*,

*Prevotella* et *Enterobacter*. Lors d'un accouchement par césarienne, le nombre de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides* colonisant l'intestin est moindre. L'environnement hospitalier est le premier contact avec la peau humaine favorisant la colonisation par les genres *Staphylococcus*, *Propionibacterium* et *Corynebacterium*.

### **I.2.2. Evolution au cours de la vie**

On considère que dès trois ans, l'enfant acquiert un microbiote intestinal stable. Il continuera d'évoluer au cours de la vie sous l'influence de facteurs physiologiques et pathologiques (figure 4). Plusieurs études ont démontré la variabilité du microbiote intestinal au fil du temps, notamment durant les périodes de changements hormonaux importants. Pendant la puberté, l'évolution du microbiote semble dépendante du taux d'androgènes, car en effet, la castration des mâles montre une stabilité de la flore intestinale semblable à celle des femelles. Au cours de la grossesse, principalement au troisième trimestre, on peut observer une diminution de la proportion de Firmicutes et une augmentation de bactéries issues de phyla minoritaires, *Actinobacteriae* et *Proteobacteriae*. A la ménopause, l'influence œstrogénique implique une modulation des proportions des *Clostridia* et des *Ruminococcaceae*.

Chez la personne âgée, de nombreux facteurs modulent la flore intestinale : les changements physiologiques liés à l'âge, la polymédication avec l'utilisation d'antibiotiques, les hospitalisations... ect. Dès 65 ans, le rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* diminue, avec une augmentation de *Bacteroides* et une diminution de bifidobactéries dans les fèces.

## **I.3. Facteurs influençant sur le microbiote intestinal**

### **I.3.1. Mode d'alimentation**

La complexité de la composition du lait maternel favorise l'implantation des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Les bactéries comme *Clostridium* et *Bacteroides*, quant à elles, s'installent plus tardivement. Chez un enfant nourri au lait infantile, la flore sera plus diversifiée, incluant des *Bacteroides*, des clostridies et des entérobactéries.

L'alimentation est centrale dans la pathogénèse des troubles métaboliques. Les auteurs Singh et al. (2017) se sont intéressés aux régimes particuliers et leurs effets sur le microbiote. Le régime occidental, caractérisé par une richesse en graisses, en protéine animale et une pauvreté en fibres, a été associé à une diminution des *Bifidobacterium*, une diminution des *Lactobacillus*, des *Eubacteria*, une augmentation des *Bacteroides* et des *Enterobacteria*. Globalement, ce régime est associé à une dysbiose intestinale, à un état inflammatoire

permanent de la muqueuse, qui peut conduire à diverses maladies métaboliques et inflammatoires chroniques. Le régime méditerranéen semble être le plus équilibré et le plus sain pour le fonctionnement et la stabilité du microbiote intestinal.

**Tableau I: Régimes alimentaires et impacts sur la composition du microbiote intestinal (Singh et al., 2017).**

Diet	Food constituents	Total bacteria	<i>Bifidobacteria</i>	<i>Lactobacilli</i>	<i>Prevotella</i>	<i>Eubacteria</i>	<i>Roseburia</i>	<i>Bacteroides</i>	<i>Enterobacteria</i>
Western	High animal fat/protein	↓	↓	↓		↓		↑	↑
Mediterranean	High fiber/antioxidants/UFA low red meat	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
Gluten-free	No gluten	↓	↓	↓	↓	↓	↓		↑

### I.3.2. Antibiothérapie

L'utilisation d'antibiotiques au début de la vie peut perturber les effets prioritaires des premiers colonisateurs et retarder la maturation normale du microbiote intestinal. Cette dysbiose peut affecter le phénotype et les maladies du métabolisme tout au long de la vie (Chunlong et Weiyun, 2019). Les antibiotiques à large spectre éliminent une bonne partie de la flore et permettent à des germes opportunistes comme *Clostridium difficile* de se multiplier et de causer la colite pseudomembraneuse.

Les communautés bactériennes s'adaptent face au stress provoqué par les antibiotiques, elles sont capables d'évoluer de manière dynamique afin de survivre à l'agression. Grâce à leur capacité d'adaptation, elles modifient leur génome au contact des antibiotiques. Elles génèrent ainsi des résistomes qu'elles conservent au sein de leur génome à l'issue de l'antibiothérapie. Ces populations peuvent par la suite transférer leur potentiel de résistance à d'autres microorganismes potentiellement pathogènes du biotope grâce aux différents mécanismes d'acquisition de gènes de résistance.

### I.4. Implication du microbiote dans la physiologie de l'hôte

Le microbiote intestinal joue un rôle dans le développement et le maintien structural et fonctionnel de l'épithélium intestinal. Il participe également à la maturation et au maintien du système immunitaire, à la régulation de fonctions métaboliques de l'hôte, au métabolisme du bol alimentaire, ainsi qu'à la biosynthèse de vitamines. Il joue aussi un rôle dans le développement et le fonctionnement du système nerveux central. Toutefois, l'altération de cet

équilibre, provoquée par une antibiothérapie, un changement de régime alimentaire, le stress ou encore une pathologie de la sphère gastro-intestinale conduit à ce qu'on appelle une dysbiose. Ce phénomène est impliqué dans de nombreuses maladies inflammatoires, métaboliques ou neurologiques (obésité, autisme, Alzheimer, parkinson...)

#### ❖ **Effet barrière et système immunitaire**

Il existe dans la lumière intestinale une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre pathogènes et bactéries commensales. Par ailleurs, le microbiote produit des bactériocines et aussi de l'acide lactique qui joue le rôle d'inhibiteur, il est également capable de stimuler la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Il induit aussi la production des IgA sécrétoires et favorise le bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales, ce qui diminue l'invasion par des bactéries pathogènes.

Outre ses propriétés de barrière, le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans le développement et la maturation du système immunitaire. La découverte de cette fonction essentielle vient de l'observation des différences entre souris axéniques (élevés en milieu stériles et donc dépourvus de microbiote) et souris conventionnelles (élevées en animalerie classique). Les souris axéniques présentaient de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, déficit en certaines populations lymphocytaires T, diminution de la sécrétion intestinale d'IgA, de la concentration d'immunoglobulines sériques et de la production de cytokines. Par ailleurs, quelques semaines après l'inoculation du microbiote de souris conventionnelles à ces souris axéniques, l'ensemble de ces anomalies disparaissaient. L'homéostasie intestinale est notamment sous la dépendance d'un équilibre entre les lymphocytes T effecteurs (Th17 principalement) et les lymphocytes T régulateurs (Treg). Il a récemment été montré que certaines bactéries stimulent particulièrement les populations Th17 intestinales, alors que d'autres stimulent les Treg par l'intermédiaire des acides gras à chaînes courtes qu'elles produisent.

#### ❖ **Fonctions métaboliques**

- **Métabolisme des glucides**

Les glucides disponibles au niveau du côlon sont principalement les polysides issus des céréales et des fibres alimentaires. La dégradation anaérobie met à contribution plusieurs groupes bactériens fibrolytiques appartenant aux deux phyla majeurs, les

Bacteroidetes et les Firmicutes, et les espèces concernées appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Roseburia*, *Rumiconoccus* et *Eubacterium*. Le métabolisme des polysides aboutit à la production de métabolites fermentaires, que sont les acides gras à chaîne courte (Short Chain Fatty Acid, SCFA), les gaz, et des micronutriments (polyphénols, vitamines) aux propriétés anti-oxydantes et/ou anti-inflammatoires.

- **Métabolisme des protéines**

Les protéines qui arrivent au côlon sont soit d'origine exogène (issues du bol alimentaire), soit d'origine endogène (enzymes, mucines...). La biodégradation des protéines est nécessaire à la récupération de l'azote et du carbone qui les composent. Les espèces bactériennes possédant une activité protéolytique sont les *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*.

- **Métabolisme des lipides**

Peu de lipides arrivent au côlon, la grande majorité est absorbée dans l'intestin grêle. Bon nombre sont les espèces possédant une lipase qui leur permettent d'hydrolyser les triglycérides à chaîne longue. Ainsi, un régime riche en graisses module la composition bactérienne en faisant varier le ratio Bacteroidetes/Firmicutes. De plus, le microbiote intestinal est capable de métaboliser le cholestérol et les acides biliaires.

- **Métabolisme des gaz**

Lors de la fermentation bactérienne, de l'hydrogène est produit en grande quantité dans le côlon. Son excrétion se fait soit par voie pulmonaire, soit par émission de gaz rectaux. Mais la majorité de l'hydrogène est transformé par des bactéries coliques hydrogénotrophes. Les Archaea méthanogènes peuvent produire du méthane, mais d'autres voies existent aussi : la sulfato-réduction utilisée par des bactéries sulfato-réductrices (dont desulfobrio) forme des sulfures potentiellement délétères pour la muqueuse colique, et l'acétogénèse réductrice permet de synthétiser de l'acétate à partir d'hydrogène et de CO<sub>2</sub>

- **Synthèse de vitamines**

Les bactéries du microbiote intestinal synthétisent une variété de vitamines essentielles comme la vitamine K, facteur de la coagulation sanguine, ainsi que les vitamines B1, B8, B9 (thiamine, biotine, acide folique) et B12 (cobalamine) jouant un rôle important au sein de nos cellules.

- **Production de neurotransmetteurs**

Les bactéries du microbiote intestinal synthétisent également des neurotransmetteurs tout comme nos cellules épithéliales, telles que la sérotonine qui est produite à 95% dans notre intestin, mais aussi du GABA, de la dopamine, de la noradrénaline, du glutamate et de l'acétylcholine

**Tableau II: Les neuromédiateurs produits par les micro-organismes (Fond, et al., 2015; Jaglin., 2013 ; Mazzoli et Pessione., 2016).**

Neurotransmetteur	Genre microbien producteur	Effets physiologiques
<b>GABA</b>	<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	Anxiolytique Myorelaxant
<b>Noradrénaline</b>	<i>Escherichia, Bacillus, Saccharomyces</i>	Multiples
<b>Sérotonine/Tryptamine</b>	<i>Candida, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus</i>	Régulation de la voie vagale Péristaltisme
<b>Dopamine</b>	<i>Bacillus, Serratia</i>	Multiples
<b>Acétylcholine</b>	<i>Lactobacillus</i>	Multiples
<b>Glutamate</b>	<i>Corynebacterium glutamycum, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paracasei, lactococcus lactis</i>	Multiples
<b>Histamine</b>	<i>Lactobacillus, Enterococcus</i>	Hypotension, allergies
<b>Mélatonine</b>	<i>Bifidobacterium</i>	Relaxation des muscles lisses

## I. 7. La dysbiose

La dysbiose peut être définie comme une rupture défavorable de l'équilibre du microbiote intestinal. L'équilibre de l'écosystème microbien est atteint lorsqu'il existe une relation mutualiste entre les membres de la flore intestinale, les produits métaboliques et le système immunitaire de l'hôte. On s'accorde à dire qu'en cas de dysbiose intestinale, la diversité microbienne globale diminue ainsi que la richesse génique ou métagénomique. Parallèlement, on peut alors assister à une prolifération d'espèces pathogènes. En outre, plusieurs pathologies non infectieuses peuvent être associées à une dysbiose du microbiote intestinal. Ceci est résumé dans le tableau III.

Des facteurs de risque de dysbiose ont été décrits : malnutrition, vieillissement, diabète/syndrome métabolique, stress, antibiothérapie ou prise d'autres thérapeutiques médicamenteuses (Inhibiteurs de la pompe à protons, laxatifs, ralentisseurs de transit par

exemple...), régime restrictif et carence en enzymes digestives plus ou moins associée à une intolérance alimentaire (intolérance au lait ou à la viande par exemple)

**Tableau III: Pathologies associées à des dysbioses du microbiote intestinal (Cherbuy, 2013).**

<b>Pathologies</b>	<b>Observations les plus pertinentes et corrélations potentielles</b>
Maladie de Crohn	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>F. prausnitzii</i>
Rectocolite hémorragique	Diminution de la diversité du microbiote Réduction de <i>A. muciniphila</i>
Syndrome de l'intestin irritable	Augmentation de <i>Dorea</i> et de <i>Ruminococcus</i>
Infection à <i>Clostridium difficile</i>	Forte diminution de la diversité du microbiote Présence de <i>C. difficile</i>
Cancer colorectal	Variation des <i>Bacteroides</i> Augmentation des Fusobacteria
Allergie / Atopie	Diversité altérée Signatures microbiennes spécifiques
Maladie cœliaque	Composition altérée particulièrement dans l'intestin grêle
Diabète de type 1	Signature microbienne particulière
Diabète de type 2	Signature microbienne particulière
Obésité	Rapport <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> spécifique