

Le microbiote intestinal et sa modulation

Olivier Goulet

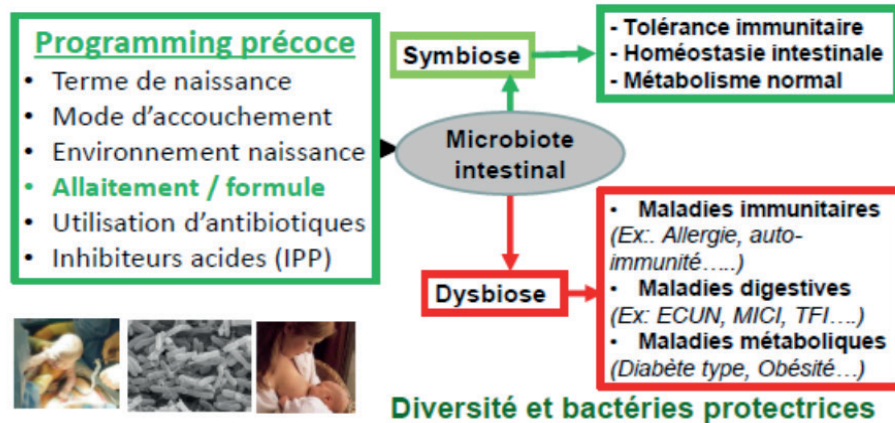
Service de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques
Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Sorbonne-Paris-Cité Paris Descartes
olivier.goulet@nck.aphp.fr

Le microbiote intestinal, autrefois appelé « flore intestinale » est un monde vivant de cent mille milliards de bactéries soit 10 fois plus de microorganismes 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 1000 milliards de bactéries. Sémantiquement le terme microbiote évoque davantage des microorganismes vivants (bios) qu'un monde végétal que suggère le mot « flore ». Nous vivons en **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. 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 suscite des espoirs thérapeutiques. Les pédiatres doivent intégrer l'importance du microbiote intestinal et percevoir combien il est important de le préserver. :

- **Il est constitué de 100 000 milliards de microorganismes** contient plus de 2000 espèces identifiées.
- **Le Microbiome est l'ensemble des gènes de l'écosystème microbien intestinal** qui comprend des bactéries, des bacteriophages, 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 neuro-musculaire entérique. Il participe donc au développement et à la maturation des systèmes de défense non spécifiques de l'axe intestinal.
- **Il 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 3 grands 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 : les microbiotes maternels (intestinal, vaginal et cutané), le mode d'accouchement, l'environnement du lieu de naissance, l'administration de médicaments (antibiotiques, anti-acide...) et le type d'alimentation. (figure 1)

Colonisation bactérienne néonatale "Programming for life" ...?



Goulet O. Nutr Rev 2015

- **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, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et 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 prauznitzii pour ses propriétés anti-inflammatoires dans la maladie de Crohn et Akermansia muciniphila pour son rôle dans la protection du 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. A l'avenir, elle pourrait avoir une place dans le traitement des MICI et sans doute, bien

d'autres affections

- **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 microorganisme 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 comme 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 : Human milk oligosaccharides (HMO).
- **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 qui, comme le suggèrent des travaux expérimentaux, ont des effets voisins de ceux des oligosaccharides de type prébiotique.
- **Des études cliniques, essais randomisés ou même des meta-analyses** ont montré un effet de certains probiotiques dans la prévention et le traitement des diarrhées aiguës (Saccharomyces boulardii, Lactobacillus rhamnosus GG), des diarrhées post-antibiotiques (Saccharomyces boulardii). Il est démontré une efficacité clinique de la modulation du microbiote intestinal dans certaines situations spécifiques : 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 suggère un « programming » microbiologique comme il est devenu classique de parler de programming métabolique. (figure)

References

1. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015;73 Suppl 1:32-40.
2. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012; 486 (7402): 207-214.
3. 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(26):11971-11975.
4. Schwartz S, Friedberg I, Ivanov IV, et al. A metagenomic study of diet-dependent interaction between gut microbiota and host in infants reveals differences in immune response. *Genome Biol.* 2012;13(4):r32. doi: 10.1186/gb-2012-13-4-r32
5. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494. doi: 10.3389/fmicb.2014.00494. eCollection 2014.
6. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486:222-7.
7. Faa G, Gerosa C, Fanni D, et al. Factors influencing the development of a personal tailored microbiota in the neonate, with particular emphasis on antibiotic therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26 Suppl 2:35-43.
8. Ferrer M, Martins dos Santos VA, Ott SJ, Moya A. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut Microbes.* 2014; 5: 64-70.
9. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. *Digestion.* 2018; 97: n195-204;
10. Kashyap PC, Marcobal A, Ursell LK, et al. Complex interactions among diet, gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice. *Gastroenterology.* 2013;144(5):967-977.
11. Chung H, Pamp SJ, Hill JA, et al. Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell.* 2012;149(7):1578-1593.
12. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.* 2009;139(9):1619-1625.
13. Schumann A, Nutten S, Donnicola D, et al. Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome. *Physiol Genomics.* 2005;23(2):235-245.
14. Hildebrand H, Malmborg P, Askling J, Ekblom A, Montgomery SM. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(8):961-966.
15. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics Associated With Increased Risk of New-Onset Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1728-38.
16. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol* 2018; 11: 1-10.
17. Schreck Bird A, Gregory PJ, et al. Probiotics for the Treatment of Infantile Colic: A Systematic Review. *J Pharm Pract* 2017; 30: 366-374.
18. Liu HN, Wu H, Chen YZ, et al.. Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 331-337.
19. Hojsak I, Fabiano V, Pop TL, Goulet O, et al. Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups. *Acta Paediatr.* 2018;107: 927-37.
20. Goulet o, Kolack s, Lucian-Pop T et al. What general paediatricians should know about intestinal microbiota. *Acta Paediatrica* 2019 (in press)
21. Prodeus A, Niborski V, Schrezenmeir J, et al. Fermented Milk Consumption and Common Infections in Children Attending Day-Care Centers: A Randomized Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 534-43
22. 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 Aug;11(8):506-14.
23. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:491-502.
24. Markowiak P, Slizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* 2017; 9:1021
25. Granier A, Goulet O, Hoarau C. Fermentation products: immunological effects on human and animal models. *Pediatr Res* 2013; 74:238-244.