

Le microbiote humain

Pr. N. BENAMROUCHE

Cours de 3^{ème} année de
Médecine

2024-2025

Introduction

In utero, le fœtus vivant dans un environnement stérile est en état axénique physiologique. La colonisation microbienne commence immédiatement après la naissance.

Le nouveau-né est alors envahi par une flore microbienne dérivant essentiellement de celle de sa mère et de l'environnement immédiat. Dès les premières heures de vie, une flore bactérienne dite "normale", physiologique ou saprophyte s'installe.

L'installation de cette flore est régulée par des mécanismes permettant la colonisation des surfaces épithéliales par certains micro-organismes, aboutissant ainsi dès les premiers jours de vie à un équilibre écologique.

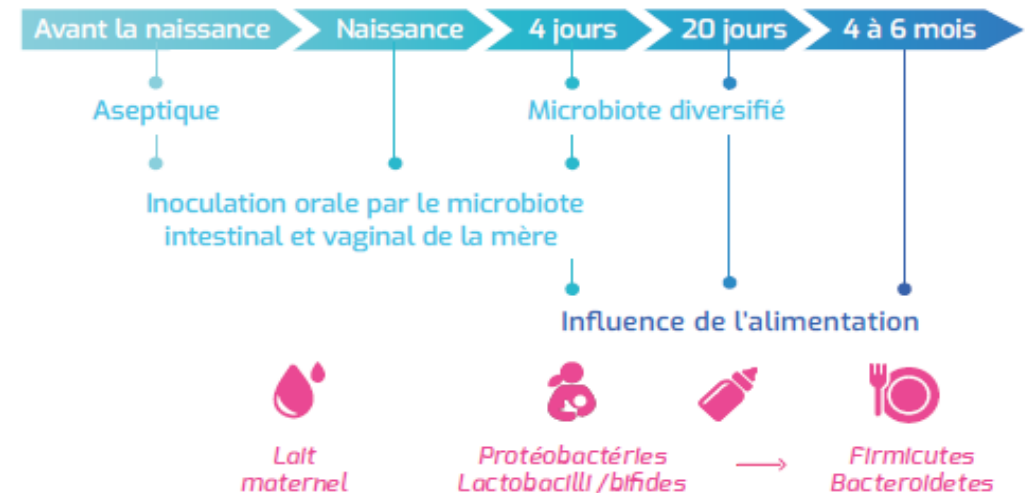


A la naissance, le nouveau-né est stérile. Il acquiert, en quelques heures, une flore microbienne constituée surtout par les bactéries transmises lors de l'accouchement, puis par celles provenant de son alimentation.

Cette flore bactérienne joue un rôle important dans l'équilibre physiologique.

Elle est quantitativement très importante mais varie qualitativement en fonction de l'état physiologique de l'hôte et de son environnement.

• Développement du microbiote intestinal après la naissance



Définitions

De nombreuses bactéries sont normalement présentes sur la peau et les muqueuses des sujets sains. Elles constituent les flores commensales résidentes ou « flore bactérienne normale » ou microbiote.

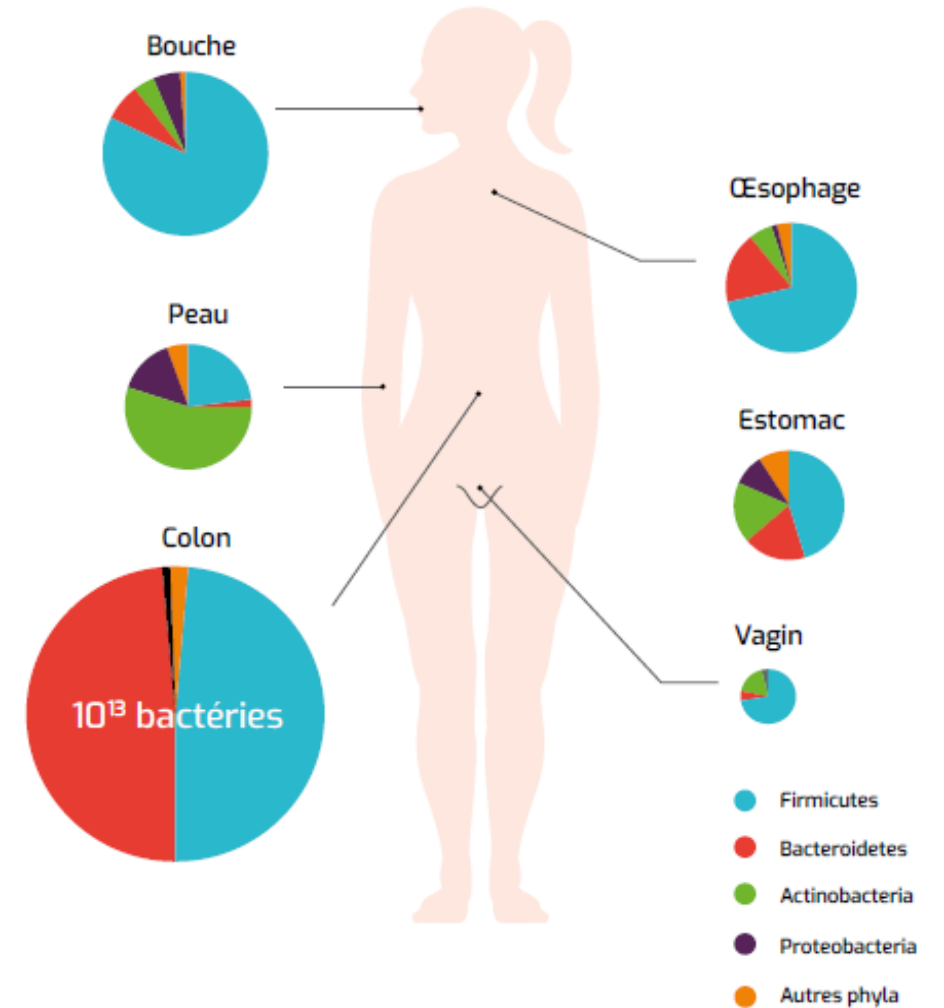
Les bactéries d'intérêt médical trouvent des conditions favorables à leur croissance à la surface ou à l'intérieur d'un organisme vivant.

En fonction des diverses relations biologiques qui peuvent s'établir entre ces bactéries et leur hôte, on distingue divers groupes de micro-organismes :

Micro-organismes symbiotiques

La symbiose est un mode de relation dans lequel la bactérie et l'hôte profitent tous deux de leur association.

Ex : les bactéries qui vivent dans le tube digestif (ex : *Escherichia coli*) interviennent dans la protection contre l'infection dans le tube digestif et dans les synthèses vitaminiques.



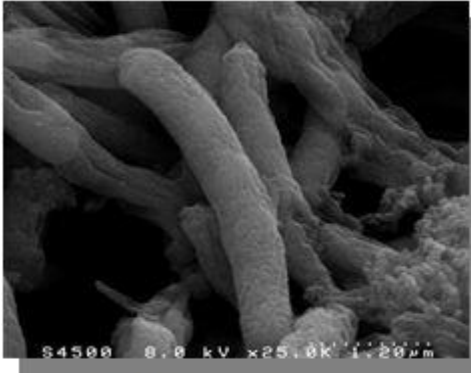
Micro-organismes commensaux

Ce sont des micro-organismes vivant à la surface ou dans les cavités naturelles de l'hôte sans nuire à celui-ci.

Ces bactéries peuvent devenir pathogènes (pathogènes occasionnels ou opportunistes).

Il existe des commensaux de la peau et des commensaux des muqueuses.

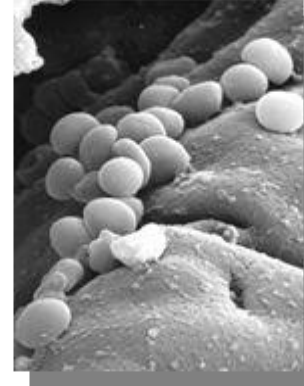
Exemples de micro-organismes vivant dans l'intestin



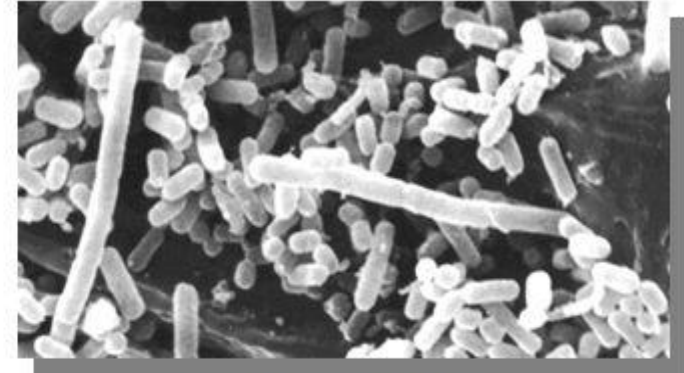
Faecalibacterium prausnitzii



Escherichia coli



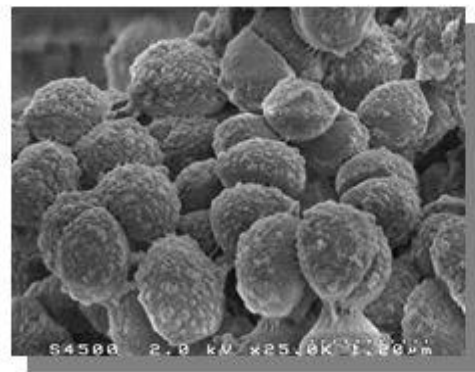
Saccharomyces boulardii
(levure médicale)



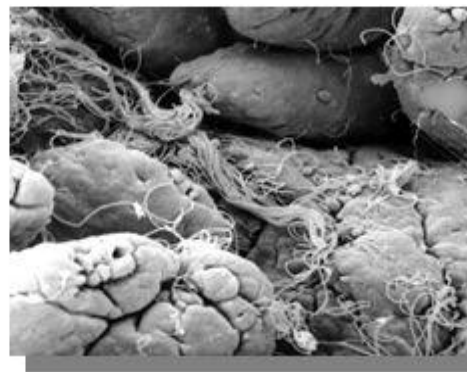
Lactobacilles dans l'estomac



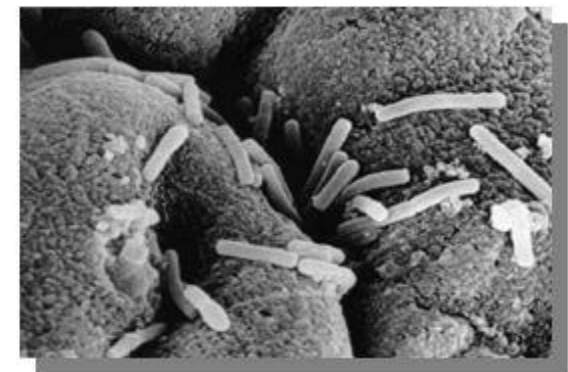
Bacteroides dorei



Ruminococcus spp



Bactéries ancrées
dans une Plaque de Peyer,
Intestin souris



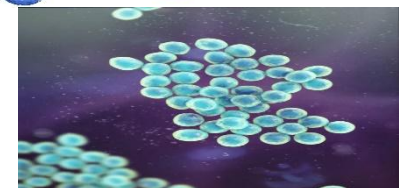
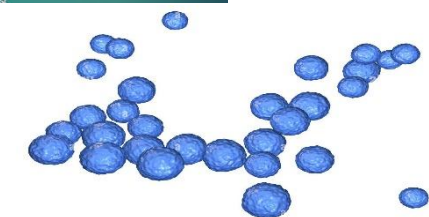
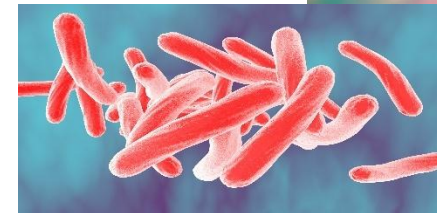
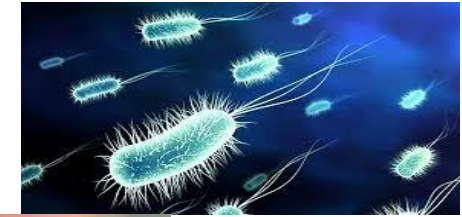
Clostridium difficile en caecum souris

Micro-organismes pathogènes

Ce sont des bactéries capables de provoquer une maladie chez un sujet dont les mécanismes de défense sont normaux. On distingue deux types de bactéries pathogènes :

Bactéries pathogènes spécifiques : bactéries qui entraînent une maladie cliniquement définie et physiopathologiquement spécifique. Ex : ***Salmonella Typhi*** et fièvre typhoïde, ***Treponema pallidum*** et syphilis, ***Mycobacterium tuberculosis*** et tuberculose.

Bactéries pathogènes opportunistes : certaines bactéries peuvent devenir pathogènes lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies (diabète, immunodépression, cancer, SIDA, antibiothérapie à large spectre ou prolongée, âges extrêmes de la vie, etc.), mais ne donnent habituellement pas de maladie chez le sujet sain. Ces bactéries sont souvent des bactéries commensales (***Entérocoque***, ***Staphylococcus epidermidis***), parfois des bactéries saprophytes de l'environnement (***Pseudomonas***).



Mécanismes d'implantation des micro-organismes sur la peau et les muqueuses

Il existe un certain nombre d'obstacles à l'implantation des germes à la surface des tissus en contact avec l'extérieur.

Tout d'abord, la peau et les muqueuses sécrètent des substances chimiques variées qui inhibent ou détruisent les bactéries : acides gras du sébum de l'épiderme, lysozyme, bile, acide chlorhydrique (HCl), IgA sécrétoires etc.

Les micro-organismes qui atteignent les cellules épithéliales sont de plus drainés en permanence par la desquamation de ces cellules, mais aussi par les mouvements péristaltiques du tube digestif ou les réflexes des voies respiratoires (toux, éternuements).

De même, le mucus où les bactéries sont engluées est éliminé par l'action des cils vibratiles des cellules de l'épithélium respiratoire.

Malgré les mécanismes qui, ainsi, s'opposent à l'implantation des bactéries, certaines souches bactériennes sont capables de coloniser la surface des tissus et de persister indéfiniment.

Cela est rendu possible par le phénomène de l'adhésion des bactéries aux cellules épithéliales.

Adhésion des bactéries aux cellules épithéliales

Certaines bactéries s'accrochent de façon spécifique aux cellules épithéliales grâce à des projections filamenteuses péri-bacillaires appelées pili ou fimbriae.

Ces pili, par l'intermédiaire d'adhésines, s'attachent à des récepteurs glyco-protéiques de la membrane des cellules épithéliales.

Cela explique que de nombreuses souches bactériennes s'implantent uniquement chez certaines espèces animales et sont incapables de coloniser d'autres espèces.

Il existe ainsi des espèces de *E. coli* pathogènes uniquement chez l'homme (*E. coli* CFA +), d'autres pour le porc (*E. coli* K88).

D'autres mécanismes d'attachement non spécifique aux cellules épithéliales sont possibles : certaines bactéries sécrètent des polymères de sucre ou glycocalix qui leur permettent de coller aux cellules, d'autres peuvent à leur tour s'engluer dans le ciment ainsi synthétisé par les bactéries.

Persistance des bactéries implantées

Après cette phase initiale d'attachement, les bactéries peuvent utiliser les nutriments et les macromolécules qui tendent à se concentrer à la surface des cellules épithéliales.

Elles se multiplient ainsi dans le micro-environnement des cellules épithéliales dans la mesure où les conditions locales de compétition avec les autres bactéries le leur permettent.

Les bactéries persistent souvent très longtemps à la surface des muqueuses et de la peau sauf si des facteurs physiologiques ou pathologiques viennent favoriser l'implantation d'autres micro-organismes mieux adaptés aux nouvelles conditions.

Facteurs influençant la flore endogène

❖ L'alimentation

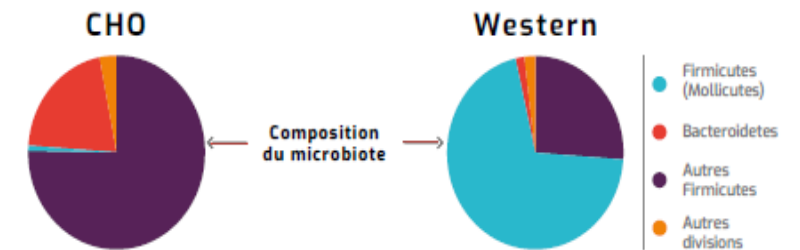
- C'est l'un des facteurs les plus importants.
- Elle assure un apport constant de bactéries, éventuellement pathogènes.
- Le régime alimentaire lui-même peut faire varier considérablement la flore du tube digestif, en particulier en fonction de l'apport en sucres et en protéines.
- Ex : un régime carencé en sucres entraîne une diminution du nombre de **streptocoques** commensaux implantés dans la sphère buccale et prévient l'apparition de la plaque dentaire (film bactérien adhérent à l'émail dentaire).



• Modification de la composition du microbiote en réponse à un changement de régime alimentaire chez la souris

RÉGIME TRADITIONNEL
RICHE EN FIBRES

RÉGIME RICHE
EN SUCRE ET GRAS



Facteurs influençant la flore endogène

❖ Facteurs physiologiques

- Le cycle menstruel ou la grossesse entraîne des modifications importantes de la flore vaginale.
- L'apparition des dents modifie la flore buccale en permettant à certaines bactéries de s'attacher au support solide de l'émail dentaire.

Facteurs influençant la flore endogène

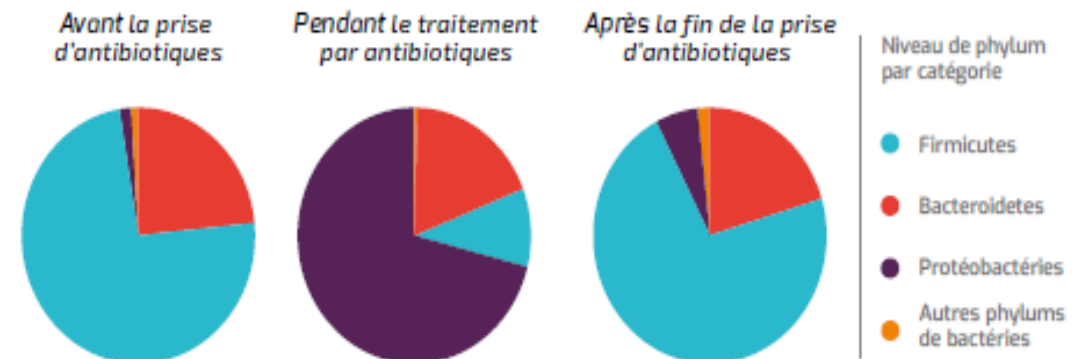
❖ Facteurs pathologiques

- En cas de diabète, alcoolisme, et certaines maladies chroniques (mucoviscidose).
- Certaines infections virales, par les désordres qu'elles entraînent sur la membrane cellulaire, favorisent l'implantation de bactéries pathogènes (Ex : grippe et infection à *Haemophilus influenzae*).

❖ L'antibiothérapie

- Elle entraîne une destruction de la flore commensale et favorise l'implantation de bactéries multi-résistantes responsables d'infections nosocomiales très sévères (*P. aeruginosa*, KES, *Staphylococcus aureus*).

• Modification du microbiote en réponse à la prise d'antibiotiques oraux chez l'homme



Composition de la flore bactérienne

La flore cutanée

- Les germes établis sur la peau vivent sur les couches les plus superficielles de l'épiderme et sur la partie supérieure des follicules pileux et des conduits des glandes sébacées.
- Cette flore cutanée est variable en qualité et en quantité (10^2 à 10^6 / cm^2) selon la topographie.
 - La flore résidente est formée de germes Gram+ potentiellement peu pathogènes
 - **Staphylocoques à coagulase négative**
 - **Corynébactéries**
 - La flore transitoire est plus polymorphe et peut comporter des germes potentiellement pathogènes, provenant du tube digestif ou du rhinopharynx :
 - **Entérobactéries**
 - ***Staphylococcus aureus***
- Les mains portent souvent une flore transitoire abondante (rôle dans la transmission croisée).

Composition de la flore bactérienne

La composition de la flore normale est influencée par plusieurs facteurs : facteurs génétiques, l'âge, le sexe et le régime alimentaire.

Les bactéries commensales peuvent être réparties en 4 flores principales: cutanée, digestive, respiratoire et celle des voies urogénitales.

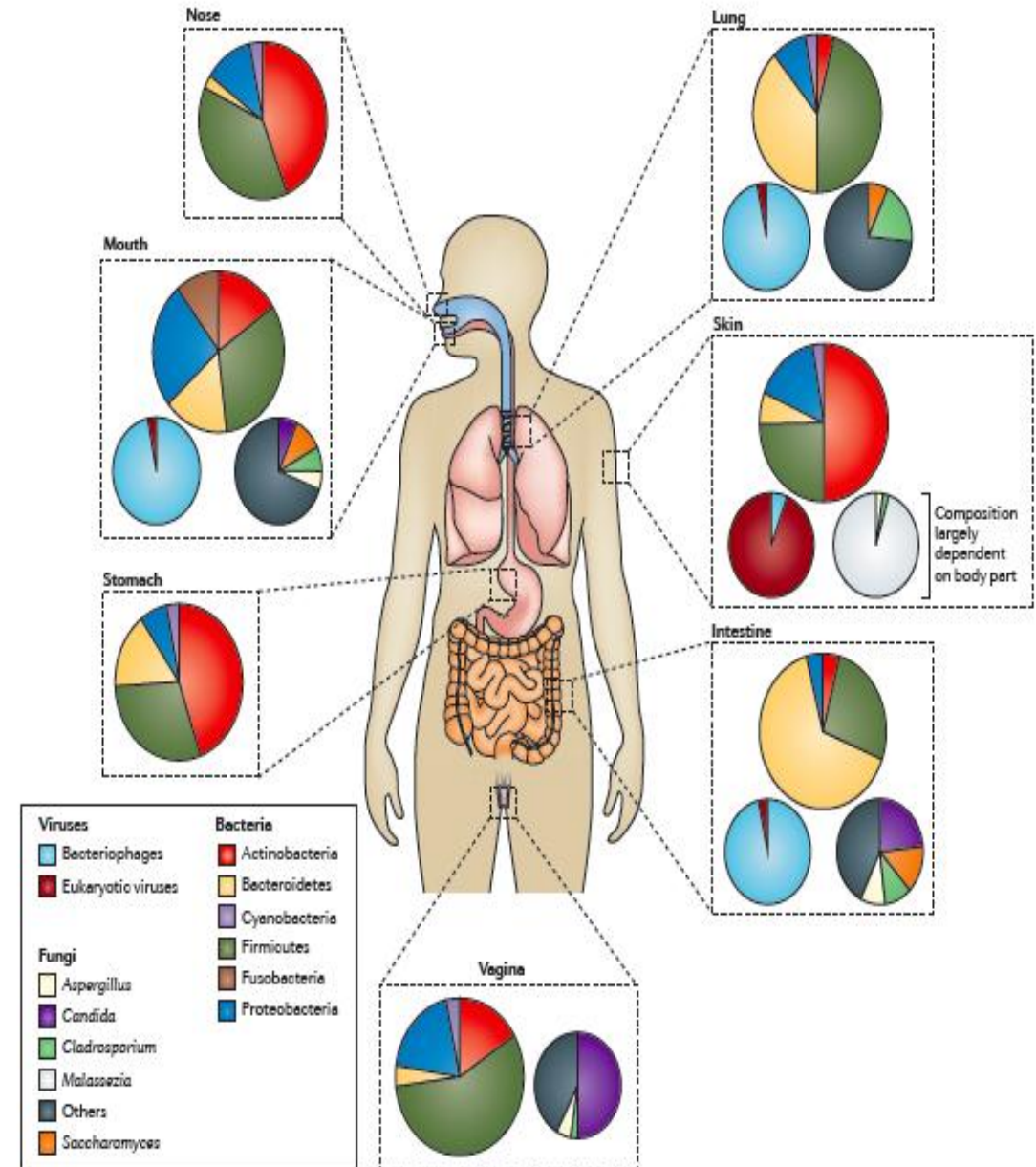
La flore digestive

Flora buccale

❑ Il existe schématiquement deux écosystèmes dans la bouche : la flore de la muqueuse buccale et celle de la plaque dentaire.

❑ Muqueuse buccale : cette flore est essentiellement constituée de certaines espèces de streptocoques qui adhèrent aux cellules de l'épithélium jugal et lingual (*Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus milleri*,...). D'autres espèces anaérobies leur sont associées.

❑ La salive est le reflet de cette flore de la muqueuse buccale, contient un nombre élevé de bactéries (10^5 à 10^6 bactéries/ml) avec une nette prédominance de *S. salivarius*.



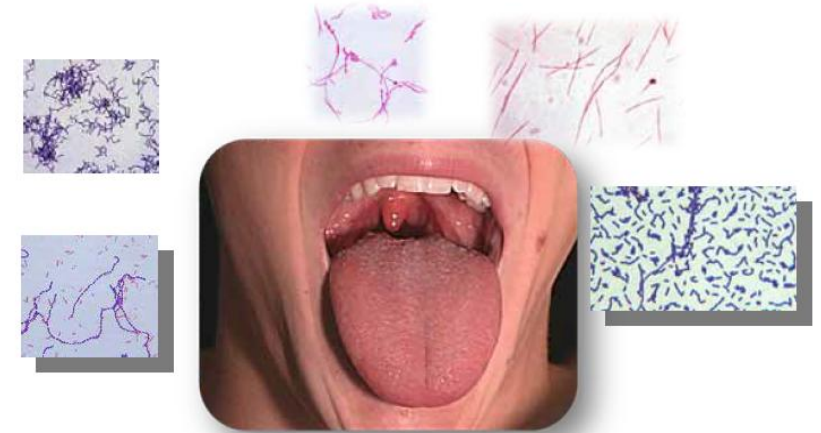
- ❑ Plaque dentaire : il s'agit d'un film bactérien adhérent à l'émail des dents.

Au microscope électronique, elle apparaît constituée de très nombreuses bactéries insérées dans une matrice organique composée de glycoprotéines provenant de la salive et de polymères bactériens localement sécrétés. Cette plaque se constitue en quelques heures et peut se calcifier donnant le tartre ou se compliquer de carie dentaire ou de parodontite.

Les bactéries retrouvées sont le streptocoque avec un rôle particulier de ***Streptococcus mutans*** et des **bactéries anaérobies** dans la genèse des caries dentaires.

- ❑ Sillon gingival : cette flore est très abondante ($10^{11}/g$) surtout constituée de **germes anaérobies stricts** (80%)

500-700 espèces bactériennes



**En 2 heures :
6 billions de bactéries renouvelées**

▮ La flore gastrique

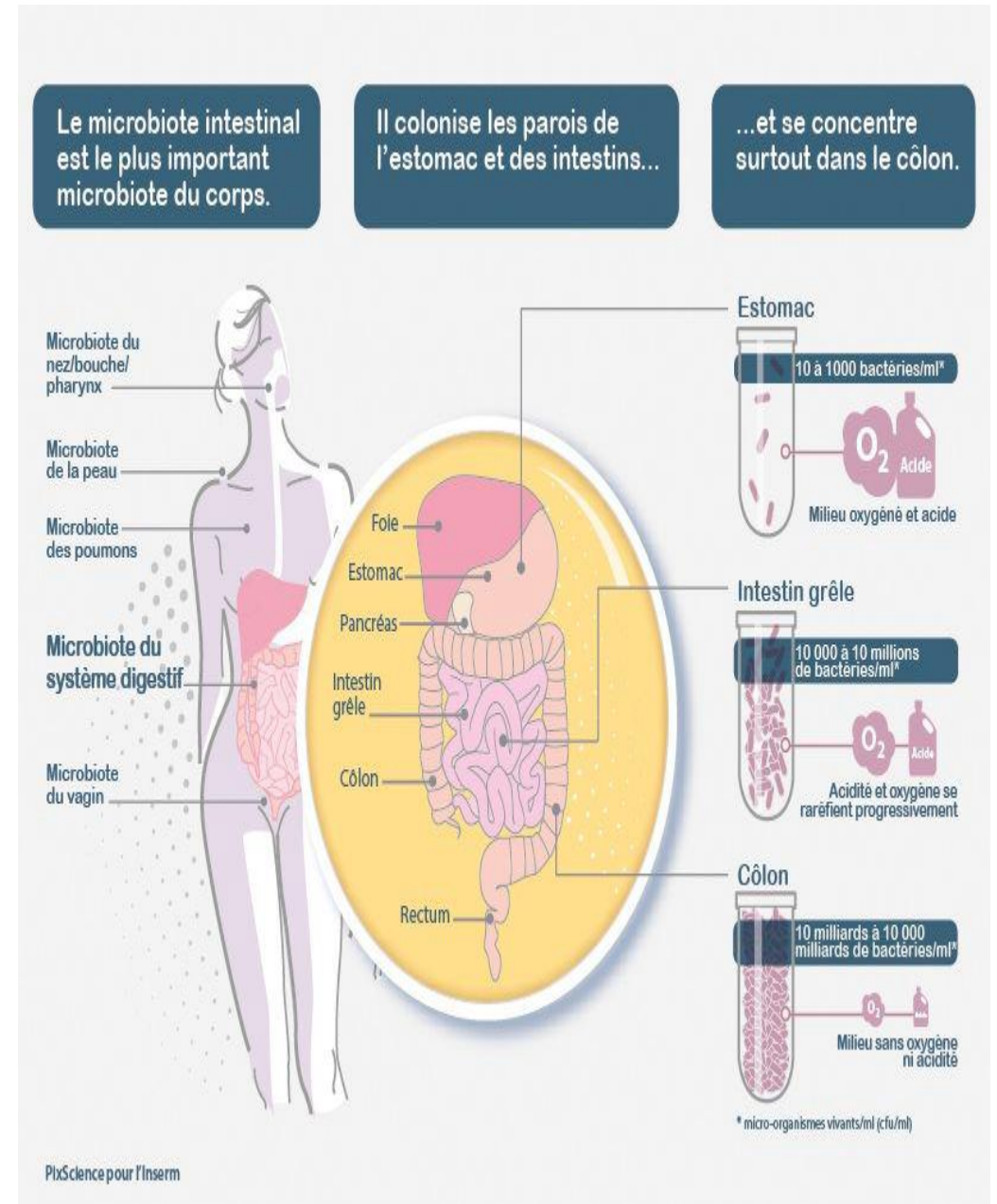
En dehors des germes de transit apportés par les aliments, il n'y a pas de bactéries dans l'estomac (pH acide).

▮ La flore de l'intestin grêle

Il possède une flore pauvre en raison du péristaltisme et de l'abondance des sécrétions. Les germes présents sont essentiellement des **streptocoques**, **staphylocoques** et **lactobacilles**.

▮ La flore colique

Elle est extrêmement variée et abondante. Elle renferme 10^{11} à 10^{13} bactéries/g avec une nette prédominance des anaérobies stricts (99,9 %), surtout **Bacteroides**, **Bifidobacterium** et **Clostridium**.



10¹³ bactéries

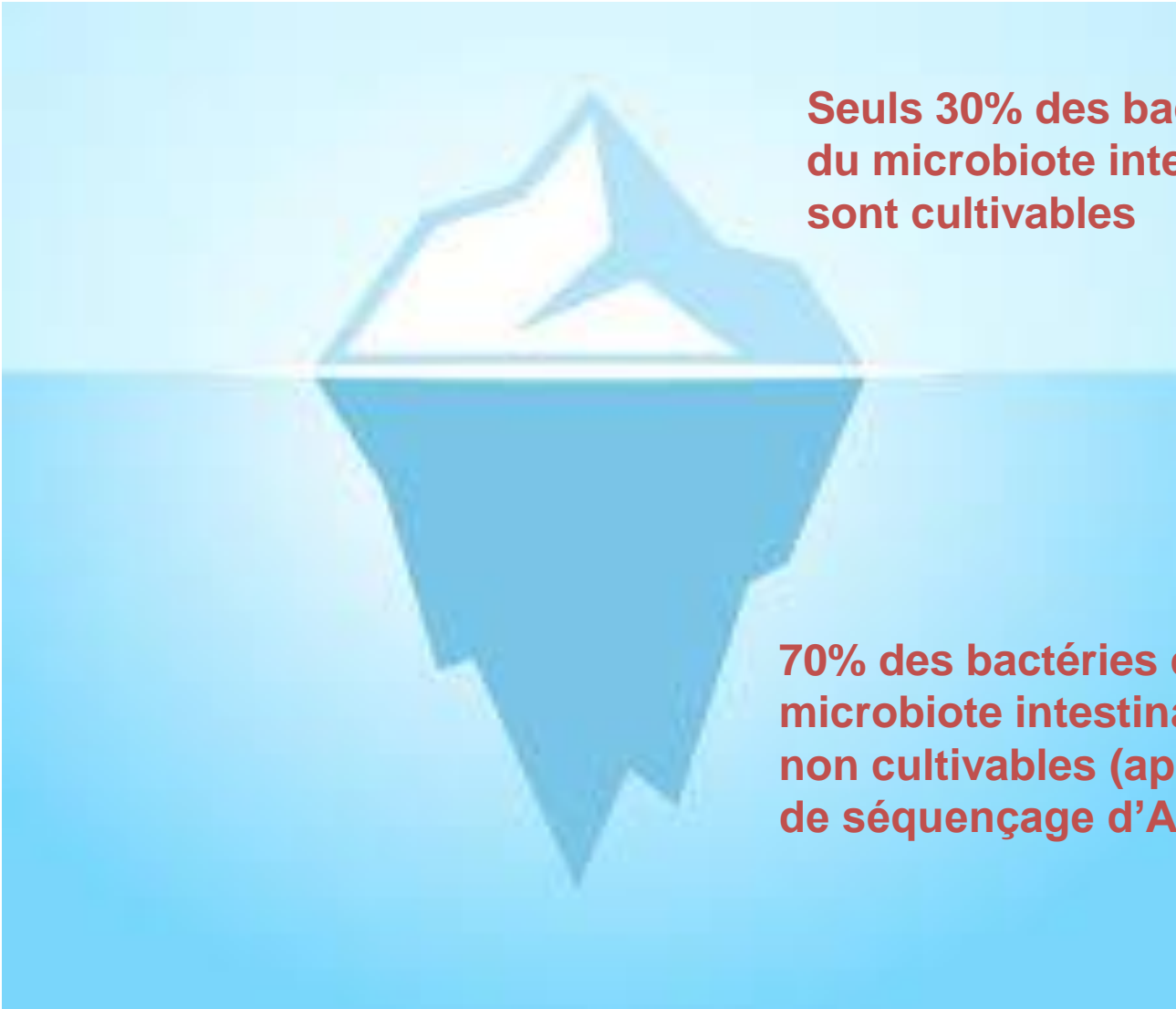
virus et surtout phages (n'infectant que les bactéries), champignons

**De 300 à
500 espèces**

par individu parmi un total de
1 500 à 2 000 espèces répertoriées
dans les fèces humaines

**De 500 000 à
600 000 gènes**

bactériens par individu au sein
d'un catalogue répertorié de plus
10 millions de gènes bactériens
(à comparer aux 22 000 gènes du
génom humain)

An illustration of an iceberg floating in a blue ocean. The tip of the iceberg, which is above the water line, is white and jagged. The much larger part of the iceberg, which is below the water line, is a solid blue color. A horizontal line separates the water from the sky, which is a light blue gradient.

**Seuls 30% des bactéries
du microbiote intestinal
sont cultivables**

**70% des bactéries du
microbiote intestinal sont
non cultivables (approches
de séquençage d'ADN)**

Les germes aérobies sont principalement les **entérobactéries (*Escherichia coli*)**, **entérocoques** et **staphylocoques**.

Cette flore est habituellement stable et limite l'implantation d'espèces pathogènes et le développement de bactéries commensales potentiellement dangereuses.

Elle peut varier avec le type d'aliments, l'âge, l'environnement et l'antibiothérapie.

Flore des voies respiratoires

Voies respiratoires supérieures

La flore est variable et abondante au niveau du rhinopharynx ($10^8/\text{ml}$ de sécrétion pharyngée).

Elle contient de nombreux opportunistes majeurs :

Staphylococcus aureus (orifices nasaires)

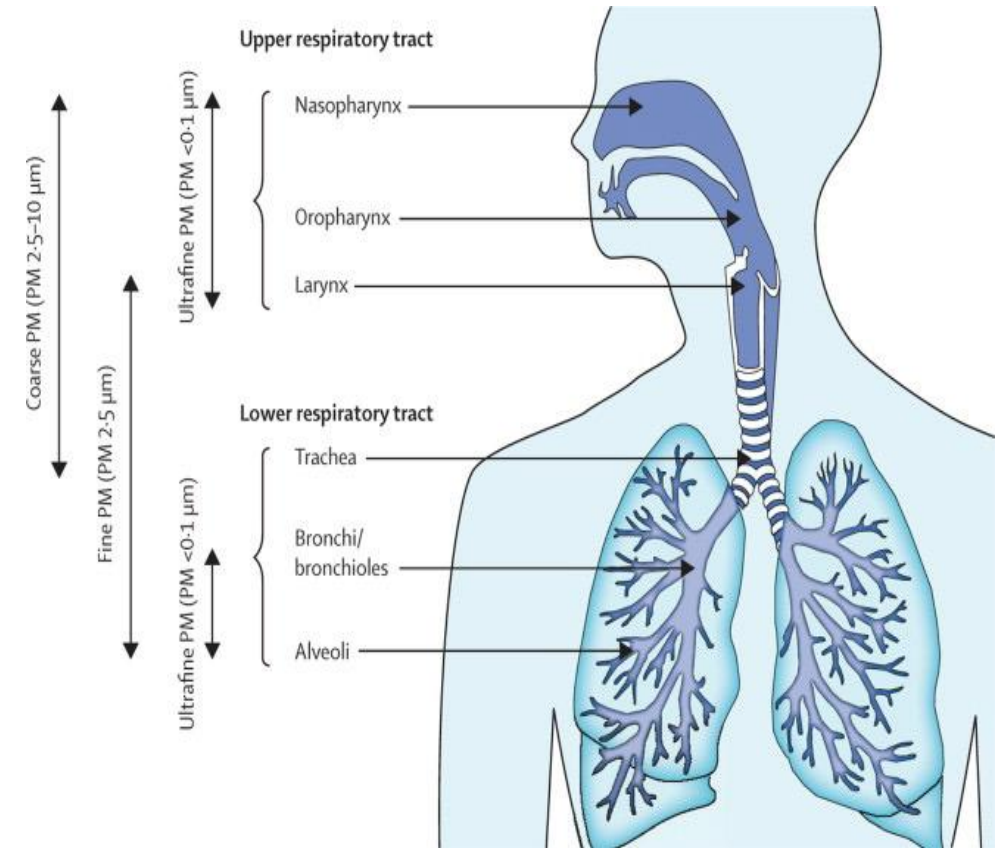
Streptocoques (groupables ou non)

Haemophilus

Neisseria (éventuellement ***N. meningitidis*** dont le portage est transitoire)

Moraxella catarrhalis

Anaérobies, corynébactéries

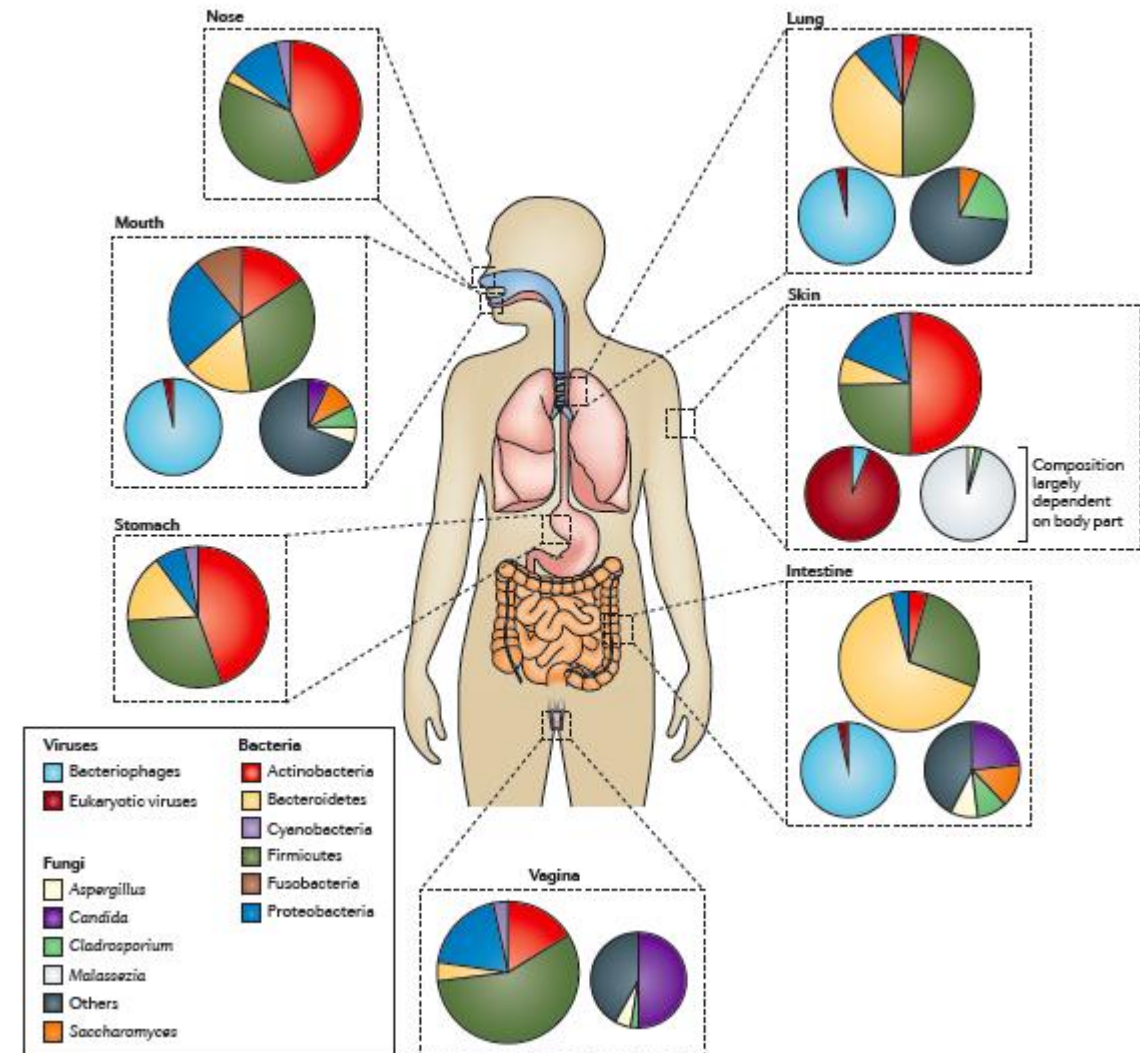


Flore des voies respiratoires

Voies respiratoires inférieures

Au niveau de la trachée, la flore est minime et activement combattue par le mucus, les cils, les macrophages, etc.

L'arbre respiratoire inférieur est normalement stérile.

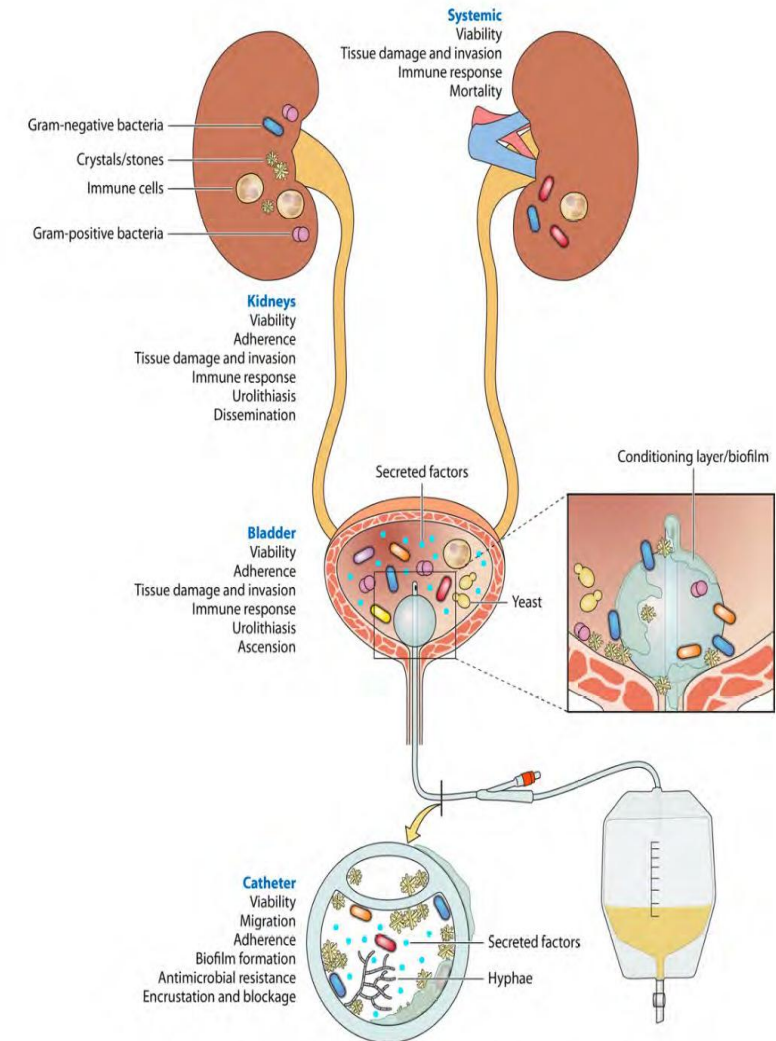


Flore des voies génitales

Flore de l'urètre

Elle est retrouvée à l'extrémité du canal urétral chez l'homme et chez la femme, sur une zone peu étendue.

Elle est composée de **staphylocoques**, **microcoques**, **entérobactéries**, **corynébactéries** et **streptocoques** non groupables.



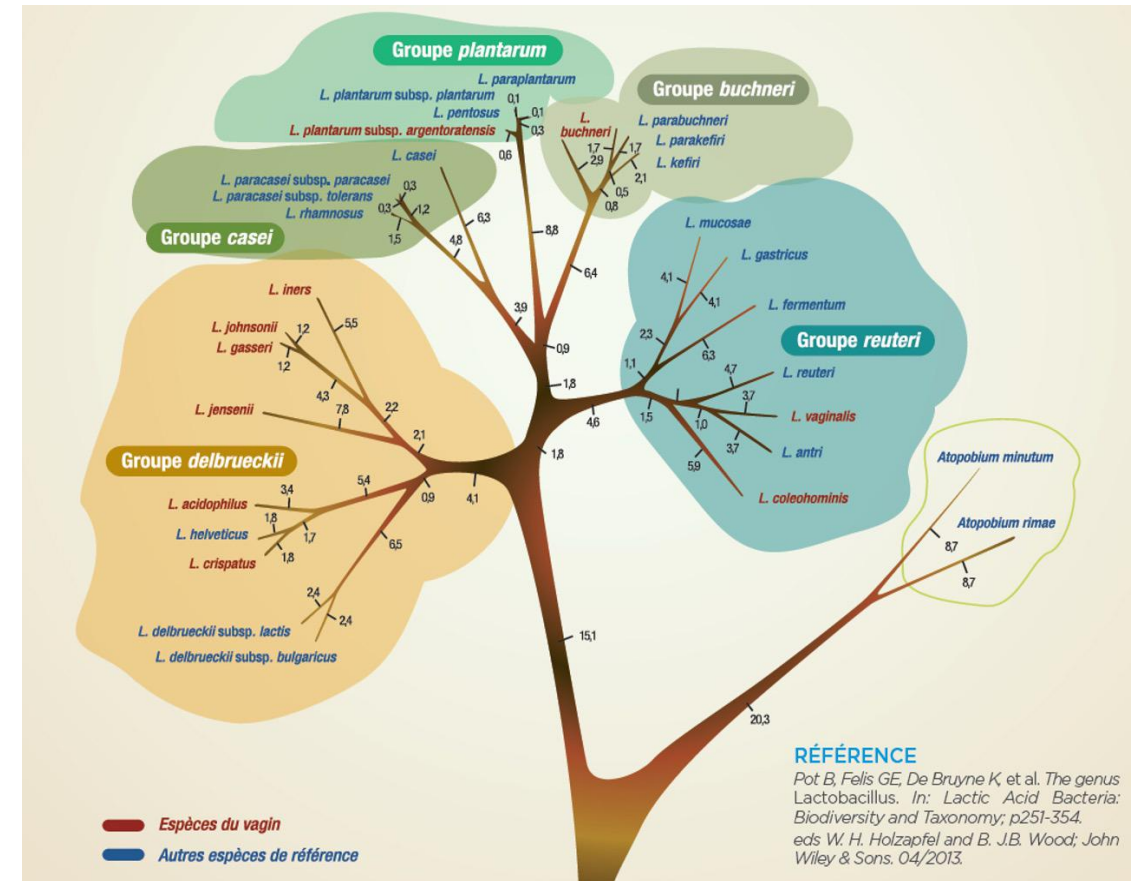
Flore vaginale

Elle joue un rôle de protection essentiel chez la femme.

Les **lactobacilles acidophiles** ou **bacilles de Doderlein**, par leur sécrétion d'acide lactique, entretiennent un pH bas qui limite la flore commensale.

Cette flore commensale est réduite à : **Streptocoques** (streptocoque B essentiellement), **corynébactéries** et **Bifidobacterium**.

Après la ménopause, les **anaérobies** et les **entérobactéries** sont plus abondants.



Rôles du microbiote

➤ Résistance à l'infection

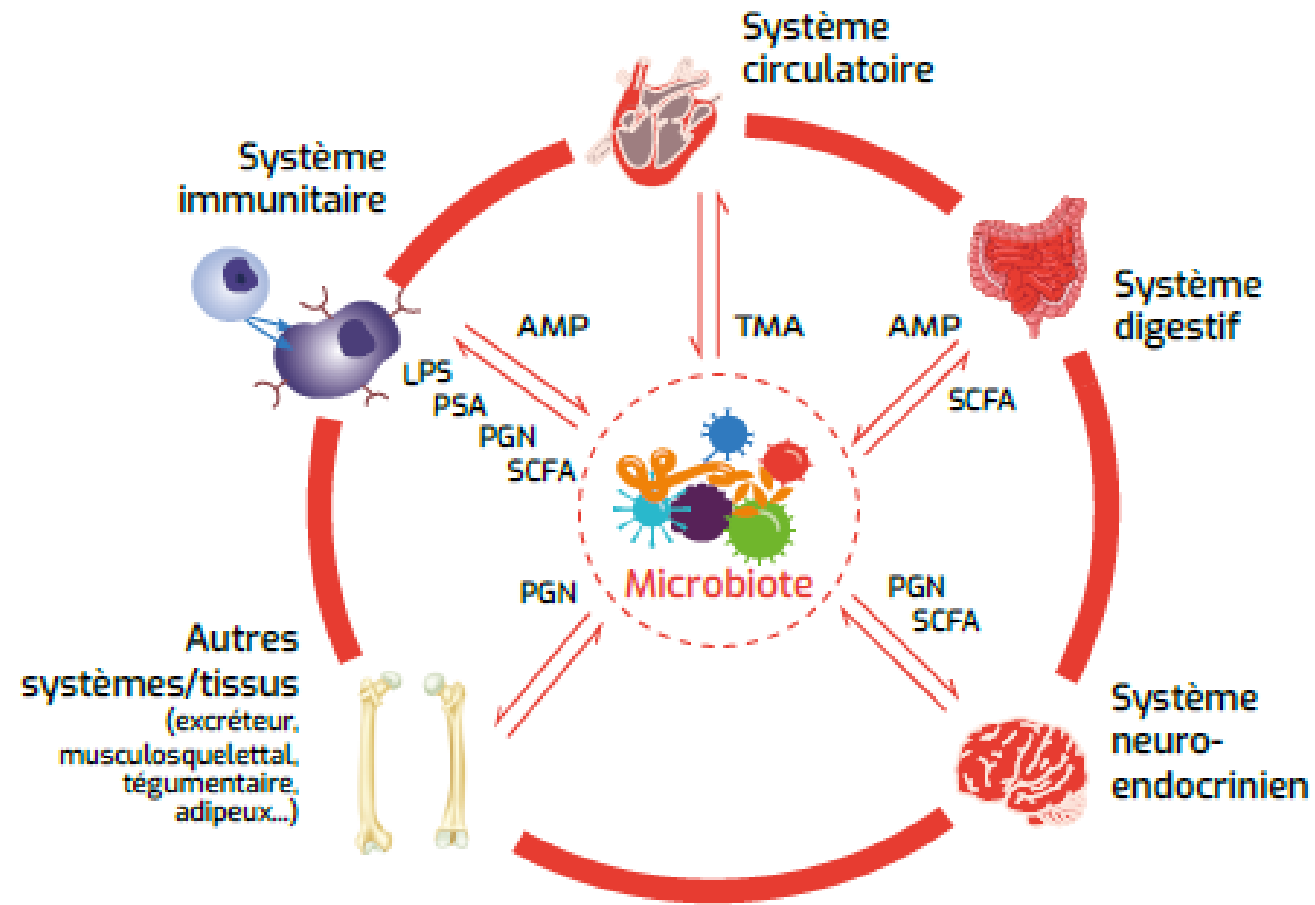
Un des rôles majeurs de la flore commensale est de créer un état de résistance contre l'implantation de bactéries pathogènes sur la peau et les muqueuses.

La présence d'une énorme quantité de bactéries au contact des muqueuses stimule en permanence le système immunitaire disséminé le long de ces muqueuses en particulier digestive et respiratoire. En plus, cette flore, par l'effet barrière qu'elle oppose, empêche l'implantation des bactéries exogènes et prévient par son équilibre la prolifération de bactéries commensales potentiellement dangereuses (***Clostridium difficile***).

➤ Contribution nutritionnelle

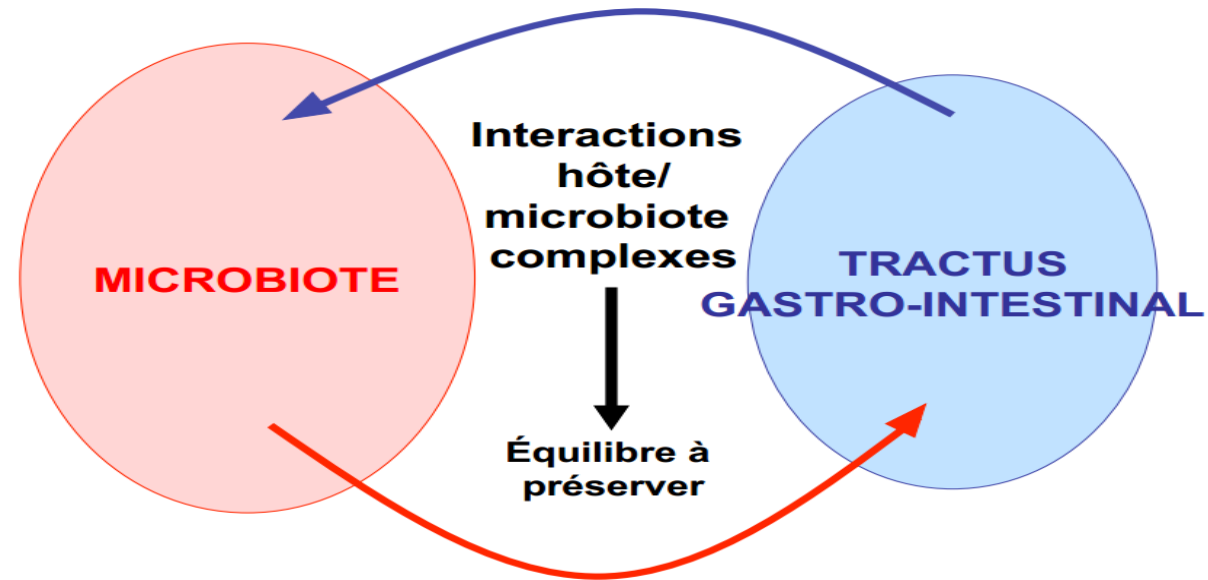
La flore du tube digestif contribue en partie à la digestion en détruisant les déchets ou en hydrolysant certaines substances qui ont résisté à la digestion par les sucs intestinaux.

De plus, cette flore est capable de synthétiser des vitamines (vit K, B12) qui seront utilisées par l'hôte en appoint à l'apport alimentaire.



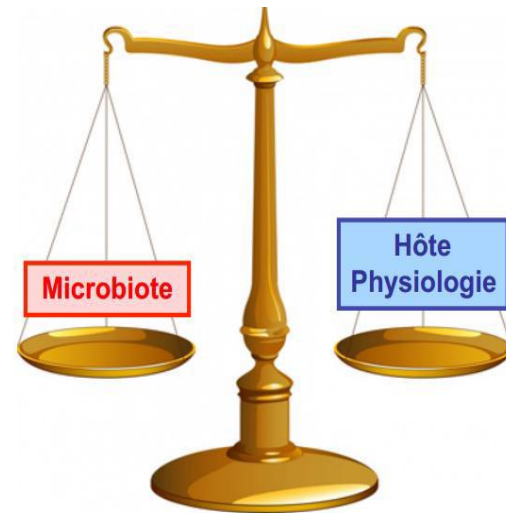
- Les " quorum signals " sont des signaux moléculaires envoyés par les bactéries à leurs congénères.
- Les acronymes AMP, LPS, PGN, SCFA, TMA désignent des métabolites, c'est-à-dire des produits intermédiaires qui se forment dans l'organisme au cours d'un processus métabolique.

Dysbiose = Déséquilibre



Prise IPP

Prise ATB



Ingestion de micro-organismes

Voyages, changements environnementaux

Conclusion

Microbiote intestinal = véritable **organe** complexe et riche

Unique = carte d'identité d'un individu

Interactions majeures avec l'hôte

Composition fortement influencée par facteurs environnementaux et variable au cours de la vie

Rôles : protection + structure + métabolisme - implication dans de nombreuses **pathologies** en cas de déséquilibre