

Le Microbiote intestinal - Interactions avec l'hôte

BCC3-EC	matière : Gastro-entérologie	N° Écrivain : 64
Pr : Singer	date et heure : 15/12/21 de 15h à 16h	N° Correcteur : 46

Remarques / devoirs / infos / diapos / codes
moodle :

Code : r28be5

Article sur moodle faisant lien entre microbiote intestinal et désordre neurologique

Plan du cours :

I) Établissement du microbiote intestinal humaine

II) Répartition et composition du microbiote

A) Aspects quantitatifs

B) Aspects qualitatifs

III) Fonctions du microbiote

A) Rôle métabolique et énergétique

B) Rôle de barrière

C) Rôle de maintenance

D) Rôle de Défense

IV) Interactions hôte / microbiote

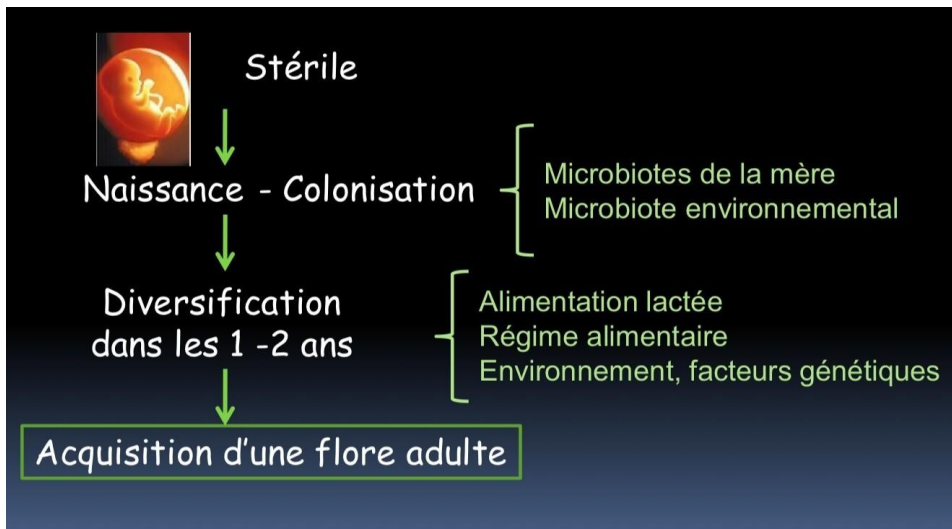
V) Conséquences d'un déséquilibre de l'homéostasie du microbiote intestinal

VI) Modulation de l'écosystème intestinal

A) Concepts de probiotiques-prébiotiques-symbiotiques

B) La transplantation fécale

I) Établissement du microbiote intestinal



Le microbiote intestinal se met en place à la naissance, en effet au départ le nourrisson est dans une cavité stérile avec très peu de micro-organismes (ventre de la maman), ce n'est qu'à la naissance, des les premières heures, que l'enfant va être colonisé au niveau digestif par un certain nombre de micro-organismes.

Ces micro-organismes qui colonisent le nourrisson proviennent soit des flores de microbiote de la mère (microbiote cutané, génital voire intestinal) ou par un microbiote environnemental cela dépend du type naissance : par accouchement ou par césarienne. Les premiers micro-organismes colonisateurs seront différents : par césarienne il s'agit plutôt d'un microbiote environnemental (personnel soignant...). A contrario, si la naissance se fait par voie basse, le fœtus est en contact avec le microbiote de la mère

Ce microbiote intestinal va ensuite se diversifier au fur et à mesure de l'avancée en âge de l'enfant, cette diversification se produit dans les 2 ans suivants la naissance et va être modulée par :

Des facteurs exogènes :

- L'alimentation lactée dans un 1er temps, qui contribue à la colonisation par des bactéries lactiques telles que les *bifidobacteries*, lorsque l'enfant est allaité au lait maternel, ou les *lactobacillus* lorsqu'il est allaité par des laits infantiles
- La diversification du régime alimentaire entraîne une diversification du microbiote •

L'environnement au fur et à mesure de la croissance de l'enfant aura un impact

Des facteurs génétiques :

Tous ces facteurs vont contribuer à établir un microbiote intestinal diversifié. On considère que l'enfant a acquis un microbiote « adulte » vers l'âge de 1- 2 ans.

Un traitement antibiotique donné à l'enfant, peut modifier par la suite, la diversification de son microbiote.

II) Répartition et composition du microbiote

A) Aspects quantitatifs

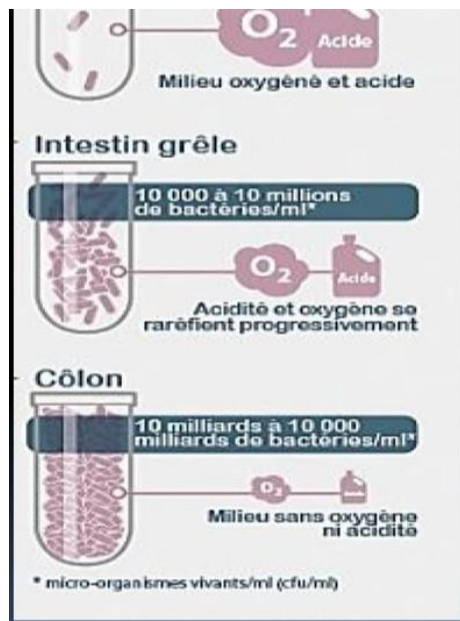
Il y a une grande diversité du microbiote : On détecte plus de 500 à 1000 espèces microbiennes différentes au sein du microbiote. Cette notion a beaucoup évolué, suite à l'utilisation des techniques de biologie moléculaire.

Avant, avec l'utilisation des méthodes classiques de culture, on ne connaissait que 25% de ce microbiote. Depuis les années 80, on s'est rendu qu'environ 75% de ce microbiote est constitué de micro-organismes dits non cultivables (ou difficilement cultivables) grâce à la biologie moléculaire. Cela veut dire que les bactériologistes n'ont pas su mettre en place des milieux de culture pour les cultiver, on n'arrive pas à les mettre en culture ou alors ils sont difficilement cultivables. L'image du microbiote a considérablement changé au moment où on a commencé à étudier le microbiote par biologie moléculaire.

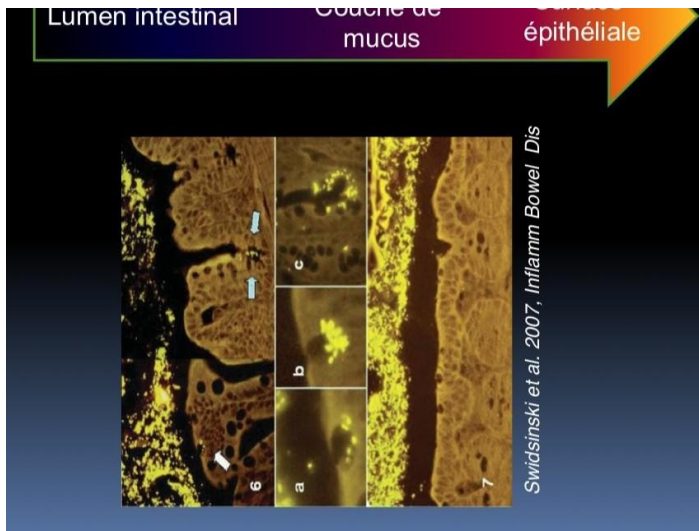
Dans le colon on a une proportion très favorable de de 100 à 1000 bactéries anaérobies (strictes ou facultatives, notamment dans le colon) pour 1 bactérie aérobie. (anaérobie = sensible à l'oxygène. Pousse en l'absence d'oxygène.)

Comment se répartie ce microbiote ?

– Une **répartition verticale** au fur et à mesure du cheminement allant de l'estomac vers l'intestin (on descend vers l'intestin) (exemple : *Helicobacter pylori* dans l'intestin) : dans l'estomac on a une population de 10^1 à 10^3 micro-organismes par mL de contenu stomacal (faible population microbienne car dans l'estomac le PH est bas, sous l'influence des sucs gastriques) mais au fur et à mesure que l'on descend dans l'intestin, les micro-organismes sont de plus en plus nombreux et on est de moins en moins sous l'influence des sucs gastriques donc la population microbienne augmente progressivement pour atteindre 10^7 micro-organismes voire 10^{12} micro-organismes dans le colon (région du corps la plus colonisée, plus oxygénée et moins acides)

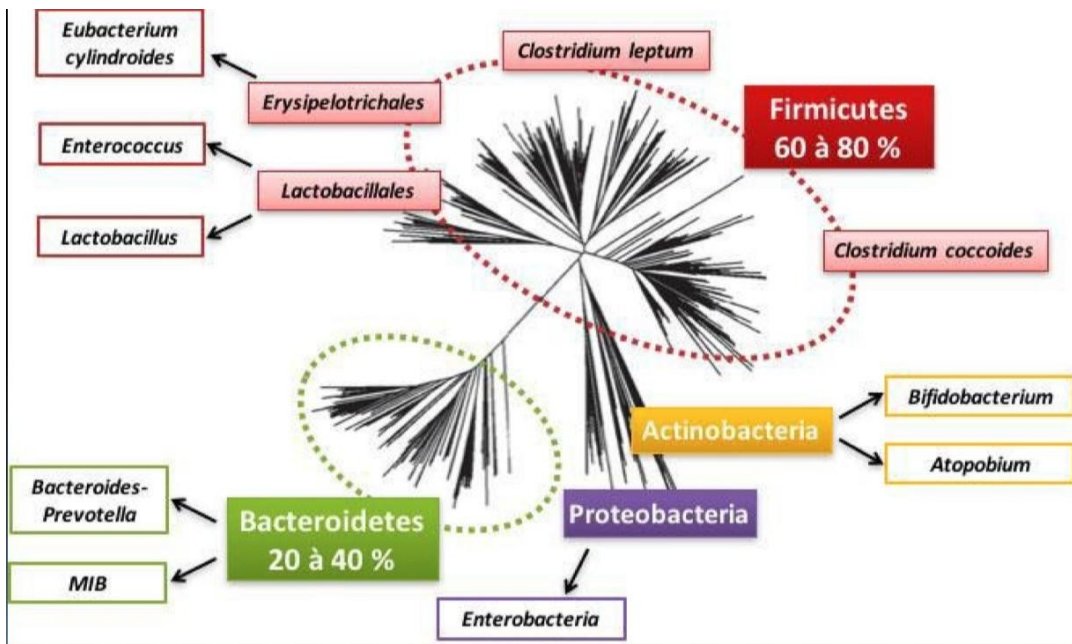


– Une **répartition transversale** : on considère qu'il y a plusieurs niches écologiques. Si on réalise une coupe longitudinale de l'intestin, on a une population très abondante au sein de la lumière intestinale, puis on a une double couche de mucus qui tapisse la muqueuse intestinale (l'épithélium) avec relativement peu de micro-organismes, jusqu'à la surface épithéliale où on a aussi une quantité très faible de micro-organismes.



B) Aspects qualitatifs :

Apport de la biologie moléculaire - Analyse de séquences ARN ribosomal



On utilise des techniques de biologie médicale, PCR et autres qui ont permis d'avoir une nouvelle vision de ce microbiote. On a abandonné le nom de genre bactérien et on exprime la composition du microbiote sous le terme des **phyla** (un phylum / des phyla) = grands groupes de micro-organismes.

- Les micro-organismes qui prédominent appartiennent au groupe/phylum des **Firmicutes** (60 à 80% du microbiote): ce sont principalement des bactéries GRAM+ avec notamment les **eubacterium** (anaérobies strictes), les **clostridium** et les **lactobacillus**.

- Le deuxième grand phylum comprend les **Bacteroidetes** (20 à 40 % du microbiote). On retrouve des bacilles à GRAM-, plutôt anaérobies strictes tels que les **bacteroides** ou également les **prevotella**.

Selon les individus, ce sont ces deux groupes qu'on retrouvera principalement.

Il y a d'autres groupes représentés mais à degré moindre comme les **Actinobacteria (bifidobacterium)** qui sont de « bonnes » très présente chez l'enfant par l'alimentation lactée, bactéries au sein du microbiote ou les **Proteobacteria (entérobactéries** comme *Escherichia coli*).

Apport de la méta-génomique : Etude MétalHIT

L'étude des génomes a permis aussi une grande avancée dans l'étude du microbiote. Si on compare ce qui vient de l'humain et ce qui vient des micro-organismes que nous portons au niveau intestinal nous sommes battus :

- Le corps humain : 70kg, 10^{13} cellules et un seul génome humain constitué de 23000 gènes
- Le microbiote intestinal : 2kg du poids corporel, 10^{14} micro-organismes donc 10 fois plus de micro-organismes que de cellules qui nous constituent, ce qui équivaut à 150 génomes bactériens contre un génome humain.

Nous vivons en symbiose avec ce microbiote intestinal et il est très diversifié :

Le microbiote = Bactéries + Archées (micro-organismes qui apprécient les conditions extrêmes, les températures très chaudes) + Champignons + Levures + virus.

Chez les bactéries du microbiote, on a des espèces dominantes :

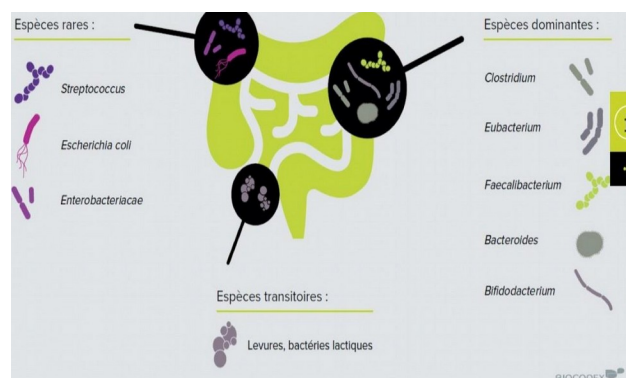
- – les *Clostridium*
- – les *Eubacterium*
- – les *Faecalibacterium*
- – les *Bacteroides*
- – les *Bifidobacterium*

On a aussi des espèces rares, en moins grande quantité :

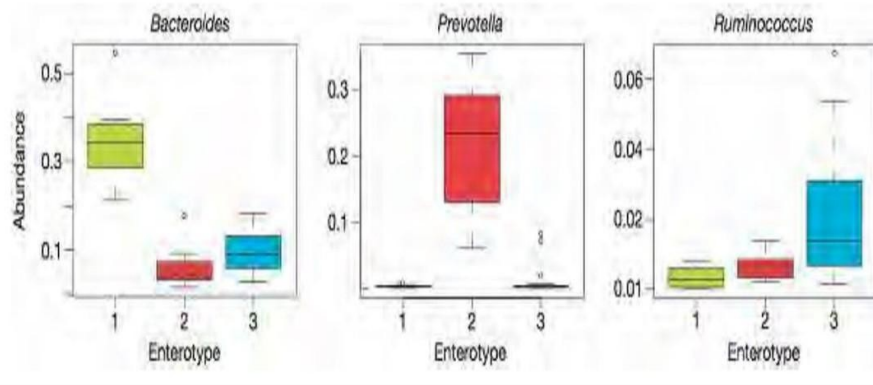
- Streptococcus qui viennent de la flore buccale et passent dans l'intestin
- Entérobactéries : *E.Coli* (souches du microbiote commensal ou souches pathogènes)

Enfin on retrouve des espèces transitoires (de passage dans l'intestin) :

- Les levures et les bactéries lactiques qui ne vont pas résider dans l'intestin. Micro-organismes qui proviennent de l'alimentation ou de prise de probiotiques.



Etude « MetaHT » : un peu plus d'une 100aine d'espèces/individu



Etude britannique qui vise à chercher quelle est la stabilité du microbiote intestinal d'un individu à l'autre individu. Chez l'être humain, ce sont souvent les memes phyla qui prédominent et notamment les Firmicutes et Bacteroides mais selon les individus, il y a 3 enterotypes qui diffèrent selon les espèces dominantes = **signatures bactériennes**

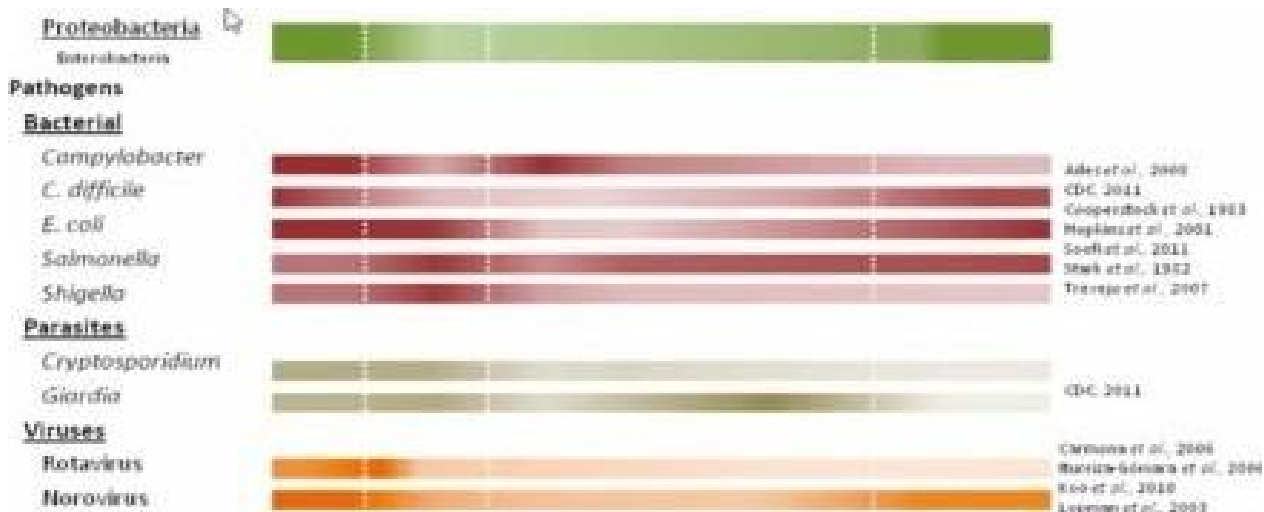
Chaque individu appartient à un entérotype :

- 1 : prédominance de bactéries du genre *Bacteroides*
- 2 : prédominance de bactéries du genre *Prevotella*
- 3 : prédominance de bactéries du genre *Ruminococcus*

C'est surtout orienté par l'alimentation.

Il semblerait que les signatures bactériennes se mettraient en place et resteraient stables au fur et à mesure de la vie.

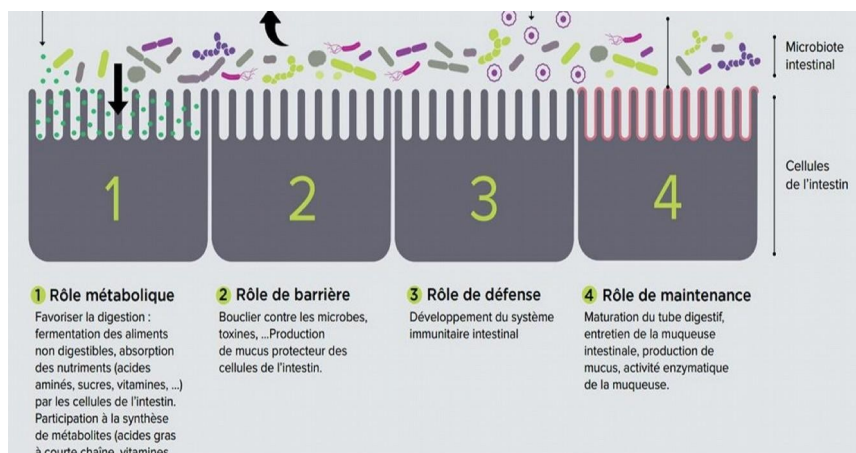
Microorganismes intestinaux durant les étapes de la vie :



On remarque que les Bifidobactéries sont présentes dans les 1ères années de vie de l'enfant puis elles disparaissent progressivement. A l'inverse, les Clostridium sont retrouvés plus tardivement au cours de la vie, à l'âge adulte et chez les personnes âgées. Les Entérobactéries sont retrouvées chez les jeunes enfants et adultes. E.Coli pathogène touche surtout les enfants et les personnes âgées.

III) Fonctions du microbiote

Rôle du microbiote : métabolique et énergétique / barrière / défense / maintenance.



A) Rôle métabolique et énergétique

Rôle métabolique et énergétique : le microbiote participe à la digestion des substrats que nous n'arrivons pas à digérer. En effet, les micro-organismes de notre intestin vont dégrader les substrats qui arrivent au niveau intestinal (sucres, polysaccharides, peptides, protéides), issus de l'alimentation et de nos propres sécrétions. Il y a un métabolisme qui leur permet de dégrader ces substances en molécules plus petites (saccharides, AAs) qui arrivent ensuite au niveau du gros intestin et du colon où l'immense population bactérienne va contribuer à la fermentation bactérienne colique. La grande quantité de bactéries qui constitue un potentiel enzymatique permet de métaboliser ces molécules, ce sont des bactéries glucidolytiques, protéolytiques. Ce mécanisme permet également aux bactéries de survivre (augmentation de la masse bactérienne) et contribue à la formation de produits ou sous produits comme des gaz, acides, éthanol, phénols, indoles ou encore des AG à chaînes courtes qui vont constituer la source d'énergie pour les bactéries. Les sous produits sont soit absorbés et métabolisés, soit excrétés par voie urinaire, fécale ou respiratoire.

B) Rôle de barrière

Il nous protège contre les bactéries potentiellement pathogènes, c'est la résistance à la colonisation. Le microbiote intestinal commensal empêche la colonisation de l'écosystème intestinal par de potentielles bactéries pathogènes (intérêt d'avoir un microbiote intestinal équilibré).

Différents moyens mis en place :

Moyens physiques : tous les micro-organismes occupent le terrain et occupent les sites d'adhésions potentiels des bactéries pathogènes. Les sites sont occupés donc les bactéries ne peuvent pas s'y installer. De plus ces micro-organismes entrent en compétition avec les bactéries pathogènes pour les substrats disponibles.

Moyens métaboliques : les micro-organismes du microbiote sont capables de synthétiser des molécules anti-bactériennes/anti-microbiennes = **les bactériocines**. Ce sont des peptides antimicrobiens ou des molécules synthétisées par les bactéries contre d'autres bactéries pathogènes. Ces bactéries sont également capables d'activer la sécrétion de peptides anti-microbiens mais cette fois par nous même, ce sont **les défensines**.

Effets chimiques sur le milieu : le métabolisme aboutit souvent à une acidification de l'écosystème intestinal, les bactéries pathogènes n'aiment pas trop le PH acide donc sont bloquées. Il y a aussi sécrétion d'eau oxygénée par les *Lactobacillus*, agent oxydant nocif pour certaines bactéries.

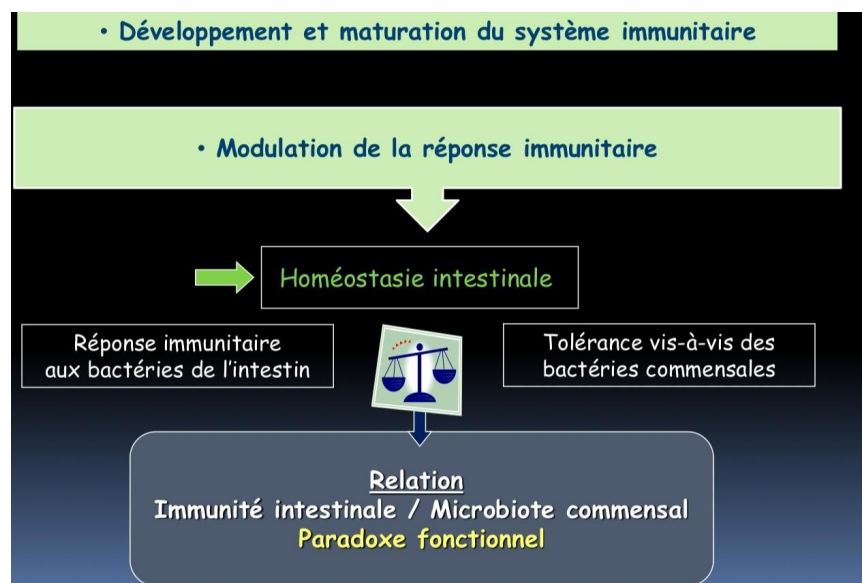
C) Rôle de maintenance

Lien entre la constitution de la muqueuse intestinale et la présence de ce microbiote. Le microbiote intestinal permet le développement et la maturation du tractus digestif au début de la vie et au cours de la vie. La mise en évidence a été faite par expérience sur des souris axéniques. Ce sont des souris qui naissent par césarienne, dans un isolateur dans lequel il n'y a pas de micro-organismes. Ces souris ne sont donc pas colonisées par un microbiote intestinal, elles sont vivantes mais leur tube digestif ne se développe pas comparé à une souris conventionnelle. Il faut la présence du microbiote intestinal pour que les fonctions du tube digestif se mettent en place.

Le microbiote intestinal a plusieurs actions :

- **Action sur le péristaltisme** (mouvement de la muqueuse intestinale qui permet l'évacuation du contenu intestinal) et sur la **vascularisation du tube digestif**,
- **Participe à l'entretien de la muqueuse intestinale** en activant et renforçant les capacités de l'épithélium (renouvellement cellulaire des entérocytes et mise en place des jonctions cellulaires → contrôle de la perméabilité de la muqueuse),
- **Interagit avec le mucus en surface**, il permet sa production.
- Est capable d'activer les activités enzymatiques.

D) Rôle de défense



C'est l'interaction avec le système immunitaire intestinal.

Le microbiote intestinal permet le développement et la maturation du système immunitaire.

L'enfant en dessous de 2 ans est plus sensible aux infections parce que son immunité se met en place progressivement (immature) avec à la mise en place du microbiote intestinal (on commence à voir une immunité efficace vers l'âge de 2-3 ans, lorsque notre microbiote est bien installé et se diversifie). Une fois mis en place, il a une capacité de modulation de la réponse immunitaire : on a besoin d'un état d'homéostasie intestinale = état d'équilibre entre la réponse immunitaire de notre organisme face aux bactéries de l'intestin (qui doit réagir face à des bactéries pathogènes, entéropathogènes) et le phénomène de tolérance vis-à-vis des micro-organismes commensaux. C'est un paradoxe fonctionnel car on a 10^{14} micro-organismes (du non soi) qui nous colonisent mais pour autant notre immunité n'est pas constamment en action, elle les tolère.

Qu'est ce qui permet cette homéostasie ? Qu'est-ce qui fait qu'elle est parfois perturbée ?

IV) Interactions hôte / microbiote

-> Activation d'une réponse immunitaire

Les micro-organismes sont capables d'activer une réponse immunitaire. Il faut pour cela une reconnaissance entre les cellules de l'immunité et les bactéries.

3 types d'interactions :

1. Par reconnaissance fragments bactériens-Rc (ligand/Rc)
2. Par passage des bactéries au travers de l'épithélium
3. Par captation des cellules bactériennes dans la lumière intestinale

- **Par reconnaissance entre les fragments bactériens (éléments en surface des bactéries) et les récepteurs situés sur nos cellules** : les fragments de bactéries peuvent se lier aux récepteurs cellulaires spécifiques tels que les Rc TOL et les Rc NOD. Ce sont ces récepteurs qui vont reconnaître les Ag bactériens (LPS chez les GRAM-, éléments du peptidoglycane (de la paroi des bactéries), flagellines (protéines qui constituent les flagelles de certaines bactéries) ..) : les TLRs sont situés en surface et les NLRs sont dans le cytoplasme, on les retrouve soit au niveau des cellules épithéliales soit au niveau des cellules de l'immunité. Cette reconnaissance déclenche l'activation de l'immunité.
- **Par passage des bactéries à travers l'épithélium** : cela se fait par des cellules M (ou Microfold) au niveau de l'épithélium intestinal en relation avec des follicules de lymphocytes qui constituent la plaque de Peyer. Certains fragments bactériens sont capables de passer par ces cellules M et sont reconnus par des cellules de l'immunité. Certaines bactéries peuvent aussi passer entre les cellules épithéliales s'il y a un défaut de perméabilité.
- **Par captation des cellules bactériennes (par les cellules immunitaires) dans la lumière intestinale** : les cellules de l'immunité comme les cellules dendritiques émettent des pseudopodes qui vont traverser l'épithélium pour capter les Ag bactériens de la lumière intestinale.

Pourquoi avons-nous une tolérance vis-à-vis des bactéries commensales ?

=> Les bactéries commensales sont des bactéries qui ont **peu de facteurs de pathogénicité**. Normalement, une bactérie pathogène a besoin de ces facteurs de pathogénicité pour se défendre notamment des **adhésines** pour adhérer aux cellules et des **invasines** (molécules qui leur permettent d'envahir la cellule).

=> Les bactéries du microbiote intestinal sont souvent **emprisonnées dans le mucus** (interactions fortes avec les glycanes du mucus) et sont donc **soumises au péristaltisme**, ce qui permet un renouvellement rapide.

=> Les bactéries commensales produisent **peu d'endotoxines** par rapport aux bactéries pathogènes. (fragment du lipopolysaccharide qu'on retrouve plutôt chez les bactéries à GRAM- or au sein du microbiote intestinal, on a plutôt des bactéries à GRAM+).

=> Le « **sensing** » = interactions possibles avec les cellules de l'immunité, est défectueux chez les bactéries du microbiote. La reconnaissance avec les récepteurs est moindre car il y a beaucoup de récepteurs qui sont au niveau basal des cellules de l'épithélium alors que les bactéries sont dans la lumière intestinale. De plus, les TLRs sont plutôt tournés vers des bactéries GRAM- alors que les bactéries commensales sont en majorité GRAM+.

=> En même temps qu'il y a des cellules qui sont là pour reconnaître les Ag bactériens, il y a des **cellules tolérantes dans la lamina propria**. Ce sont des cellules dendritiques ou des lymphocytes T régulateurs qui vont contrebalancer une éventuelle réponse immunitaire inflammatoire en produisant des cytokines anti-inflammatoires.

V) Conséquences d'un déséquilibre de l'homéostasie du microbiote intestinal

- **Perte des effets bénéfiques et notamment de l'effet de barrière du microbiote intestinal** : on est moins bien protégé des micro-organismes potentiellement pathogènes.
- **Défaut de perméabilité avec perte d'efficacité des jonctions cellulaires** : perturbation de la muqueuse intestinale, les bactéries vont passer plus facilement. Invasion de certains type de micro-organismes au travers de la muqueuse intestinale
- **Déséquilibre du microbiote = Dysbiose**. Ex : augmentation importante des entérobactéries ou diminution des bactéries lactiques. Ou suite à traitement antibiotique large spectre.

Ces phénomènes entraînent des diarrhées aiguës infectieuses ou les diarrhées dites post-antibiothérapie qui perturbent l'équilibre du microbiote.

On peut aussi avoir un phénomène de translocation = passage des bactéries au travers de l'épithélium intestinal : les micro-organismes vont passer au niveau de la muqueuse intestinale et vont arriver dans le corps humain. Soit elles vont être phagocytées soit elles vont échapper au système immunitaire, ce qui peut entraîner une dissémination soit dans le sang (septicémie), soit dans la voie lymphatique (infections)

=> Liens avec différentes pathologies : MICI, Syndrome du côlon irritable, Obésité, Diabète, ... Dépression, Autisme, (voir document sur moodle pour plus d'infos sur l'atteinte neurologique) : On parle aussi de simple déséquilibre du microbiote = **dysbiose** qui correspond à un déséquilibre des groupes bactériens du microbiote. Cela n'entraîne pas forcément un état infectieux mais peut être relié à un certain nombre de pathologies comme la maladie de Crohn, les MICI, le syndrome du colon irritable, le diabète ou encore l'obésité. On parle aussi de ce microbiote comme un deuxième cerveau, il y a un **axe intestin-cerveau** en lien avec des pathologies comme la dépression ou l'autisme pour lesquelles il y aurait un déséquilibre de cet axe.

VI) Modulation de l'écosystème intestinal :

A) Concepts de probiotiques-prébiotiques-symbiotiques

V.1 : Concept de l'usage de probiotiques (Fuller, 1989)

Administer des micro-organismes exogènes pour moduler la flore dans un sens favorable

Probiotiques : principe d'administration de micro-organismes vivants pour essayer de moduler la flore, le microbiote, dans un sens favorable, de favoriser les groupes bactériens bénéfiques à l'organisme et l'équilibre du microbiote. Ce sont essentiellement des souches précises de Biphyllo Bactéries, des levures et certains Lactobacilles.

Ingrédients alimentaires non digestibles stimulant au niveau du côlon, la multiplication de groupes bactériens améliorant la santé de l'hôte

Prébiotiques : il ne s'agit plus de micro-organismes mais d'ingrédients alimentaires qui sont non digérés par l'homme, qui vont donc arriver directement dans le colon et stimuler la multiplication de groupes bactériens bénéfiques (exemple : **inuline ou fructooligosaccharides FOS**).

Effets avérés :

- Amélioration de la digestion du lactose,
- Rééquilibrage du microbiote lors de désordres mineurs,

Certaines souches bactériennes vont permettre :

- Une réduction de la durée d'un épisode de gastro-entérite
- Et effet bénéfique dans la diarrhée du voyageur.

Mais il faut toujours se méfier car les probiotiques restent des organismes vivants ils sont donc contre indiqués chez les personnes immunodéprimées. On ingère des micro-organismes vivants !

B) La transplantation fécale :

V.3 : La transplantation fécale

- *Introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer le microbiote intestinal de ce dernier.*

La **transplantation fécale** est un des moyens récents envisagé pour moduler le microbiote intestinal.

Elle consiste en l'introduction de selles d'un donneur sain ayant un microbiote équilibré, dans le tube digestif d'un patient receveur, afin de rééquilibrer le microbiote intestinal.

Cette situation est envisagée dans:

- Le traitement des infections à *Clostridium difficile* multi-recidivantes
- Autres cibles potentielles : MICI, troubles fonctionnels intestinaux, obésité..
- Dans certains contextes non pathologiques tels que le portage sain de bactéries indésirables

Actuellement cette transplantation fécale est réservée aux situations graves ou rares, en échec de traitement conventionnel et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible et appropriée.