



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Carrefour des spécialités

Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique



Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications

C. Landman^{a,b}, E. Quévrain^{a,*}

^a Inserm ERL 1157, CNRS UMR 7203 LBM and inflammation-immunopathology-biotherapy department (DHU i2B), CHU Saint-Antoine, Sorbonne universités – UPMC université Paris 06, 27, rue de Chaligny, 75012 Paris, France

^b Service de gastroentérologie et nutrition, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France

IN F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 31 décembre 2015

Mots clés :

Microbiote
Dysbiose
Système immunitaire
Maladies inflammatoires chroniques intestinales
Obésité

R É S U M É

Le microbiote intestinal humain est composé de 10^{14} bactéries ainsi que d'autres micro-organismes comme les virus, les champignons et les archées. L'étude du microbiote intestinal a dévoilé le rôle fondamental qu'il joue dans la physiologie intestinale mais aussi dans la santé humaine de façon plus générale, comme un véritable « organe caché ». Dans cette revue, nous exposons la structure et le rôle du microbiote intestinal ainsi que son implication en pathologie humaine. Après la colonisation bactérienne du tube digestif chez le nourrisson, la composition du microbiote intestinal est unique à chaque individu bien que plus de 95% des bactéries le composant puissent être réparties en 4 phyla majeurs. Des approches culture-indépendantes et, plus récemment, l'avènement du séquençage haut débit ont permis de décrire précisément la structure et la diversité du microbiote intestinal ainsi que son altération en pathologie. Le microbiote intestinal est impliqué dans la maturation du système immunitaire et dans de nombreuses voies métaboliques fondamentales comme la fermentation des sucres et des protéines ainsi que le métabolisme des acides biliaires et des xénobiotiques. Le déséquilibre des populations du microbiote intestinal ou dysbiose a des conséquences fonctionnelles importantes et est impliqué dans de nombreuses pathologies digestives (maladies inflammatoires chroniques intestinales, cancer colorectal, etc.) mais aussi dans l'obésité et l'autisme. Ces observations ont conduit à l'émergence de nombreuses études sur les traitements visant à restaurer l'équilibre du microbiote intestinal comme les probiotiques ou la transplantation du microbiote fécal. Mais des travaux récents sur l'activité de métabolites issus du microbiote pourraient conduire à des perspectives thérapeutiques prometteuses.

© 2015 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

The human gut contains 10^{14} bacteria and many other micro-organisms such as Archaea, viruses and fungi. Studying the gut microbiota showed how this entity participates to gut physiology and beyond this to human health, as a real “hidden organ”. In this review, we aimed to bring information about gut microbiota, its structure, its roles and its implication in human pathology. After bacterial colonization in infant, intestinal microbial composition is unique for each individual although more than 95% can be assigned to four major phyla. The use of culture independent methods and more recently the development of high throughput sequencing allowed to depict precisely gut microbiota structure and diversity as well as its alteration in diseases. Gut microbiota is implicated in the maturation of the host immune system and in many fundamental metabolic pathways including sugars and proteins fermentation and metabolism of bile acids and xenobiotics. Imbalance of gut microbial populations or dysbiosis has important functional consequences and is implicated in many digestive diseases (inflammatory bowel diseases, colorectal cancer, etc.) but also in obesity and autism. These observations have led to a surge of studies exploring therapeutics which aims to restore gut microbiota equilibrium such as probiotics or fecal microbiota

Keywords:

Gut microbiota
Dysbiosis
Immune system
Inflammatory bowel diseases
Obesity

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : elodie.quevrain@yahoo.fr (E. Quévrain).

transplantation. But recent research also investigates biological activity of microbial products which could lead to interesting therapeutics leads.

© 2015 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Le microbiote intestinal est un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des archées. Après la colonisation du tube digestif de la naissance à l'âge de 2 ans environ, le microbiote intestinal est propre à chaque individu et stable dans le temps. Par ailleurs, il existe un phénomène de résilience, c'est-à-dire le retour à l'équilibre après un événement perturbateur (comme la prise d'antibiotiques par exemple).

Si la composition en termes d'espèces est propre à chaque individu, les caractéristiques sont très conservées en termes de composition au niveau des phyla et grands groupes phylogénétiques. Et les caractéristiques en termes de fonctions physiologiques sont très proches d'un individu à l'autre. Toutes ces propriétés font du microbiote intestinal un véritable « organe caché ». L'objet de cette revue est d'en décrire la composition et les fonctions tout en présentant les différentes méthodes d'étude du microbiote intestinal et ses implications en santé humaine.

1. Description du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est composé de 10^{14} micro-organismes réparti en 160 espèces bactériennes chez un individu donné parmi le millier d'espèces qui ont pu être identifiées dans différentes cohortes humaines. Ces 10^{14} bactéries sont réparties en 4 phyla bactériens : firmicutes, bacteroidetes, actinobacteria, et proteobacteria. Les firmicutes et les bacteroidetes constituent les deux phyla dominants du microbiote avec une représentativité respective de 60–75 % et 30–40 %.

Comme dans tout écosystème bactérien, plus de 90 % des espèces du microbiote intestinal ne sont pas cultivables. Vivant dans la plupart des cas en absence d'oxygène, dans un environnement dont les propriétés physicochimiques sont souvent difficiles à caractériser et à reproduire, ces bactéries intestinales ne peuvent pas être cultivées en laboratoire. Des approches culture-indépendantes basées sur le séquençage du gène codant l'ARN ribosomal 16S, par exemple, ont été développées afin d'appréhender la grande diversité du microbiote intestinal. Deux types d'échantillons peuvent être analysés afin d'accéder aux espèces bactériennes composant l'écosystème intestinal : en effet, les populations bactériennes liées à la muqueuse et celles contenues dans la lumière intestinale doivent être distinguées. Elles présentent des fonctions et une composition bien différentes. Le biofilm composant le microbiote muqueux à la surface de l'épithélium intestinal possède des fonctions métaboliques particulières de transformation des aliments et d'échange de nutriments ainsi qu'une fonction d'induction et d'éducation du système immunitaire de l'hôte. Le microbiote issu d'échantillons fécaux est le plus souvent étudié en raison de la facilité de collecte des échantillons. Même si l'importance des différences dans la composition et le rôle du microbiote fécal versus le microbiote muqueux est reconnue, elle demeure à ce jour mal évaluée.

Une étude publiée en 2005 dans la revue *Science* par une équipe américaine de l'université de Stanford décrit le microbiote intestinal muqueux et fécal d'individus sains [1]. Ces auteurs ont obtenu 11 831 séquences codant l'ARN ribosomal 16S bactériens et 1524 séquences codant le gène du 16S présent chez les Archées.

L'analyse phylogénétique de l'ensemble de ces séquences a permis l'identification de 395 phylotypes bactériens et d'un seul phylotype d'archée correspondant à *Methanobrevibacter smithii*. Sur les 395 phylotypes, 301 correspondent à des firmicutes et 95 % de ces séquences appartiennent à des bactéries du groupe *Clostridia*. Certaines de ces séquences (42) correspondent à des bactéries produisant du butyrate et appartenant aux clusters IV, XIVa et XVI de ce groupe *Clostridia*. Parmi les 65 séquences correspondant à des bacteroidetes, de plus grandes variations ont été observées entre les individus. Dans ce phylum, *Bacteroidetes thetaiotaomicron* a été retrouvé chez tous les individus. Ensuite, quelques séquences seulement correspondant aux proteobacteria, aux actinobacteria, aux fusobacteria et aux verrucomicrobia ont été identifiées.

En raison d'une diminution des coûts du séquençage haut-débit de l'ADN et de l'amélioration des outils d'analyse bio-informatique, il est aujourd'hui possible de comparer la composition des communautés bactériennes du tractus digestif d'un grand nombre de personnes (enfant/adulte/personne âgée, patients atteints d'obésité, patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, etc.). L'analyse de l'ensemble des génomes bactériens présent dans un écosystème donné est appelée analyse métagénomique. De grands programmes d'analyse du métagénome intestinal humain ont été entrepris ces dernières années (MetaHIT).

Dans ce programme MetaHIT, l'analyse de 396 échantillons de selles a permis d'obtenir un catalogue de 3,9 millions de gènes répartis dans 7381 groupes de co-abondance de gènes. Environ 10 % de ces groupes correspondent à des bactéries (plus des 3/4 de ces bactéries n'ayant jamais été référencées dans les bases de données). Les 90 % restants correspondent à des groupes de virus bactériens (bactériophages), de plasmides (fragments d'ADN bactériens circulaires) ou encore des gènes qui protègent les bactéries d'attaques virales (connus sous le nom de séquences CRISPR) [2].

Selon un séquençage du métagénome d'échantillons de selles collectés auprès de 124 Européens en 2009, il y aurait de 1000 à 1150 espèces bactériennes différentes dans le microbiote intestinal. Chaque individu hébergerait environ 160 de ces espèces [3]. Comme attendu, parmi les espèces prédominantes du microbiote, les auteurs ont trouvé des représentants des phyla firmicutes (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Enterococcus faecalis*, *Roseburia intestinalis*, etc.) et bacteroidetes (*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides vulgatus*, etc.), des groupes Dorea/Eubacterium/Ruminococcus (*Dorea longicatena*, *Ruminococcus torque*, *Eubacterium hallii*, etc.). Ont également été identifiés des espèces de bifidobacteria, proteobacteria et des représentants du groupe Streptococci/Lactobacilli (*Streptococcus thermophilus*, etc.).

Au-delà de l'identification des espèces bactériennes présentes dans l'écosystème intestinal en condition de normobiose, ces analyses métagénomiques permettent également de caractériser les modifications de la composition et les modifications fonctionnelles du microbiote intestinal.

2. Fonctions du microbiote intestinal

La présence permanente d'une importante biomasse bactérienne dans l'intestin exerce des effets physiologiques, pour la

plupart bénéfiques pour l'hôte. Le microbiote intestinal peut même être considéré comme un véritable organe à part entière.

2.1. Effet barrière et fonctions immunitaires

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 il est capable de stimuler la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Il induit également la production des IgA sécrétoires et favorise le bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales [4], 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 (élevées en milieu stériles et donc dépourvues de microbiote) et souris conventionnelles (élevées en animalerie classique) [5]. 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. Mais le plus intéressant est que ces anomalies ne se cantonnaient pas au système immunitaire intestinal, puisqu'on observait dans la rate et les ganglions lymphatiques des zones lymphocytaires atrophiées. Par ailleurs, quelques semaines après l'inoculation du microbiote de souris conventionnelles à ces souris axéniques, l'ensemble de ces anomalies disparaissaient. Au-delà de ces observations sur les fonctions globales du microbiote, il semble que certaines espèces bactériennes aient des propriétés spécifiques. 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 [6] alors que d'autres stimulent les Treg [7] par l'intermédiaire des acides gras à chaînes courtes qu'elles produisent [8]. Elles participent ainsi au maintien de l'homéostasie intestinale.

2.2. Fonctions métaboliques

Les principales sources d'énergie du microbiote intestinal sont les glucides et les protéines contenues dans les fibres alimentaires non digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur et qui parviennent dans le côlon. La nature et la quantité des substrats disponibles dépendent donc des individus et de leur régime alimentaire qui constitue un facteur environnemental susceptible d'influencer l'équilibre du microbiote. La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote colique, d'une part, permet aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et, d'autre part, génère la production d'une diversité de métabolites qui sont pour la plupart absorbés et utilisés par l'hôte.

2.2.1. Métabolisme des glucides

Selon les individus et leur régime alimentaire, 10 à 60 g de glucides fermentescibles par jour parviennent au côlon. Différents groupes bactériens du microbiote colique avec des activités complémentaires forment une chaîne trophique de dégradation anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires. La première étape est la dégradation des différents polymères en fragments plus petits (oligosides, oses, etc.) qui fait intervenir une grande variété d'hydrolases (polysaccharidase, glycosidases, etc.). Ces enzymes sont produites par les bactéries du microbiote colique dites « fibrolytiques », appartenant principalement aux genres

Bacteroides, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*. Les bactéries glycolytiques transforment les glucides ainsi produits en pyruvate en utilisant la voie de la glycolyse. Par la suite, le pyruvate est lui-même transformé via différentes voies métaboliques en acides gras à chaînes courtes, produits finaux de la fermentation. Il s'agit de l'acétate produit par la majorité des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides*, *Clostridium*...), du propionate synthétisé principalement par les espèces du genre *Bacteroides* et également par *Propionibacterium* et *Veillonella* et enfin du butyrate produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* [9].

2.2.2. Métabolisme des gaz

L'hydrogène est le gaz majoritairement produit lors des processus fermentaires, et ce, en grande quantité de façon quotidienne dans le côlon. Son élimination, essentielle à l'efficacité du processus fermentaire, est possible de plusieurs manières. Il peut être excrété par l'émission de gaz rectaux ou par voie pulmonaire, mais la plus grande partie de l'hydrogène est transformée in situ par des bactéries du microbiote colique dites hydrogénotrophes [10]. Les trois types de transformation principaux sont : en méthane par les archées méthanogènes (présents dans le microbiote colique de 30 à 50% des adultes), en acétate par les bactéries acétogènes, et enfin, en sulfures au potentiel délétère pour le colonocyte par les bactéries sulfatoréductrices (dont le genre prédominant est *Desulfovibrio*).

2.2.3. Métabolisme des protéines

La biodégradation des protéines est quantitativement moins importante que celle des glucides mais elle est fondamentale car les protéines représentent la principale source azotée des bactéries coliques. Chez certaines espèces (des genres *Veillonella*, *Fusibacterium*, *Clostridium*, etc.) ne fermentant pas les glucides, les acides aminés sont même utilisés comme source principale d'énergie. Le métabolisme des protéines fait intervenir plusieurs espèces ayant des activités complémentaires. Les bactéries dites « protéolytiques », appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*, sont capables par leur activité protéasique d'hydrolyser les protéines en petits peptides. Certaines espèces bactériennes peuvent assimiler ces peptides, ce qui s'accompagne fréquemment de la libération d'acides aminés libres qui seront utilisés par d'autres bactéries incapables d'assimiler directement des peptides. La fermentation des acides aminés utilise plusieurs réactions d'oxydation et de réduction dont la principale est la voie réductrice de désamination et aboutit comme la fermentation des glucides à la formation d'acides gras à chaînes courtes (acétate, propionate, butyrate) mais aussi d'ammoniac. Néanmoins, de nombreux autres composés comme des phénols, des acides dicarboxyliques et des acides gras ramifiés (isobutyrate, isovalerate, etc.) sont également produits. Les composés phénoliques et indoliques, issus de la dégradation des acides aminés aromatiques et qui sont potentiellement toxiques pour l'hôte, sont absorbés et détoxifiés dans la muqueuse colique, puis excrétés dans les urines. L'ammoniac est également absorbé dans le côlon, il rejoint le foie par la circulation portale où il est converti en urée qui sera éliminée par voie urinaire. L'ammoniac est aussi une source majeure d'azote pour un grand nombre de bactéries du microbiote colique qui l'utilise pour la synthèse d'acides aminés grâce à leur activité aminotransférase.

2.2.4. Métabolisme des lipides

Les lipides de la lumière colique comprennent les lipides non absorbés dans l'intestin grêle, ceux provenant de la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens. Ces acides gras sont transformés (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation...) par les bactéries du microbiote colique. Le cholestérol colique provient pour la majorité de la bile (70%) et pour le reste de

l'alimentation (20%) et de la desquamation des cellules épithéliales intestinales (10%). Il est converti par le microbiote en coprostanol qui n'est pas absorbé et donc est éliminé dans les fèces [11]. Cette efficacité est très variable d'un sujet à l'autre et le taux fécal de coprostanol pourrait être impliqué dans la réduction du risque cardiovasculaire et la cancérogénèse colique. Les acides biliaires, produit de transformation du cholestérol par le foie, sont conjugués à la glycine ou à la taurine, ce qui a pour conséquence une amphiphilie accrue. Quatre-vingt quinze pourcent des acides biliaires suivent le cycle entéro-hépatique : sécrétion biliaire, réabsorption au niveau de l'iléon terminal, retour au foie via le système porte, avant d'être à nouveau sécrété dans la bile. Seuls 5% des acides biliaires sécrétés dans la bile parviennent donc au côlon où ils sont métabolisés (déconjugaison, oxydation, épi-mérisation, 7-alpha-déshydroxylation, désulfatation, etc.) par les bactéries du microbiote en acides biliaires dits secondaires [12]. La déconjugaison (espèces des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, etc.) rend les acides biliaires plus hydrophobes et favorise leur absorption passive. Les acides cholique et chénodésoxycholique, acides biliaires primaires principaux chez l'homme, sont transformés par 7-alpha-déshydroxylation par les espèces du genre *Clostridium* en acides desoxycholique et lithocholique (acides biliaires secondaires) qui pourraient avoir un effet carcinogène sur la muqueuse colique. Les hormones stéroïdes et des xénobiotiques suivent également un cycle entéro-hépatique et les mêmes voies métaboliques avec conjugaison hépatique et déconjugaison par le microbiote colique.

En considérant le rôle fondamental que le microbiote intestinal joue dans la réponse immunitaire ainsi que dans différentes voies métaboliques essentielles de l'hôte, on peut facilement imaginer l'impact fonctionnel d'un déséquilibre de ce microbiote sur le développement de différentes pathologies immunitaires et métaboliques.

3. Implication du microbiote en pathologie humaine

Il est aujourd'hui clairement établi que le microbiote intestinal joue un rôle dans certaines pathologies du système digestif (cancer colorectal, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) mais également dans les cas d'obésité et d'autisme.

3.1. Microbiote intestinal et obésité

L'augmentation de la prévalence de l'obésité ces dernières années est telle qu'elle ne peut être uniquement due à des facteurs génétiques. Les chercheurs se sont intéressés au microbiote intestinal comme pouvant être un facteur environnemental influençant l'obésité. Son rôle dans le stockage des graisses et l'obésité a donc été récemment investigué. Des résultats parus dans le journal *Nature* en 2006 suggèrent que le microbiote intestinal contribue à l'absorption par l'hôte de glucides et de lipides et régule le stockage des graisses [13]. Ces effets seraient liés à l'induction par le microbiote de la lipogénèse hépatique et du stockage des triglycérides dans les adipocytes. D'autre part, la même équipe a montré que le microbiote de souris obèses (ob/ob), invalidées pour le gène de la leptine, comportait une proportion anormalement élevée de firmicutes et anormalement basse de bacteroidetes. De plus, le transfert du microbiote de ces souris obèses à des souris axéniques induisait une augmentation de l'extraction énergétique des aliments ingérés supérieure à celle induite par le transfert d'un microbiote de souris minces. Chez l'homme obèse, il existe, dans le microbiote fécal, une proportion augmentée de firmicutes et diminuée de bacteroidetes, comparativement aux sujets minces et la perte de poids semble corrélée avec l'augmentation de la proportion de bacteroidetes.

Ces données récentes suggèrent donc un lien entre le microbiote intestinal et l'obésité [13,14].

3.2. Microbiote intestinal et cancer

La prise en compte de la composition du microbiote intestinal s'annonce comme étant une nouvelle avancée dans la lutte contre le cancer du colon. En effet, plusieurs travaux s'accordent à dire que certaines des bactéries présentes au niveau du côlon pourraient en favoriser le développement.

Il existe une dysbiose, c'est-à-dire une modification de la composition du microbiote intestinal, chez les sujets souffrant d'un cancer colorectal [15]. Dans cette étude, les auteurs ont établi une carte de la dysbiose associée au cancer colorectal en s'intéressant aux espèces bactériennes colonisant les tumeurs versus celles retrouvées dans les zones de muqueuses saines adjacentes. Ils ont ainsi montré que les zones du colon touchées par les tumeurs présentaient moins de firmicutes et plus de bacteroidetes que les zones saines et représentaient une niche pour les coriobacteria (actinobacteria).

Il a également été montré l'implication de toxines bactériennes dans la survenue du cancer colorectal. Par exemple, la génotoxicité de souches d'*Escherichia coli* produisant la colibactine, une toxine capable d'induire des cassures double-brin de l'ADN et une instabilité génétique au sein de cellules épithéliales intestinales en culture a été largement démontrée [16]. La colibactine a été montrée comme promotrice de tumeurs colorectales [17].

3.3. Microbiote intestinal et autisme

Des études préliminaires ont montré qu'il existait une forme de dysbiose chez les enfants autistes avec une diminution de *Akkermansia muciniphila* et de *Bifidobacterium* spp. dans les selles de ces patients [18]. Une autre étude récente a montré, sur des biopsies réalisées chez des enfants présentant un trouble autistique et souffrant de troubles gastro-intestinaux, une augmentation des phylotypes appartenant à la famille Alcaligenaceae et au genre *Sutterella*, particulièrement les espèces *S. wadsworthensis* et *S. stercoricanis* [19].

Pour témoigner de l'influence des bactéries intestinales sur le comportement, l'administration de certains probiotiques a été étudiée. Par exemple, la consommation pendant 2 mois du probiotique *Lactobacillus casei* conduisait à une diminution de l'anxiété chez des patients atteints du syndrome de fatigue chronique [20]. En 2013, un groupe de chercheurs américains a montré que, chez des souris avec des troubles autistiques, l'intestin contenait moins de bactéries de l'espèce *Bacteroides fragilis* que chez les souris témoins. L'administration de cette souche bactérienne a permis une amélioration des troubles psychomoteurs liés à l'anxiété et une amélioration de la communication entre individus [21].

3.4. Microbiote intestinal et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Des études moléculaires, indépendantes de la culture, basées pour la plupart sur le séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S, ont permis de mettre en évidence certaines anomalies du microbiote intestinal au cours des MICI. Ces anomalies sont :

- une forte instabilité du microbiote au cours du temps ;
- la présence d'environ 30% de bactéries inhabituelles ;
- une restriction de la biodiversité généralement aux dépens du phylum des firmicutes ;
- une augmentation de la concentration bactérienne muqueuse [22].

Cette dysbiose est caractérisée par un déficit en certaines bactéries, telles que *F. prausnitzii*, du groupe *C. leptum*, mais aussi par une augmentation de certains pathogènes tels que *E. coli* AIEC ou *Mycobacterium avium paratuberculosis* [23,24]. La dysbiose est donc un élément clé dans la physiopathologie des MICI. En comparant le profil du microbiote intestinal obtenu par qPCR sur les selles de patients atteints de MICI la dysbiose, et particulièrement le déficit en *F. prausnitzii*, semble plus marquée chez les patients en poussée par rapport à ceux en rémission. Cette observation nous incite à penser qu'une dysbiose plus marquée pourrait être prédictive de rechute. Récemment, une étude microbiologique, insérée dans la cohorte STORI du GETAID, a permis de mettre en évidence la dysbiose associée à la maladie de Crohn (MC) comme facteur prédictif de récurrence clinique après arrêt du traitement par infliximab au cours d'une MC bien contrôlée. Ces travaux mettent en évidence une dysbiose au cours de la MC plus marquée chez les futurs rechuteurs avant même l'arrêt du traitement par infliximab. La quantité de bactéries appartenant aux groupes *Clostridium coccoides* et *Bacteroides* (et apparentés) ainsi que la prévalence de l'espèce *F. prausnitzii* dans les selles permet de discriminer les patients qui resteront en rémission des futurs rechuteurs [25].

3.5. Les pistes de traitement utilisant le microbiote pour le traitement des pathologies intestinales

3.5.1. Le transfert de flore

Cette technique a montré des résultats encourageants en cas d'infections récurrentes par *Clostridium difficile* ou dans le traitement de troubles intestinaux après un traitement antibiotique [26]. Cependant, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé préconise la limitation de la transplantation de flore fécale aux cas graves et pour lesquels, les traitements conventionnels n'ont pas d'effet.

Récemment, des médecins néerlandais ont recensé les essais de transplantation de microbiote fécal dans différentes pathologies digestives. Il a été montré que dans les cas d'infections récurrentes à *C. difficile*, la transplantation de microbiote avait une efficacité de 90%. Dans le cas de la rectocolite hémorragique (RCH), les résultats sont prometteurs puisqu'on observe jusqu'à 68% de rémission après la transplantation. Dans le cas de la MC, de la constipation chronique et du syndrome de l'intestin irritable, les études sont encore trop limitées en termes de nombre de patients pour livrer des résultats interprétables [27].

3.5.2. L'utilisation des probiotiques

Par définition, les probiotiques sont des micro-organismes vivants, non pathogènes, qui lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, impactent positivement sur la santé de l'hôte. Les effets bénéfiques apportés par les probiotiques peuvent être : une normalisation de la perméabilité membranaire, un retour à un état de normobiose ou encore une régulation négative de la réponse intestinale pro-inflammatoire. Plusieurs études ont déjà montré l'efficacité des probiotiques dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : ainsi par exemple, la souche *E. coli* Nissle 1917 (dénomination commerciale Mutaflor®) présente une efficacité similaire à celle d'anti-inflammatoires de synthèse tels que la mésalazine dans le maintien en rémission de la RCH. À ce jour, les preuves de l'efficacité des probiotiques dans le maintien en rémission et de la prévention des rechutes en postopératoire dans les cas de MC, restent peu nombreuses et surtout contradictoires.

3.5.3. La recherche et l'utilisation de molécules d'origine bactérienne

Dans la course à la recherche de traitement pour soulager et soigner les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques

de l'intestin, les chercheurs s'intéressent aux métabolites issus des bactéries composant le microbiote intestinal.

Par exemple, la perte de *F. prausnitzii* associée au développement de la MC a suggéré un rôle anti-inflammatoire de cette bactérie. Cela a pu être vérifié in vitro sur des modèles cellulaires épithéliaux intestinaux et in vivo sur un modèle de colite murine [28]. L'identification des composés bactériens responsables de cette activité anti-inflammatoire a fait l'objet de recherches approfondies. Un fractionnement bioguidé du surnageant de *F. prausnitzii* a permis d'attribuer l'activité anti-inflammatoire à une protéine bactérienne de 15 kDa, la protéine MAM et à 7 peptides issus de cette protéine [29]. L'utilisation de cette protéine pourrait être envisagée comme traitement de l'inflammation intestinale ou comme marqueur de la dysbiose associée à la MC.

4. Conclusion

Le microbiote intestinal humain contient, entre autres micro-organismes, environ 10^{14} bactéries et représente un écosystème extrêmement complexe. Plus de 90% des espèces du microbiote intestinal ne sont pas cultivables en laboratoire et il a fallu attendre l'avènement de méthodes indépendantes de la culture pour définir précisément la structure à l'échelle des phyla et des grands groupes phylogénétiques et mieux caractériser la diversité du microbiote intestinal. Au-delà de l'étude de sa composition, il a été mis en évidence que le microbiote intestinal exerce des fonctions majeures pour la physiologie de l'hôte à la fois métaboliques mais aussi d'effet barrière et de maturation du système immunitaire. Des modifications structurales et, par conséquent, fonctionnelles du microbiote sont impliquées dans de nombreuses pathologies humaines, notamment digestives et métaboliques. Outre les traitements modulant le microbiote (transfert de flore, probiotiques...) qui permettent ainsi de moduler certaines fonctions physiologiques, la recherche sur les métabolites issus du microbiote pourrait conduire à terme à de nouvelles perspectives thérapeutiques prometteuses.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635–8.
- [2] Nielsen HB, Almeida M, Juncker AS, Rasmussen S, Li J, Sunagawa S, et al. Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nat Biotechnol* 2014;32:822–8.
- [3] Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59–65.
- [4] Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol* 2004;12:129–34.
- [5] Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004;4:478–85.
- [6] Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 2009;31:677–89.
- [7] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011;331:337–41.
- [8] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341:569–73.
- [9] Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol Lett* 2002;217:133–9.
- [10] Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR, Cummings JH. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology* 1992;102:1269–77.

- [11] Lichtenstein AH. Intestinal cholesterol metabolism. *Ann Med* 1990;22:49–52.
- [12] Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res* 2006;47:241–59.
- [13] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027–31.
- [14] Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915–20.
- [15] Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, Peters WHM, Roelofs R, Boleij A, et al. Towards the human colorectal cancer microbiome. *PLoS One* 2011;6.
- [16] Nougayrede JP, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuskiewicz E, Gottschalk G, et al. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science* 2006;313:848–51.
- [17] Arthur JC, Perez-Chanona E, Muhlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan TJ, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012;338:120–3.
- [18] Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ, Gerber JP, Angley MT, Conlon MA. Low relative abundances of the mucolytic bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in feces of children with autism. *Appl Environ Microb* 2011;77:6718–21.
- [19] Williams BL, Hornig M, Parekh T, Lipkin WI. Application of novel PCR-based methods for detection, quantitation, and phylogenetic characterization of *Sutterella* species in intestinal biopsy samples from children with autism and gastrointestinal disturbances. *MBio* 2012;3.
- [20] Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog* 2009;1.
- [21] Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013;155:1451–63.
- [22] Seksik P. [Gut microbiota and IBD]. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34(Suppl. 1):S44–51.
- [23] Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1183–9.
- [24] Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, et al. Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;115:1405–13.
- [25] Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, et al. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:978–86.
- [26] Dinh A, Bouchand F, Le Monnier A. [Current treatment and epidemiology of *Clostridium difficile* infections]. *Rev Med Interne* 2015;36:569–602.
- [27] Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, D'Haens GR, de Vos WM, Zoetendal EG, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:5359–71.
- [28] Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16731–6.
- [29] Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2015.