

Microbiote intestinal, actualités et applications pratiques

Compte-rendu de la présentation du 24/03/2015 du Docteur Eveline SADOON-JOURNO
(Gastro-pédiatre, Ancien chef de clinique et ancien praticien attaché à l'hôpital Necker)

Introduction

- Le microbiote intestinal, c'est la flore intestinale.
Il a un rôle en physiopathologie, thérapeutique, et recherche.
C'est un état d'équilibre, mais il y a des états de dysbiose.
- Les probiotiques constituent le traitement des dysbioses
- Applications pratiques

Le microbiote intestinal

- C'est une découverte récente, il a été étudié au 21^{ème} siècle par un programme européen de génétique moléculaire (étude du gène de l'ADN ribosomal bactérien). Il échappait aux techniques classiques de mise en culture.
- 100.000 millions de bactéries (10 fois plus que les cellules du corps humain, 100 à 1000 fois plus de gènes que le génome humain), 99% anaérobies.
- 1500 espèces, 3 grands groupes
 - Dominant : anaérobies strict (Firmicutes, Bactéroidètes et Actinobactéries)
 - Sous-dominant anaérobies facultatif
 - Et un groupe de passage (ex levures)
- dans tout le tube digestif, avec gradient croissant de l'estomac vers le colon (maximum dans le colon droit 10^9 à 10^{12} bactéries/g de contenu).

Variations individuelles

- 200 espèces différentes avec combinaison propre à chacun, mais il y a un noyau commun partagé par une majorité d'individus ; et il y a des combinaisons spécifiques d'un état normal ou pathologique.
- Il dépend de facteurs génétiques et d'environnement :
 - Le microbiote de jumeaux est plus proche que celui d'apparentés non jumeaux, et plus proche que celui des non apparentés.
- Le tube digestif est stérile in utero, puis colonisé pendant passage dans la filière génitale. Il y a colonisation du grêle, puis du colon.

En cas de césarienne, la contamination est retardée ; l'environnement de l'accouchement (stérile), la prématurité, l'usage d'antibiotiques à large spectre retardent aussi cette contamination.

-Le microbiote intestinal est de type adulte vers 3-4 ans.

-Il est variable selon type d'alimentation, selon le lieu de naissance (sud de l'Europe, surtout bactéroïdètes, mais dans le nord surtout bifidobactéries)

Ses fonctions : très proches malgré la diversité

- Dans la maturation des fonctions digestives, angiogenèse, trophicité, rôle dans le système neuromusculaire (motricité), le système de défense non spécifique.
- Fonction métabolique et nutritionnelle
 - dégradation glucides et protides
 - production d'acides gras à chaîne courte
 - métabolisme de substances énergétiques
 - production de micronutriments (vit K et B12)
- Rôle de barrière
 - protection contre les toxines bactériennes
 - compétition avec les germes pathogènes (pour les nutriments, sites d'adhérence...)
- Rôle dans le système immunitaire
 - Dans la tolérance des allergènes alimentaires.
 - Le système inné repose sur des récepteurs des cellules humaines adaptés aux molécules microbiennes (toll-like réceptors TLR)
 - Dialogue entre cellules humaines et microbiote
 - Le couple TLR-ligand joue un rôle dans l'élaboration d'une réponse inflammatoire (avec différenciation des lymphocytes T en Th1), ou d'une réponse allergique (différenciation en Th2, et production d'IgA et IgE).
 - En cas de perturbation, il y a perte de tolérance des antigènes alimentaires et déclenchement d'une réponse allergique ou inflammatoire.

La dysbiose

C'est un déséquilibre du microbiote, une perturbation du noyau commun de bactéries.

Il est autorégulé, et revient à l'équilibre un à deux mois après une agression, mais le déséquilibre est durable en cas d'agression répétée.

Chez l'adulte le rapport firmicutes/bactéroïdètes est de 10/1,

Chez l'obèse 100/1

En cas de MICI 1/1 ou 3/1

Prébiotiques et probiotiques

Prébiotique : c'est le substrat, ingrédient alimentaire non digestible, oligosaccharide
Il stimule de manière sélective l'activité d'un nombre limité d'espèces bactériennes au niveau du colon.

Probiotique : microorganisme non pathogène, ingéré vivant, qui a une influence bénéfique en modifiant l'écosystème intestinal.

Symbiotique : c'est l'association des deux.

Les probiotiques, critères d'efficacité

- ils sont ingérés vivants
- ils conservent leur effet après la digestion
- ils doivent coloniser l'intestin en nombre suffisant et se fixer sur le revêtement muqueux

Les effets thérapeutiques sont variables selon la souche, le dosage, les techniques de fabrication et conservation. Ils doivent être démontrés

Mécanisme d'action : ils miment l'effet du microbiote sain, ils ont une action sur la perméabilité intestinale, la synthèse de mucines.

Ex Saccharomyces Boulardii inhibition des toxines bactériennes, effet anti-inflammatoire, stimule les polyamines intestinales (augmente l'expression des enzymes de la bordure en brosse), effets antisécrétoires

Effets secondaires :

- Translocation bactérienne ou fongémie (par exemple à Saccharomyces, ou endocardite à lactobacilles) donc attention sur terrains débilisés
- Production de métabolites toxiques,
- Transfert de gènes de résistance aux antibiotiques
- Risque allergique (allergènes masqués, comme le lait de vache ou l'œuf, qui ne sont pas toujours mentionnés dans le Vidal).

Sur 11 probiotiques étudiés, 8 mentionnent la présence de lait de vache, aucun la présence d'œufs, pourtant on retrouve la présence de protéines de lait dans 10 cas sur 11 et d'œuf sans 3/11.

En 2006, un cas d'allergie au Bacilor avec prick-test Bacilor positif.

Il faut donc être vigilant sur la traçabilité, les allergènes masqués, la standardisation, se méfier de la substitution en pharmacie et de l'automédication.

Il faudrait des réunions d'experts pour imposer une réglementation plus rigoureuse.

Ceux qui sont classés comme médicaments sont en général plus fiables que les compléments alimentaires

Seul Saccharomyces aurait des études effet /dose sérieuses

Quelques exemples : Ultra-levure (Saccharomyces Boulardii) - Biogaia* (Lactobacillus Reuteri) - Bacilor* (Lactobacillus Rhamnosus) - Probiolog* (Lactobacillus acidophilus et Bifidobacterium lactis).

Applications pratiques

Les maladies allergiques

Rôle dans la modulation du système immunitaire

Il y a corrélation entre augmentation du risque asthme-allergie, et antibiotiques avec dysbiose fécale chez le nourrisson atopique (diminution des bifidobactéries et augmentation des bactéroïdètes) . Correspond à la théorie hygiéniste : augmentation des allergies par diminution de l'exposition aux antigènes bactériens.

Mais les études sont contradictoires, il y a de nombreux biais méthodologiques.

-LGG versus placebo chez femmes enceintes dont un parent ou le partenaire était atopique : chez les nourrissons 23% dermatite atopique dans groupe LGG, 46% dans groupe placebo- même résultat 4 ans plus tard

-impact chez la femme enceinte d'une supplémentation en LGG 6 mois avant et 6 mois après accouchement : 3 fois moins de dermatites atopiques avant 2 ans et diminution du risque allergique avec suivi à 5 ans.

-260 nourrissons présentant une allergie aux protéines de lait de vache, et suivi de l'acquisition de la tolérance à 12 mois :

- 43,6 % dans groupe Nutramigen
- 78,9 % avec Nutramigen LGG
- 32,6 % dans le groupe lait de riz
- 23,6 avec lait de soja
- 18,2% avec formule d'acides aminés

Il y a un rôle immuno-modulateur des peptides de caséine, et l'ajout de LGG augmente l'acquisition de la tolérance.

Les résultats sont différents avec une autre souche ; rôle possible sur les cytokines impliquées dans l'APLV.

L'alimentation du nourrisson

Presque toutes les formules lactées sont enrichies en pré ou probiotiques pour se rapprocher de la flore du nourrisson allaité (riche en Bifidobactéries).

Prévention des diarrhées, augmentation des IgA sécrétoires, diminution de l'atopie.

Les diarrhées

Utiles dans la prévention des diarrhées notamment chez l'enfant

Il y a dysbiose, augmentation des aérobies, diminution des anaérobies, et déplacement du microbiote du colon droit vers le gauche. Un traitement par LGG réduit de 24 heures la durée de la diarrhée et diminue le nombre de selles.

Dans les diarrhées aux antibiotiques (clostridium difficile) on utilise Saccharomyces Boulardii.

Utilisé aussi en prévention des entérocolites nécrosantes chez les prématurés dans les unités de soins.

Dans les infections à Helicobacter Pylori

- s'acquiert dans l'enfance avant 5 ans
- éradication complexe
- S.Boulandii pourrait être efficace pour l'éradiquer chez l'enfant)

Dans les troubles fonctionnels intestinaux (10 à 15% de la population) : il y a un état de dysbiose avec prolifération de bactéries occasionnelles, entraînant fermentation, dysmotricité. Un traitement d'au moins 8 semaines aurait un intérêt d'après plusieurs méta-analyses.

Dans les MICI :

- Elles sont en augmentation chez l'enfant dans les pays développés (surtout la maladie de Crohn).
- Il y a un conflit entre le système immunitaire et le microbiote
- Des liens sont établis entre certains types de microbiote et la maladie de Crohn
- Et il y a des gènes prédisposants.

Le rapport Firmicutes/Bactéroidètes est de 1/1 ou 1/3 ; il y a un déficit en Faecalibacterium Prausnitzii qui a un rôle anti-inflammatoire.
Les essais thérapeutiques avec LGG sont décevants.

Dans la dysbiose chez l'obèse :

Rapport Firmicutes/Bactéroidètes 100/1

La transplantation du microbiote d'une souris obèse à une souris axénique (sans germes) augmente la masse grasse

Il y a production d'hormones impliquées dans la balance énergétique, augmentation de l'absorption de glucose et baisse de la sensibilité à l'insuline.

En recherche, essai de transplantation du microbiote pour lutter contre l'insulino-résistance.

Conclusion

C'est une énorme biomasse, interface avec l'environnement.

Sa connaissance constitue une avancée majeure avec de nombreuses perspectives thérapeutiques.

Ses interactions avec le système immunitaire constituent un thème de recherche.