LE MICROBIOTE

UN ORGANE À PART ENTIÈRE ?

OU

UNE CO-ÉVOLUTION SYMPATHIQUE*?

*** sympathique du latin impérial *sympathia*: entente naturelle**

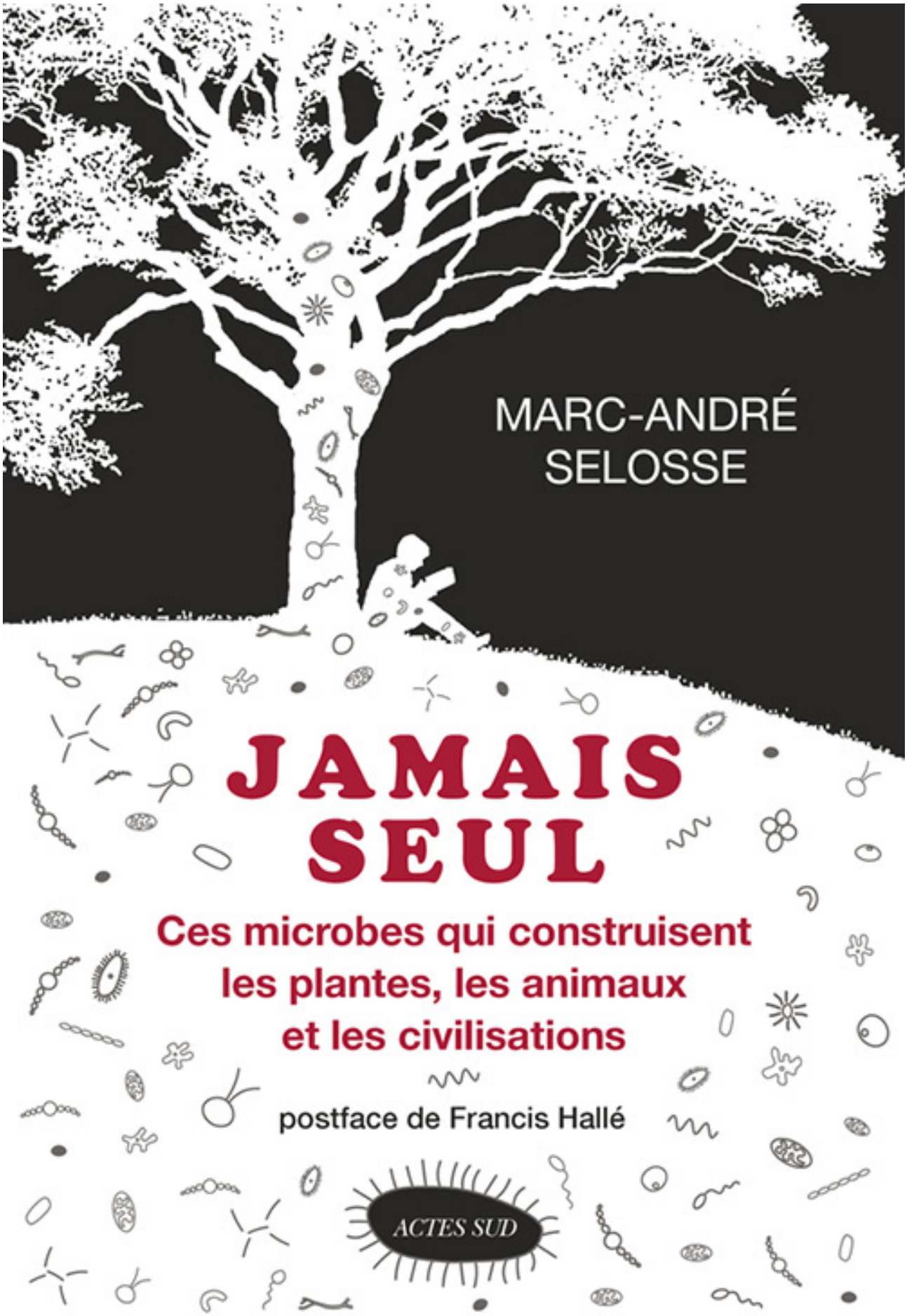
Le microbiote intestinal

Un organe à part entière

Coordonné par
Philippe Marteau
et Joël Doré

24 04 2019

JL John Libbey EUROTEXT


MARC-ANDRÉ
SELOSSE
JAMAIS
SEUL
Ces microbes qui construisent
les plantes, les animaux
et les civilisations
postface de Francis Hallé
ACTES SUD

INTRODUCTION.

Notre microbiote actuel récapitule la longue histoire de la **co-évolution** entre les organismes supérieurs et leur microbiote jusqu'à l'homme moderne.

Il est indispensable à l'homme et représente la première **barrière** entre lui et son environnement alimentaire, culturel et social,.
Il y a une coopération étroite, voir intime, entre les deux partenaires, c'est la **symbiose microbiote-hôte**, forcément bénéfique, dans l'ensemble, puisque là depuis plus de 200 000 ans …..mais pas que ! .
(il existe aussi un dialogue microbiote-microbiote que nous n'aborderons pas)

DÉCOUVERTE et COMPOSITION DU MICROBIOTE

(1632-1723) Antonie Van LEEUWENHOEK, « que rien ne semblait prédisposer à poser la première pierre de la microbiologie », drapier néerlandais, étudiait la qualité de la maille et du fil avec un microscope rudimentaire qu'il avait amélioré et qui grossissait 300 fois l'objet observé.

« Dans les temps libres que lui laissait son industrie il observa des échantillons variés sous ses objectifs, eaux diverses, macérations de plantes, vinaigre … jusqu'à sa salive, des selles… Le premier il décrivit les microbes, et ses microbes , si bien que dés les prémices de la microbiologie, l'homme avait vu son propre microbiote »
Jamais seul, Marc-andré SELOSSE, Actes sud 2017.

Après des cultures difficiles en anaérobies strictes, longues et incomplètes, c'est à partir de 1995 que l'analyse a été possible de façon précise grâce, sur haemophilus influenzae, au premier séquençage génomique.
Le **séquençage haut débit des génomes microbiens,** analyse génomique d'ADN d'écosystèmes complexe sans besoin d'isoler des éléments d'une population, a permis d'identifier à partir de n'importe quelle bouillie microbienne, les organisme présents par le biais de leur gènes. Nous parlons alors de **métagénomique.**
Cet outil révéla ce qu'un siècle de culture n'avait pas détecté: plus de 80% des microbes chez l'homme ne sont pas cultivables .

Mais cette analyse des gènes fait bien plus, **elle nous permet de deviner les métabolismes et les mécanismes biochimiques potentiellement en œuvre au sein du microbiote.**
Il nous renseigne alors sur **le métabolome**

Nous sommes, de la surface de notre organisme à ses cavités les plus profondes , un écosystème microbien très diversifié.
Nous pouvons lire, ici ou là, que nous aurions 10 à 100 fois plus de bactéries que de cellules humaines (étude unique de 1970). Cette idée a récemment été réévalué **à 1/1**, en comptant les GR qui représente 85% de nos cellules (10 000 millards) .Bactéries = (10 000 milliards dans l'intestin, 1000 milliards sur la peau, 100 milliards dans les autres cavités. Mais si nous enlevons les GR rapport de 1cellule/10 bactéries.

Au delà d'un petit nombre de champignons (levures), nos bactéries appartiennent à 8 grands groupes (ce qui est peu, il en existe plus de 60 et le sol en abrite une vingtaine !), dont 4 en particulier: **FIRMICUTES** (dont Lactobacilles et Clostridium) et **BACTEROÏDÈTES** (dont Bactéorides et Prevotella): les plus nombreux, 30% chacun de nos bactéries, **puis les ACTINOBACTERIES** (dont Bifidobactéries) **et PROTEOBACTERIA** moins représentées (dont E. Coli, Proteus mirabilis, H. Pylori)

N'oublions pas de mentionner un groupe dont l'importance reste à définir: celui des *BACTÉRIOPHAGES.*

Il y en aurait autant, voir beaucoup plus, que d'espèces bactériennes, la plupart des bactéries hébergent dans leur génome un virus, ou plusieurs , dans un « état dormant ».

Ils participent au renouvellement des populations bactériennes: ils peuvent se réveiller et détruire leur hôte pour aller infecter d'autres bactéries.

Leur lieu de vie privilégié est le mucus où ils set tiennent en embuscade.

L'analyse plus fine des bactériophages montre qu'à la surface de leur capside, ils disposent de molécules semblables à des antigènes qui reconnaissent spécifiquement certains glycanes de la mucine. Ces glycanes leur permettent de s'arrimer au mucus tout en attendant leur proie spécifique. Les auteurs suggèrent alors une plausible coévolution entre l'hôte animal, ici l'homme, et le phage.
L'organisme produirait les groupements glucidiques permettant aux bactériophages combattant les bactéries pathogènes les plus courantes d'y proliférer, de manière à disposer d'une armée prête à se battre au niveau du mucus.

Cette substance visqueuse disposerait alors d'une sorte de mémoire immunitaire. Ce serait un bel exemple de symbiose entre un virus et son hôte, si cela venait à être démontré.

Leur rôle et leur mode d'action dans cet écosystème reste à définir.

<u>L'évolution du microbiote s'est faite selon deux tendances</u>

1- les espèces proches évolutivement ont souvent des microbiotes voisins.
2- les microbiotes d'animaux partageant le même régime alimentaire se ressemblent par leur composition et leur degré de diversité .

Aérobie en surface, notre microbiote évolue en pénétrant de plus en plus profondément dans l'organisme vers l'anaérobiose strict.

=> notre **microbiote est trié à partir du milieu par des facteurs multiples:** biologiques (sexe, âge), culturels (mode de vie, hygiène, alimentation).

Derrière les différences individuelles et inter-culturelles existent , chez l'homme, 3 grands types de microbiotes , ***les entérotypes,*** présents chez des individus de toutes nationalités, tous sexes et de tous âges, les entérotypes **se caractérisent par le type de bactéries dominantes**. Ils représentent une « signature » bactérienne.

Ils dépendent essentiellement de l'alimentation qui en est donc le facteur déterminant.

Ainsi - le type *Prevotella* , (phylum des Bacteroïdetes): pour une alimentation riche en sucres et en fibres

- le type R*uminococcus*, (ordre des clostridiales phylum des Firmicutes): consommation alcool et lipides polyinsaturés.
- le type *Bacteroïdes*, (phylum des Bacteroïdetes) régime riche en lipides saturés et en protéines.

Les entérotypes sont des microbiotes extrêmes et fréquents, assez stables au cours du temps car résilient, même si possibilité de changer d'entérotypes en qq mois sous l'influence de l'alimentation, voir de certains médicaments …

L'étude MetaHIT [3] a identifié un total de 3,3 millions de gènes différents appartenant à plus de 1000 espèces différentes principalement d'origine bactérienne. Elle a également montré que le microbiote intestinal est propre à chaque individu, il est unique sur le plan quantitatif et qualitatif. Un individu présente environ160 espèces de bactéries, une moitié est communément retrouvée d'un individu à l'autre, toutefois on distingue trois entérotypes principaux selon la nature des espèces qui prédomine dans le microbiote: Bacteroïdes (phylum des Bacteroïdetes) Prevotella (phylum des Bacteroïdetes) et Ruminococcus (ordre des clostridiales phylum des Firmicutes). Un entérotype représente une « signature » bactérienne.

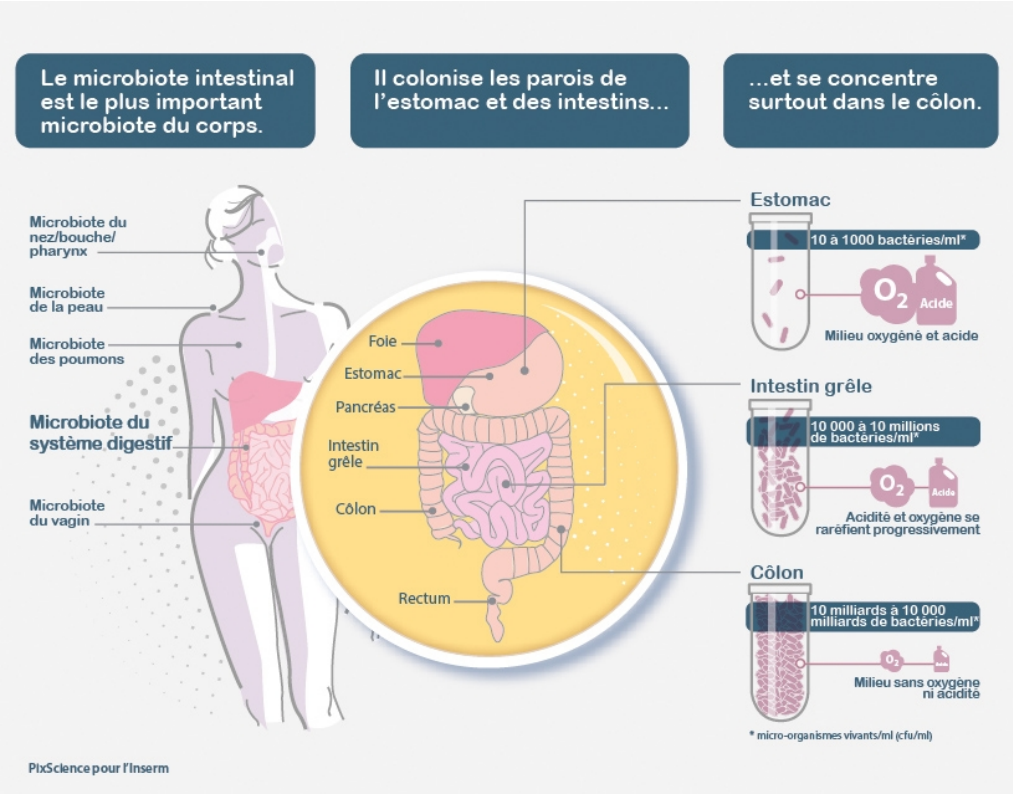
La plus grande partie des espèces dominantes dans le microbiote fécal d'un individu lui sont propres, à hauteur de 80% -> **Empreinte fécale spécifique de l'individu**. Mais elle porte aussi l'identité du groupe.
Ainsi, un petit nombre d'espèces (quelques dizaines) pourraient constituer un ensemble partagé par la plupart des individus: **noyau phylogénétique**. Observation cohérente avec le fait que les humains sont tous proches en termes de grandes fonctions digestives et partagent les mêmes éléments fondamentaux de leur physiologie intestinale.

Les microbes sont partout, la peau, le nez, de la bouche à l'anus, les poumons, le vagin, la vessie, et jusque dans nos cellules !! (chaque cellules contient une centaine de « bactéries » = mitochondries).

Le poids du microbiote est de 1,5 à 2 kgs de bactéries et de levures !!.
Et nous expulsons 0,5 à 2 l de gaz/j, respiration et flatulences

Chez l'homme, le microbiote qui structure le plus fortement la physiologie est celui de l'intestin, surtout le colon : plus de **4000 espèces en tout et environ 500/individu.** (nous pensions 160 en 2016 (cf MétaHIT), c'est dire que tout n'est pas encore écrit !)
Plus le bol alimentaire progresse dans l'intestin, plus il se colonise, tant et si bien que les microbes représentent 60% des selles (100 milliards de bactéries / gr), ceux qui restent sont des **résidents symbiotiques.**

L'estomac par son acidité (1000x> peau), en abrite juste une petite centaine d'espèces et l'intestin grêle par sa longueur, 6m, et surface 250 m2, ont une densité très faible à faible par rapport au colon qui pour 1m50 de long a environ la même surface.



Au delà du terrain génétique, des changements environnementaux font fluctuer le microbiote.

Même si notre microbiote est stable dans le temps , des fluctuations existent: un exemple brutal est la prise d'antibiotiques, qui conduit à rejeter plus de bactéries résistantes dans nos selles, propagent leurs résistances dans l'environnement et contribuent à affaiblir le pouvoir de nos antibiotiques.
Les antibiothérapies courtes autorisent un retour à l'état antérieur en une semaine => forte résilience.

FACTEURS INFLUENÇANT LE MICROBIOTE

GÉNOTYPE:

déterminisme génétique de mieux en mieux démontré. (jumeau homo, hetero et non-apparenté) mais se dissocie au cours du temps => environnement.
La solidité de la génétique est variable aussi selon les genres bactériens.

<u>ENFANT:</u>

Dés la rupture des membranes foetales voir in utero « contaminations » bactériennes par la mère et l'environnement, bactéries aéro puis aéro-anaérobies puis anaérobies.

<u>Le premier contact avec le monde compte beaucoup</u>:

les enfants nés par voie naturelle sont contaminés à la naissance par des microbes d'**origine vaginale *(Lactobacillus)*** et **fécale *(Bifidobactérium et bacteorides),*** (tandis que ceux nés par césarienne acquièrent un microbiote plus proche de celui de la peau maternelle, avec par exemple divers staphylocoques).

L'acquisition d'un microbiote intestinal stable et protecteur est un enjeu majeur de nos premières années. Il doit à la fois être diversifié et comporter des espèces favorables, comme les ***Bifidobactérium***, qui protègent des pathogènes , en réduisant la perméabilité intestinale, en modulant l'inflammation et en évitant ainsi toute sur-réaction inutile du système immunitaire à la présence microbienne.

Il faut au nourrisson un équilibre favorisant les bifidobactéries et les lactobacilles, mais limitant les entérobactéries, les staphylocoques et les clostridium, moins favorables voir pathogènes. Ce qui explique que l'accouchement par voie basse soit bénéfique: le **vagin** favorisant, par ses sécrétions acides et ses conditions peu oxygénées, un microbiote fermentaire (***Lactobacillus, Bifidobacterium…***) qui augmente aussi l'acidité d'un facteur 10 !.
Les facteurs qui empêchent cet équilibre nuisent à un développement immunitaire optimal et accroît, plus tard, dans la vie, les risques de maladies auto-immunes, d'asthme et de diabète de type 1.

L'allaitement à dominance Bifidobactérium, empêche l'installation précoce de certaines colonies peu bénéfiques (clostridium, bacteroides).

<u>Quatres facteurs déstabilisants existent:</u>

<u>Age gestationnel:</u> -> prématurité -> ↓ diversité -> ↓ rapport anaérobie/aérobie
-> La qualité de la colonisation (oral, vaginal, translocation, hématique ?) in utero, placentaire et méconiale, rôle dans la prématurité.
Les prématurés sont plus sujets aux entérocolites ulcéro-nécrosantes (5%) avec 30% de décès: l'administration de ***bifidobactéries*** aux prématurés divise par 2 la fréquence de cette pathologie.

<u>Mode d'accouchement:</u> Césarienne entraîne un retard de colonisation par des bact. maternelle considérée comme bénéfiques et confèrent à l'enfant un microbiote intestinal de type cutané (Staphyloccoque….) , avec laquelle notre espèce n'a pas co-évolué dans cette localisation corporelle.
L'apport de fluide vaginaux maternels peut corriger cela , mais n'est pas réalisée en routine.

<u>Type d'alimentation :</u>

L'utilisation de lait maternisé, moins favorable, que le lait maternel qui favorise un bon microbiote de deux façons:
* *colonisation directe* par des bactéries de la surface mammelonnaire et des orifices des glandes mammaires.
* Mais, le plus surprenant, est que *le lait maternel contient un aliment pour les bactéries favorables:* ***les oligosaccharides***

Ainsi, outre les anticorps maternelles transmis à l'enfant, le lait maternel contient des ***oligosaccarhides***, qui par leur abondance (15g/l) sont le troisième constituant du lait derrière le lactose et les lipides.
Ces ***oligosaccarhides*** ne sont pas digérés par l'enfant, méconnus longtemps, ils ont pourtant un rôle majeur: ils corrigent le microbiote. ***Ils agissent en fait en nourrissant des bifidobactéries et des lactobacilles favorables*** , qui les digèrent.

Le génome de la bifidobactérie ***Bifidobacterium infantis*** comporte un grand nombre de gènes pour capturer et digérer ces oligosaccharides, ce qui l'adapte au lait humain et la rend plus compétitive et colonise mieux les enfants nourris au lait maternel. C'est une preuve étonnante de la co-évolution entre l'homme et certaines bactéries favorables de son microbiote.

Ces oligosaccharides représentent, à coté des probiotiques, un ***prébiotique***, molécules qui ont des effets sur la composition du microbiote, ***ils servent aussi de leurre aux pathogènes*** en ressemblant aux molécules de surface des cellules intestinales sur lesquels ils s'attachent.

Allaitement dominance Bifidobactérium, empêche l'installation précoce de certaines colonies (clostridium, bacteroides).

Richesse du lait maternelle en IgA, enzymes,, facteur de croissance, cytokines, macro micro nutriments, composés antimicrobiens tel que oligosaccharides avec propriétés antimicrobiennes, immunostimulantes.

Il contiendrait aussi des bactéries commensales de la peau mais aussi entero mammaire, par translocation puis internationalisation dans les leucocytes.

La ≠ entre lait infantile et maternelle ce sont **les oligosaccharides** (3 eme composant du lait

=> le lait infantile enrichi en prébiotique **GOS** (Galactoligosaccharride) **et FOS** (Fructoligosaccharride) qui ↑le nombre de bifidobactrium et lactobacilles intestin.

il stabilise son microbiote vers 3 ans (≈ microbiote adulte)
Cela se réalise en parallèle de son système immunitaire

Anthibiothérapie:

Si Précoce et > à 3j -> résistances possible (large spectre)
-> ↓ biodiversité

Si mère en pré-partum -> surtout en antibioprophyllaxie du streptocoque B -> ↑ résistance à la péni

ANAES « En dehors des situations à risque d'accouchement imminent (rupture prématurée des membranes, menace d'accouchement prématuré, suspicion de chorioamniotite), il n'est pas recommandé de traiter le portage asymptomatique vaginal de ces bactéries. »
« En ce qui concerne le streptocoque du groupe B, le traitement à distance de l'accouchement des femmes enceintes porteuses asymptomatiques ne doit pas être réalisé car il ne diminue pas le taux de portage à l'accouchement (grade A). »

Les perturbations peuvent durer plusieurs mois***.***

Ainsi à la naissance , notre mère nous prodigue donc probiotiques maternelles et prébiotiques du lait.

Le recrutement du microbiote va se poursuivre, au gré des objets portés à la bouche, des aliments, des bises et du toucher des adultes. Mais le microbiote intestinal reste fluctuant, il n'acquiert sa stabilité et composition, caractéristiques des microbiotes d'adultes, qu'à l'âge de deux ou trois ans, et ceci de façon conjointe avec la maturation de son système immunitaire.

AINSI, UNE DYSBIOSE PRÉCOCE peut favoriser:

À COURT TERME -> Sepsis, entéropathies
À MOYEN, LONG TERME -> allergies, obésité et autisme.

complémentation pré & probiotique voie ttt intéressante.

LE SUJET ÂGÉ:

Avec l'âge, passé la soixantaine, le microbiote retombe finalement en enfance et sa composition redevient plus variable et chaotique, comme elle l'a été dans le jeune âge.

Détérioration du microbiote quantitativement et qualitativement. Facteurs de risques d'évolution vers diverses pathologies.

D'où ↓ AGCC
↑ AGCB -> ↑ Ammoniaque
↑ Acide L-Lactique

complémentation pré & probiotique voie ttt intérresante.

CHEZ L'ADULTE:

***La* dysbiose** peut entraîner une ou des pathologies mais il existe une grande résilience avec un temps plus ou moins long selon le stress initial

ALIMENTATION

L'alimentation a un effet moindre que chez l'enfant, 5% de variabilité inter individuelle

l'impact alimentaire est surtout associée à la capacité de certaines bactéries à dégrader et ainsi profiter de certains composés.

Proteines: ***si enrichi en P- animales*** ↑ la variabilité inter individuelle.
↑ expression des génes => synthèse vitamines, βlactamases

Dégradation des hydrocarbures cycliques aromatiques
apport de nutriments, fer, acides aminés indispensables
mais en excés pathologies comme maladies inflammatoires intestinales et cancer colo-rectal.

Fibres et prébiotiques: effets bénéfiques 8 à 20 g/j
amidon résistant (cellulose, hémicellulose, pectine).

Régimes alimentaires: Végétarien Bacteorides % omnivore
Végétalien Clostridium % végétarien

LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE:

Variation des populations microbiennes surtout en relation avec l'alimentation et l'environnement.

LE RYTHME CIRCADIEN:

Chez la souris, les genres bactériens dominants oscillent sur un rythme circadien, et apparaissent fortement liés au rythme des repas.

En phase nocturne certaines fonctions microbiennes s'effectuent et sont associées au métabolisme énergétique, à la réparation d'ADN et à la croissance bactérienne.
la phase diurne est plutôt propice aux fonctions d'entretien telles que détoxication, mobilité et détection des conditions environnementales.

Observés chez l'homme lors du le travail de nuit, d'un décalage horaire ou de certains troubles du sommeil les perturbations du cycle circadien induit un microbiote « obésogénique » : prise de poids, accumulation du tissu adipeux et intolérance au glucose.

LES TRAITEMENTS:

ANTIBIOTIQUES: surtout large spectre (cf Augmentin*), résilience en 4 semaines
Diminue l'expression des PAM (peptides anti-microbiens)
(éléments importants du système de défense contre la maladie de l'hôte et sont des molécules effectives de l'immunité innée. Spectre d'activité très étroit, actifs contre les bactéries, tant à Gram positif qu'à Gram négatif, les champignons et les virus.)

ANTIMITOTIQUES: tel que le Cyclophosphamide (Endoxan*) utilisée dans le traitement du cancer du sein et de l'ovaire, de certains cancers du poumon mais aussi du neuroblastome, du lymphome et du myélome multiple.

⇒ ***translocation bactérienne avec stimulation du système lymphocytaire anti-tumorale***

⇒ ***Attention aux ATB pendant une chimio qui pourraient ↓ les effets***

CONCLUSION

La résilience du microbiote assure une stabilité certaine

Une fois le microbiote mis en place, et si les conditions environnementales ne changent pas, la composition en grands groupes bactériens et en espèces dominantes est stable dans le temps.

En revanche, les populations sous-dominantes, minoritaires, peuvent varier. Des facteurs environnementaux peuvent induire des changements majeurs. C'est le cas de prises d'antibiotiques, de changement dans le régime alimentaire ou encore d'infections intestinales.

MICROBIOTE INTESTINAL ET CAPACITES METABOLIQUES

DIGESTION et MÉTABOLISME:

Les souris axéniques démontrent l'importance du microbiote dans la digestion et la structure intestinale: elles dévorent 20 à 30% de nourriture en plus pour une croissance identique et des selles plus riches en ressources inutilisées par rapport à des souris normales, leur paroi intestinale est atrophiée, moins irriguées avec moins d'enzymes digestives et de cellules glandulaires.

Le microbiote, par les capacités des espèces bactériennes qui le composent, va transformer les composés alimentaires en métabolites utilisables par l'hôte , ainsi que par lui même. Ces métabolites peuvent être bénéfiques pour la santé (AGCC) et/ou au contraire délétère (gaz, sulfures etc.)

Ainsi, les interactions entre le microbiote, l'aliment et l'hôte sont primordiales pour maintenir l'homéostasie de l'écosystème microbien digestif et assuré la bonne santé de l'hôte.

Le colon abrite la plus grande partie du microbiote intestinal, ainsi les plus grandes source de carbone et d'énergie sont représentées par les glucides et les protéines alimentaires **non digérées** dans le tractus digestif haut, ainsi que par les sécrétions endogènes (mucopolysaccharides, débris cellulaires, enzymes…)

Malgré la diversité phylogénétique de la flore bactérienne, il existe un « noyau fonctionnel » commun à tous les individus, qui assure un certain nombre d'activités métaboliques essentielles au fonctionnement de l'écosystème (AGCC: Acides Gras à Chaîne Courte, vitamines, acides aminés essentiels…).

METABOLISME DES GLUCIDES:

Il s'agit ici, au niveau du colon de polyosides, **non digestibles**, rencontrés dans les céréales, les fruits et les légumes (fibres alimentaires), MAJORITAIREMENT représenté par des amidons résistants (aux α-amylases), des polyosides de la paroi des végétaux (cellulose, hemicelluloses, pectines) souvent désignés par leur acronyme anglais FODMAPs (fermentescible Oligo or Di or Monosaccharides And Polyols) ainsi que des glucides de réserves et des composés algaux.
Cela représente **10 à 60 gr/j** de glucides **fermentescibles** selon le régime alimentaire.

Ces polyosides vont être transformés par différents groupes microbiens aux activités métaboliques complémentaires (fibrinolytiques, glycolytiques) en métabolites fermentaires: AGCC (Acétate, butyrate, propionate) et GAZ principalement (sulfur, méthane, hydrogène, dioxyde de carbone) .
Je passe sous silence les métabolisme intermédiaires avec production de lactate et succinate.

METABOLISME DES PROTEINES:

Ici il s'agit de protéines alimentaires résiduelles ou de protéines d'origine endogène (enzymes, mucines, etc.). **12 à 18 g/j.**
C'est la principale source d'azote pour le microbiote intestinal.

Ces protéines, et les peptides qui les forment, vont être hydrolysée par les bactéries pour disposer du carbone et de l'azote qui les composent.
Cette hydrolyse, particulièrement active dans la partie distale du colon (Ph plus élevé) conduit à la libération de peptides et d'acides aminés qui pourront:

- soit être utilisé par d'autres espèces bactériennes, en particulier celles qui ne fermentent pas les oses,
- soit comme source d'azote pour la majorité des bactéries glycolytiques,
- soit fermentées.

La **fermentation des acides aminés** se fait par décarboxylation ou par désamination.

La désamination est la voie majeure de la fermentation des acides aminés.

C'est aussi la voie prépondérante de production de l'**AMMONIAQUE**, source d'azote mais aussi composé ***toxique pour l'hôte, pouvant être impliqué dans les mécanismes d'initiation du cancer colique***
Elle produit aussi d'autres métabolites comme des AGCC, de l'indole, des sulfures, des AGCC ramifiés (isobutyrate, 2-methyl butyrate, isovalérate).
Les AGCC Ramifiés sont des marqueurs de la protéolyse dans le côlon.

A l'opposé de la fermentation des glucides, la dégradation des protéines dans le colon discal génère de nombreux métabolites potentiellement toxique pour l'hôte (phénol, indoles, ammoniaque, amines).
Mais la fermentation des glucides contribue à diminuer la disponibilité de ces composés toxiques, issus de la protéolyse, en stimulant la protéo-synthése bactérienne.

METABOLISME DES LIPIDES:

La partie de lipide parvenant au colon est faible, ils sont majoritairement absorbés dans l'intestin grêle et proviennent donc, des lipides arrivant du tractus intestinal d'amont (**5 à 8 g/j** en condition physiologique), des lipides provenant de la desquamation des cellules épithéliales coliques et des lipides bactériens.

Les régimes riches en graisse provoquent des modifications de la composition et de l'activité du microbiote (moins d'AGCC et de bifidobactéries, variation du ratio Bactéoridetes/firmicutes).

L'ingestion de lipides est responsable d'excrétion d'acides biliaires.
Le Foie, par le biais de la vésicule biliaire, déverse à l'orée de l'intestin **les sels biliaires** qui , par leur double polarité hydrophobe et hydrophile, dispersent les gouttelettes lipidiques, les solubilisent et les rendent accessibles aux enzymes digestives.
Ces sels biliaires, par leur propriétés, ont aussi un ***rôle dans le contrôle qualitatif et quantitatif des microbes*** car ils sont toxiques pour de nombreuses bactéries.

Il existe un contrôle réciproque puisque certaines bactéries (comme des ***bactéroïdes****, des* ***clostridium*** *ou des* ***E. Coli****)* sont capables de séparer les deux pôles, de consommer la partie hydrophile et libérer les pôles stéroïdes hydrophobes qui seront réabsorbés (80%) plus loin dans l'intestin, retournés au Foie et permettront la synthèse de nouveaux acides biliaires.

Environ 5% de ces sels biliaires vont être métabolisés par certaines bactéries en sels biliaires secondaires qui sont ensuite par d'autres espèces du microbiote transformés en métabolites pouvant être potentiellement carcinogènes ou au contraire exercer des effets anti-inflammmatoires (voir le SII)

DEVENIR DES PRODUITS DE DÉGRADATION:

AGCC:

- Nous récupérons la majorité ***des acides gras volatils à chaîne courte***, **AGCC**, déchets de la fermentation, qui couvrent chez nous 5 à 10% des besoins énergétiques totaux (80% chez la vache).

Acétate:

- Précurseur cholestérol au niveau du Foie
- Pourrait atteindre l'hypothalamus et agir sur la régulation de l'appétit

Propionate:

- rôle important métabolisme lipidique:
  inhibition synthèse du cholestérol , diminue la lipogénése,
- régule la libération d'hormones de la satiété
- nombreux effets métaboliques ou anti-inflammatoires
- effet sur l'homéostasie du glucose et de l'énergie

le ***Propionate*** et l'***Acétate*** sont convertis en sucre et en lipides dans le Foie.

Butyrate:

- effets anticancéreux reconnus, stimule apoptose, inhibe les dommages du stress oxydatif, améliore la fonction de barrière intestinale.
- effet sur l'homéostasie du glucose et de l'énergie, sert à produire de l'énergie dans les cellules intestinales, qui l'utilisent pour leur respiration, puisqu'ils ont accès à l'oxygène sanguin

LACTATE: produit intermédiaire de la fermentation des glucides

- le D-lactate dans le plasma et les urines marqueurs de la perméabilité intestinale et d'une pathologie inflammatoire de l'intestin.
- peut promouvoir synthèse de sulfures suspectés d'effet délétères.

AGCC Ramifiés ou branchés:

- si concentration fécale importante = marqueur forte activité protéolytique du microbiote

SULFURE d'HYDROGENE

- toxicité potentielle pour les colonocytes
- Modifie le métabolisme oxydatif des cellules épithéliales.
- Crée des dommages à l'ADN des colonocytes si forte concentration.
- contrôle de la motricité intestinale à faible concentration.
- Rôle dans la nociception colique (syndrome de l'intestin irritable)

AMMONIAQUE: source d'azote mais aussi composé toxique pour l'hôte, pouvant être impliqué dans les mécanismes d'initiation du cancer colique.

- Altération synthèse des acides nucléiques si concentration élevée.
- Réduit la durée de vie des cellules intestinales
- Change la morphologie et le métabolisme des cellules intestinales

De fortes concentrations en ammoniaque ont été trouvées dans les selles et le plasma d'enfants atteints d'autisme.

COMPOSES PHENOLIQUES: (phénol, indole, p-cresol)

- corrélation entre concentration en phenol ou p-cresol et baisse de la perméabilité intestinale.

IL PRODUIT AUSSI:

- ***des ACIDES AMINÉS ESSENTIELS*** (tryptophane, tyrosine et histidine en particulier),

- ***des VITAMINES*** (K, B8, B9, B12, …):

Vitamine K2, ménaquinone est apporté par la consommation de produits animaux, essentiellement: foie, poisson fermenté, fromage, yaourt, mais aussi soja fermenté (natto, miso, tempeh), choucroute. ***La vitamine K2 est également produite par les bactéries intestinales dans le gros intestin,*** (il existe des preuves que des antibiotiques à large spectre peuvent contribuer à une carence de K2).
Action sur la coagulation , le métabolisme osseux (ostéocalcine), empêcherait le dépôt de calcium sur les artères d'où un possible effet protecteur cardio-vasculaire.
Et pour certains possible rôle protecteur contre l'inflammation et le cancer.

Vitamine B12, cobalamine : est apporté aussi par les produits animaux stricts, (la spiruline n'est pas un apport de vit B12 pour les humains).
Action sur la synthèse des neurotransmetteurs, intégrité du système nerveux surtout gaine de myéline, et formation du sang.

Vitamine B8 (vit H ou B7) est apporté essentiellement par les céréales complètes, le foie, les oeufs et le lait mais aussi noisette, soja, levure…,

Participe comme co facteur à la synthèse de B12 et B9, au métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés.
Actuellement utilisée à forte dose dans la SEP avec des résultats intéressants.

- ***libère des ENZYMES DIGESTIVES*** utiles à notre digestion:

Ainsi, ***Bactéroïdétes*** possèdent des capacités enzymatiques variées, , comme ***B. Thétaiotaomicron*** , bactérie banale qui permet la digestion de parois de cellules végétales que nous ne digérerions pas sinon (cf les algues rouges et les japonais avec ***B. Plebeius*** que n'ont pas la majorité des occidentaux).

Chez l'homme, le microbiote est un allié dans la digestion.

Les nombreux métabolites issus de l'activité microbienne peuvent influencer les processus physiologiques non seulement localement mais aussi de façon systémique par absorption puis transport vers d'autre organes.
Ils peuvent ainsi avoir un rôle important dans le déterminisme du phénotype métabolique de l'hôte et contribuer aux risques de diverses pathologies

L'influence du microbiote dans la digestion et au delà sur le devenir des nutriments ingérés est souligné par sa contribution à des maladies du métabolisme qui hantent les sociétés modernes: **l'obésité et le diabète**.

Pour l'obésité:

Le microbiote obésifiant est moins varié et le rapport *Firmicutes/Bacteroïdètes* augmenté (99/1 au lieu de 90/10 si mince), par rapport à un sujet mince (cf plus haut souris axéniques).
Il r**écupère plus d'énergie des aliments** (selles moins riche en énergie résiduelle), il produit davantage d'acides gras volatils récupérés par l'hôte par rapport à un sujet mince, chez qui les acides gras ont un effet régulateur.

Nous retrouvons ici l'**intérêt d'une alimentation riche en fibres fermentescibles** qui, en plus d'apporter moins de calories, de favoriser un enterotype favorable (type **Prevotella** dominant riche en ***Faecalibacterium prausnitzii,*** à présent 10 fois plus rare chez les occidentaux que chez les chasseurs cueilleurs africain), produit du **butyrate** qui augmente la production de **leptine** qui régule les réserves de graisse et contrôle la sensation de satiété.
- A l'opposé, l'**acétate** produit en plus grande quantité par un microbiote obésifiant, surtout en présence d'une alimentation grasse, *active le nerf vague* qui déclenche la *production de* ***ghréline*** stomacale qui stimule l'appétit *et l'****insuline*** qui stimule la mise en réserve.

Le microbiote obésifiant abaisse aussi une molécule qui freine la lipoprotéine lipase, enzyme qui facilite la mise en réserve dans le tissu adipeux.

La balance entre sels biliaires et stéroïdes libérés, vu plus haut, a aussi un rôle hormonal modulant en particulier le métabolisme des lipides et des glucides dans

l'organisme, cette balance, altérée par le microbiote obésifiant, favorise la mise en réserve.

Certaines molécules , comme ***les lipopolysaccharides membranaires bactériennes, issues du microbiote obésifiant provoquent une inflammation du tube digestif***

Ceci démontre la très forte intégration fonctionnelle entre le microbiote et la physiologie humaine au delà de la simple digestion.

L'apparition d'un microbiote obésifiant résulte à la fois de pré-disposition génétiques et de l'environnement, particulièrement d'une alimentation trop riche en lipides et en sucres.

Depuis une cinquantaine d'année, les éleveurs ont empiriquement utilisé ce mécanisme obésifiant de la modification du microbiote vers une flore pauvre par l'utilisation d'antibiotique en petites quantités (rôle majeur dans l'antibiorésistance).

ATTENTION donc aux probiotiques donnés dans le jeune âge dans ce sens. Qui sait si, en renforçant la présence de bactéries et de mécanismes par ailleurs obésifiants, ce n'est pas l'obésité que nous inoculons ? sujet toujours d'actualité et débattu.

Pour le diabète de type 2:

Complication possible de l'obésité, ici aussi le microbiote est modifié et son rôle causal a pu être démontré chez l'homme par des expériences de transplantation fécale:

- selles de sujet sain, injecté par voie rectale a des malades préalablement mis sous antibiothérapie pour limité la compétition avec le microbiote résident que l'on souhaite remplacer, montre un regain de sensibilité à l'insuline au bout de six semaines en lien avec une modification du microbiote, malheureusement microbiote pathologique et diabète reviennent au bout d'une année.

Autre état physiologique particulier qui induit un état métabolique proche du diabète de type 2: *la grossesse .*

Plus la grossesse avance moins l'organisme est réactif à l'insuline ce qui améliore la nutrition foetale et la mise en réserve chez la mère pour le foetus et la lactation.
Or le microbiote accompagne aussi ces changements: sa composition ressemble de façon croissante à celle du diabétique (des transferts de selles du 3em trim à des souris axéniques, induits les mêmes changement de microbiote et de métabolismes).

Ainsi le microbiote contribue-t-il à piloter les fluctuations physiologiques de la grossesse, voire à embrayer sur un état pathologique.

Il existe donc une forte intrication entre notre physiologie et notre microbiote intestinal qu'on découvre souvent dans la maladie. Mais il ne décide pas de tout , il est récepteur et effecteur, environnement et génétique le modifient et *« notre physiologie se construit comme une émergence symbiotique » .*

Deux traitements avaient, à notre insu, trouvé la voie du microbiote: la metformine et la gastrectomie longitudinale.

La ***METFORMINE*** modifie le microbiote, notamment ***Akkermansia muciniphila***, dans le sens d'une production accrue de butyrate dont nous avons vu le rôle bénéfique dans le diabète et l'obésité, sur la satiété et la masse graisseuse.

La ***GASTRECTOMIE dite « LONGITUDINALE » ou SLEEVE*** modifie aussi le microbiote dans le sens d'une diversité plus grande et contenant surtout plus de ***Roseburia***, une bactérie qui inoculés à des rongeurs, réduit la prise de poids.
Elle modifie aussi le dialogue hôte-microbiote par modification du récepteur aux sels biliaires.
Elle entraîne, en plus, une perte de sécrétion de la ghréline, par l'estomac, donc d'appétit.

CONCLUSION

La grande variété des substrats contribue au maintien de la diversité du microbiote, cette diversité taxinomique est plus importante que la diversité fonctionnelle. Il existe ainsi un noyau fonctionnelle qui assure le maintien des activités essentielles.

Les divers métabolites obtenus sont majoritairement absorbés au niveau de l'épithélium intestinal, utilisé localement ou à distance dans d'autres organes où ils pourront alors avoir soit des effets bénéfiques soit des effets délétères pour l'hôte.

Si la fermentation des glucides produit essentiellement des métabolites bénéfiques celles des protéines à contrario produit essentiellement des métabolites délétères.

Le régime alimentaire , dont le ratio glucides/protéines non digestibles, représente un facteur important susceptible de moduler l'activité métabolique du microbiote intestinal.

MICROBIOTE INTESTINAL ET PROTECTION

Il est impensable à ce jour d'expérimenter le rôle du microbe sur l'homme. ce sont des souris, nées par césariennes sur plusieurs générations et élevées sous bulle, donc sans microbes, dites axéniques, qui révéleront par contraste les rôles de notre microbiote, notamment intestinal, sur la protection et les communications hôte-microbiote.

PROTECTION SYMBIOTIQUE :

Notre microbiote, comme chez bien d'autres animaux, **détoxifie les aliments.**

Un exemple est donné par la *tolérance des asiatiques à la daidzéine*, flavonoide présent dans le soja, a potentialité cancérigène car perturbateur endocrinien naturel. Les variétés anciennes de soja se sont avérées plutôt nocives pour les occidentaux alors qu'elles sont plutôt favorables pour les asiatiques. Ceci est dû, chez les asiatiques, à la présence de bactéries convertissant la daidzéine en S-equol, un dérivé qui mime aussi les hormones mais de façon plus positive avec un effet protecteur contre le cancer et les troubles de la ménopause (surtt la décalcification). Bactéries présentent chez plus de 60% des asiatiques et seulement 25% des occidentaux et uniquement si co-existence avec des individus qui les possèdent déjà.

Cependant les modifications des molécules alimentaires par le microbiote **ne sont pas forcément favorables**: le scandale de la mélamine des laits chinois en 2008 en sont un exemple parlant: mélamine -> *Klebsiella* -> acide cyanurique -> cristaux rénaux -> IR.

Il en est de même pour une partie du lien entre alimentation trop riche et accidents cardio-vasculaires: carnitine de la viande + lécithine des graisses -> bactéries -> triméthylamine -> Foie -> oxyde de triméthylamine -> dépôts de graisse dans le système circulatoire = artériosclérose. (expérience de transplantation souris fqt acc vasc. / souris normales).

Ces exemples illustre la notion de **co-métabolites** , substances issues des métabolismes conjoints des partenaires symbiotiques.

Ces interactions sont aussi possibles **dans le cas des médicaments,** où elles peuvent les transformés en dérivés plus ou moins actifs, plus ou moins solubles et/ou plus ou moins rapidement éliminés. Voilà un paramètre qui mérite d'être respecté pour une thérapie individualisée. (voir, par exemple, les patients non répondeurs à la digoxine, celle-ci étant modifiée en composé inactif par ***Eggerthella lenta).***

Relation HÔTE-MICROBIOTE et l'immunité comme intermédiaire dans cette relation:

A coté des protections chimiques , vu plus haut, notre microbiote protège contre les attaques biologiques et microbiennes.
Cette qualité fait de plus en plus parler d'elle par la mise en application d'une technique thérapeutique d'actualité, mais qui n'en est pas moins ancienne : la transplantation de microbiote fécal dont la seule indication, pour l'instant, sont les diarrhées à *clostridium difficile.* Mais nous verrons que ce n'est pas la seule façon d'interagir avec notre microbiote.

Les microbes sont donc partout, peau et muqueuse, et ils luttent continument contre les opportunistes,

Les mécanismes mis en jeu sont multiples:

- par le **pH** qui tempère les ardeurs microbiennes (vagin, estomac)

- par **compétition des ressources**, plus la diversité commensale est grande , plus les envahisseurs opportunistes risquent de trouver un compétiteur qui les exclut.

- par **production de molécules bactéricides, antibiotiques.**

Certaines souches d'***E.Coli*** qui produisent des colicines.
propionibacterium acnés -> acide gras volatils = écran microbien,
staphylococcus epidermitis -> phénol au spectre large,
staphylococcus lugdunensis -> petite protéine ATB ->
staphylococcus aureus (30% porteurs sains, furoncles,panaris).

- **Interférence avec les mécanismes d'attaque** des pathogènes: certaines ***Bifidobactéries*** empêchent l'entrée cellulaire des toxines de ***Shigella dysenteriae.***

- déclenche la **maturation du système immunitaire par différents signaux:** bactéries tuées; fragment de membranes bactérienne comme les lipopolysaccharides, la synthèse de certains métabolites bactériens comme les Ac gras volatils (AGCC), dont surtout le **butyrate**.

Cette maturation établit un niveau de réactivité accru permettant la prémunition , c'est à dire une réponse plus rapide et plus forte aux agressions (mise en éveil du système immunitaire par un état « pseudo-infecté ») mais non inflammatoire.

Cette maturation va bien au delà d'une simple activation, puisqu'elle s'adresse à tout l'organisme: elle tempère, en plus, certaines réactions en modulant l'action des natural killers et en contrôlant l'importance des réactions lymphocytaires pro-inflammatoire.
Chez les souris axéniques ***jeunes, chez lesquelles abondent les natural killers*** avec irritations de l'intestin voir aussi d'autres organes comme les poumons***, , la colonisation par un microbiote fait regresser leur réactivité*** et induit une régulation complexe et un fonctionnement adulte du système immunitaire, qui ne sont acquis qu'en symbiose.

Ce rôle est illustré à contrario, dans le monde moderne, ***par l'apparition de maladies immunitaires comme les allergies ou les maladies auto-immunes***.
La composante génétique prédisposante existe, certes, mais le microbiote contribue aussi à les établir: **la maladie de Crohn** ou **le syndrome du colon irritable** sont associé à un microbiote modifié, la bactérie ***H.Pylori*** est associée à une probabilité moitié moindre de développer de l'asthme!.
Les allergies sont aussi moins fréquentes dans les milieux ruraux ou les pays en voie de développement, ou les enfants ayant un animal.
Une expérience finlandaise à montré que la prise de lactobacillus casei à des femmes enceintes, puis à leurs enfants, a réduit à l'âge de deux ans de 50% la fréquence des eczéma par rapport au placebo.

Cette maturation se manifeste aussi par la tolérance que l'organisme a envers son propre microbiote.

Cette tolérance, encore incomplètement comprise, implique deux processus complémentaires connus:

- **La mise à distance des microbes**, grâce au mucus, d'épaisseur croissante au fur et à mesure de l'avancée dans l'intestin et donc de la densification de la flore.
Ce mucus est colonisé, coté lumière, par des bactéries peu nocives ou bénéfiques comme les ***Bifidobactéries*** ou ***Faecalibacterium prausnitzii,*** qui d'une part forment un biofilm à la surface du mucus, écran aux autres bactéries, et d'autre part, en fermentant la surface du mucus, libérent du **butyrate** qui, outre ses effets positifs évoqués plus haut, renforce la sécrétion de mucus par l'épithélium intestinal, comme ***Bacteroides thetaiotaomicron*** qui stimule directement les cellules sécrétrices.
Les bactéries du biofilm se nourrissent du mucus, en autre, il est donc important qu'elles ne le fassent pas de façon excessive, d'où l'importance des fibres alimentaires dont elles se nourrissent également : un régime pauvre en fibres fait risquer des dommages microbiens sur la muqueuse intestinale.
Plus prés de cette muqueuse, une exclusion totale des bactéries opére. La sécrétion des IG A sécrétoires et de petits peptides , comme les **défensines,** toxiques pour les bactéries, forment un no man's land inhospitalier.

- L'absence d'état d'alerte permanent du système immunitaire, par un état inflammatoire chronique, est dû au **mécanisme d'apprentissage et d'atténuation locale**.
L'apprentissage majeur se réalise, dés le plus jeune âge, dans le **thymus** qui élimine les cellules immunitaires réagissant de façon inappropriée à l'organisme lui-même.
Un second lieu est **l'intestin lui même**, qui élimine les cellules immunitaires qui réagissent aux molécules émises par les microbes inoffensifs du microbiote (un apprentissage de cette partie de nous qui est microbienne), l'***appendice*** serait un de ces lieux d'apprentissage.
L'atténuation locale est une question de contexte et d'un jeu concerté du microbiote et de l'hôte: par exemple, les lipopolysaccharrides de ***Bacteroides*** activent les cellules immunitaires régulatrices mais l'hôte émet aussi de petites protéines régulatrices , les cytokines, aux effets locaux identiques: il y a action conjointe, hôte-microbiote.

Certaines bactéries inhibent directement la réponse inflammatoire, comme ***Faecalibacterium prausnitzii,*** toujours par le biais du butyrate qu'elles produisent, cependant qu'en profondeur, dans les tissus, une phagocytose attend les intrus qui franchiraient le mucus , opérant une vraie réaction immunitaire contre les pathogènes

L'intestin apprend ainsi, au contact du microbiote à limiter toute inflammation inutile.

Plus globalement, le microbiote stimule des lymphocytes qui diminuent l'intensité de la réaction inflammatoire, et en réprime d'autres qui activent l'inflammation, dont les natural killers ou certaines cytokines: les maladies auto-immunes et l'asthme résulteraient de la perte de ce frein exercé par le microbiote.
Un certain degré de « contamination » est requis pour un bon développement et un bon fonctionnement du système immunitaire. Dans tous les cas, effets directs et modifications de l'hôte se conjuguent pour assurer sa protection.

Ainsi la protection est-elle à la fois directe, par compétition et antibiotiques, et indirecte par prémunition de la peau et maturation du système immunitaire.

Les mécanismes, encore mal connus de la tolérance du microbiote , paraissent bel et bien une fonction symbiotique: régulation de la fabrication du mucus, apprentissage, régulation locale de la réponse immunitaire ..résultent d'une interaction entre les symbiontes: Il faut ainsi revoir notre vision d'un système immunitaire cantonné au rejet des pathogènes, et admettre qu'un signal microbien n'est pas toujours négatif et que notre lien aux microbes n'est pas seulement défensif.

MAIS LE MICROBIOTE INTERVIENT AUSSI DANS LE DÉVELOPPEMENT BIEN AU DELÀ DES SYSTÈMES IMMUNITAIRES ET DIGESTIFS-MÉTABOLIQUES.

C'est le modèle des souris axéniques qui nous le prouve.

Un ***test de comportement*** consiste à placer une souris sur deux planches disposées en croix, une des planches a des bords relevés sur ses deux bras , l'autre des bras libres qui restent ouvert sur le vide. Les souris normales, évitent les bras libres, nous savons qu'elles vivent à l'ombre et cachées. Et bien les souris axéniques passent, quant à elles, autant de temps partout ! Placée, dans une enceinte qui est à moitié à l'ombre, elles passent aussi plus de temps à la lumière que les souris normales : elles sont moins timides, moins anxieuse, ou prudentes ?, présentent des problèmes de mémorisation, etc. Mais si nous laissons un microbiote normal les coloniser quand elles sont jeunes, leur comportement tend vers celui des souris normales. Cette réversion n'est pas observés chez des souris adultes axéniques recolonisées, ceci suggère que le microbiote est responsable de ces différences de comportement et qu'il opére tôt.

De fait les souris axéniques dégradent plus vite leurs neurotransmetteurs, dans le cerveau , l'expression de nombreux gènes est modifiée par l'absence de microbiote dont certains sont impliqués dans l'anxiété et/ou la capacité à construire et stabiliser les synapses . Là encore une re-colonisation bactérienne dans le jeune âge rend normale une souris axénique mais non un adulte axénique.

Le microbiote intervient aussi dans des modifications plus mineures et réversibles du comportement , dont voici deux exemples:

- une antibiothérapie peut modifier le comportement de souris en lien avec un changement du microbiote: elles deviennent plus exploratrice, moins peureuses, évoquant le comportement des souris axéniques. L'arrêt du traitement fait régresser ces différences.
- Le transfert de microbiote de souris aventureuses ou timides à des souris axéniques de même lignée, montre, aprés colonisation des modifications comportementales correspondantes à celles des souris d'où provient le microbiote inoculé.

Le microbiote influe donc sur le comportement des souris.

Cette influence s'exerce selon trois canaux.

- ***le premier est la production indirecte et directe*** de molécules analogues d'hormones ou de molécules régulatrices du système nerveux, comme les neurotransmetteurs. *La sérotonine*, abondamment synthétisée par le microbiote en est un très bon exemple. (lorsqu'une souris axénique acquière un microbiote, son taux de sérotonine est multiplié par 3 ! par stimulation de la synthèse endogène et production directe par certaines bactéries).
La liste des composés actifs sur le système nerveux est longue: *sérotonine*, *mélanine, acétylcholine, dopamine, gamma-aminobutyrate (GABA)*….

- ***le second est le système immunitaire***, qui interagit beaucoup avec le système nerveux et représente un canal qui demande encore a être encore exploré.

- ***Le troisième canal est nerveux*** et démontré chez des souris soumise au ***test de la nage forcée*** , qui évalue sa combativité face à la noyade par la durée du temps de passivité, qui décroit avec la prise d'anxiolytiques ou d'anti dépresseurs. Ce temps est diminué chez des souris ayant reçu du ***Lactobacillus Rhamnosus*** , elles produisent moins d'hormones de stress et ont une perception modifiée du GABA, au niveau cérébral. *Mais la section du nerf vague* annule toutes ces réponses comportementales ou biochimiques. Ainsi les métabolites microbiens influencent les 5 millions de neurones intestinaux de la souris (200 millions chez l'homme) et font parvenir des messages au nerf vague qui les relaie ensuite vers le système nerveux central.

L'axe cérébro-intestinal, voie de communication intestin cerveau, passe donc par voie chimique et par voie nerveuse chez les souris.

Chez l'homme cet axe cérébro-intestinal existe aussi et nous commençons à l'élucider. Il joue aussi un rôle dans le développement du système nerveux, dans l'humeur et le comportement.

- Le transfert de microbiote d'humains dépressifs, inoculés à des rats, change leur comportement et les rends dépressifs eux-même (test de nage forcée perturbé). ***Campylobacter jejuni*** est liée à des syndromes dépressifs, administrés à des souris.

- ***A l'inverse certaines bactéries auraient un rôle calmant, voire euphorisant*** (sérotonine déjà vu). Des *bactéries fermentaires,* dont des *lactobacille*s, montrent un moindre niveau de réaction aux émotions et à la douleur.

Bifidobacterium longum administrés à des hommes soumis à des tests de mémorisation et de stress , montrent une sécrétion moindre de cortisol et d'hormones de stress .

Bifidobacterium longum associée à lactobacillus helveticus montre une activité anxiolytique sur des hommes en bonne santé.

S'il est encore trop tôt pour guider le fonctionnement du cerveau et l'humeur par des bactéries , les probiotiques capables de ces modifications portent déjà le nom de **psychobiotiques**.

Ces influencent sur le psychisme doivent nous rendre prudent et ouvre la voie d'effets secondaires possibles lors des transplantation fécales.

Les microbes fabriquent aussi des molécules qui régulent les relations inter-individuelles: les **phéromones.**

Beaucoup d'animaux utilisent l'odeur de leurs excréments pour marquer leur territoire, chez certains insectes, des produits du microbiote régulent l'agrégation et la formation de groupe, cf le criquet pèlerin avec le gaïacol **,** certain font le contraire, comme des coléoptères parasites d'arbre qui émettent une hormone anti agrégation, la verbénone, qui repoussent leurs comparses.
Cela peut même aller jusqu'au choix du partenaire sexuelle par le microbiote, comme chez la drosophile.

Chez l'homme, l'effet sur les relations interindividuelles, reste moins clair. **L'autisme** montre un microbiote particulier, avec des troubles intestinaux, alors que des traitements antibiotiques améliorent partiellement certains symptômes de l'autisme.

Une colonisation insuffisante et trop tardive, par les bactéries aidant au développement, fige un fonctionnement inhabituel du cerveau et du microbiote.
Ce microbiote altère la perméabilité de la muqueuse intestinale laissant passer des molécules fermentaires, notamment les acides quinoliques et kynurénique qui, injectés à des souris , induisent des altérations comportementales évoquant l'autisme.

Autisme : réduction des symptômes encore 2 ans après une greffe fécale 11/04/2019

Dans une étude de suivi à 2 ans d'une transplantation fécale chez 18 enfants souffrant de troubles du spectre autistique (TSA), des chercheurs ont mis en évidence une réduction de 45 % des symptômes et une diminution de 58 % des symptômes gastro-intestinaux par rapport à la période de prétraitement.
« Nous objectivons un lien très fort entre les microbes qui vivent dans nos intestins et les signaux qui voyagent jusqu'au cerveau »,
a déclaré Rosa Krajmalnik-Brown, professeur à l'Institut de biodesign de l'Arizona State University (ASU) et co-auteure de l'étude qui est publiée dans Scientific Reports.

Ce lien du microbiote à l'autisme et de façon plus large au comportement social, reste encore à valider. Mais s'il était avéré, il ne serait pas étonnant au regard de ce que nous savons sur certains microbes parasites.

Ainsi le protozoaire chez l'Homme, tant redouté chez la femme enceinte, *Toxoplasma gondii* , reste réfugié dans notre système nerveux et se manifeste par une symptomatologie discrète, mais quoique incapable de rejoindre un chat, il y distille de subtiles modifications:

- il abaisse la vigilance (les accidentés de la route comptent une plus grande proportion d'individus infectés) et
- réduit la répulsion des hommes pour les odeurs d'urines féline, ce qui rappelle son effet chez les rongeurs.
- Bien plus il augment les risques de dépression et de schizophrénie et ralentit le développement moteur de l'enfant.
- Sur le plan comportemental le parasite rend les hommes plus dominants (augmente synthèse testostérone) et les femmes un peu plus confiantes et attentionnées.

PATHOLOGIES en relation avec une possible DYSBIOSE

LA DYSBIOSE: a, essentiellement, pour origine des relations à l'externe défavorables à sa diversité, et donc à ses fonctions.
Cette perturbation de l'homéostasie intestinale va perturber la coopération hôte - microbiote , stimuler le système immunitaire et donner naissance à une inflammation de bas grade, ou métabolique, ou métaflammation.

Diarrhées infectieuses ou suite antibiothérapie

↳ antibiotique -> prescription juste
↳ C. difficile spores résistants difficulté , rôle des ATB répétés, TMF.

Syndrome de l'intestin irritable (SII)

↳ multifactorielle:

↳ Dysbiose: Troubles moteur intestinaux
Survenue hypersensibilité
Altération de la barriére int.

Diarrhées chronique idiopathique

Désordres fonctionnels intestinaux chez l'enfant:

↳20% des plaintes en gastro pediat.
↳ équivalent du SII

Maladie coeliaque

↳ ***intéressant d'observer que les âges électifs d'entrée dans la maladie coeliaque (nourrisson, femme jeune) correspondent à des périodes de la vie où des carences en fer sont fréquentes.***

↳ le récepteur ***CD 71*** qui permet la translocation des peptides de gliadine est le récepteur de la transferrine, anormalement exprimé au pole apical des enterocytes.

↳ Sa sur-expression est induite par un manque en stock de fer ou l'accélération du renouvellement épithélial.

MICI

↳ ***CROHN***
↳ ***RCUH***

↳ DYSBIOSE rôle inflammatoire par deux voies
↳ directe -> production de molécules microbiennes pro-infl. (LPS)
↳ indirect -> modifications structurelles écosystème intest.

Plus particulièrement, une bactérie majeure du groupe Clostridium leptum, ***Faecalibacterium prausnitzii*** est diminuée dans la flore intestinale des patients atteints de MICI.

F. prausnitzii serait donc un facteur protecteur contre l'inflammation intestinale.

Cette constatation chez l'homme est appuyée par des études parallèles in vitro et chez l'animal montrant une action anti-inflammatoire de cette bactérie avec diminution de la sécrétion des médiateurs de l'inflammation.
Ceci suggère l'utilisation de F. prausnitzii comme probiotique pour prévenir le risque de récidive de la maladie après une opération.

SYNDROME DU GRÊLE COURT

***C*onséquence d'une résection** (amputation) **étendue du tube digestif** à la suite d'une infection conséquence d'une résection (amputation), d'un cancer, d'un syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) lors de la mucoviscidose, ou de suites opératoires de la maladie de Crohn. (voir aussi l'enterocolite ulcéra-nécrosante chez le prématuré)
Il cause une malabsorption, liée à l'accélération importante du transit et à la diminution de la surface d'absorption de l'intestin. Il a trois types: I, II et III.
La clinique dépend de la longueur de l'intestin réséqué. Parmi les manifestations cliniques:

- Une **stéatorrhée.**
- **Diarrhée**(jusqu'à 3 litres /24 H) avec **perte de connaissance** et risque vital.
- **Anémie macrocytaire** par carence en **vitamine B12.**
- **Lithiases** oxaliques rénale.
- crampes musculaires
- fatigue extrême
- ...

Une aide nutritionnelle artificielle à vie, par pose d'un cathéter central peut s'avérer indispensable, étant donné que l'intestin restant ne suffit plus à absorber les aliments (insuffisance intestinale).

CANCERS ESTOMAC

↳ Dysbiose ?

CANCER COLORECTAL

↳ Rôle incontestable du microbiote même si pluri factorielle

↳ Il xiste une dysbiose spécifique du CCR

↳ Partage des situations à risque avec plusieurs mal. métabol.

OBESITÉ .

CHIRURGIE BARIATRIQUE

↳ ↗ des Protéobactéries, cette élévation dans un contexte d'amélioration métabolique et immuno-inflammatoire est d'autant plus surprenante que l'élévation des Protéobactéries est généralement considérée comme un marqueur d'instabilité ou de dysbiose, notamment dans les pathologies inflammatoires et les cancers du colon.

↳ Amélioration sensibilité à l'insuline,

↳ Augmentation satiété

↳ Restriction calorique

↳ Modèle intéressant pour analyser les liens entre microbiote et path.métab.

SYNDROME MÉTABOLIQUE et DIABÉTE

↳ microbiote contribuerait à son développement (endotoxémie metab., translocation bacteries et autres constituants bact.

↳ certaines bactéries effet > 0 par production hormones régulatrices de l'appétit et glycémie.

STEATOSE MÉTABOLIQUE HÉPATIQUE non alcoolique -> 20% NASH

↳ ratio phyla majoritaire modifié

↳ ↗ Perméabilité intestinale

↳ ∃ corrélation phénotype hépatique et dysbiose mais relation causale ?

MALADIE ALCOOLIQUE

↳ Alcool -> altération de la barrière intestinale (act° expression génes des protéines de jonction (c'est le métabolite acétaldéhyde le responsable)

↳Alcool ↗ la concentration en LPS portale et systémique => inflammat°

CIRRHOSE

CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

NUTRITION ENTÉRALE

↳ intérêt des probiotiques et glucides fermentescibles

DÉNUTRITION INFANTILE

ATHÉROSCLÉROSE

Impact sur ↳ Prolifération de l'endothélium

↳ Plaque d'athérome

↳ Instabilité de la plaque

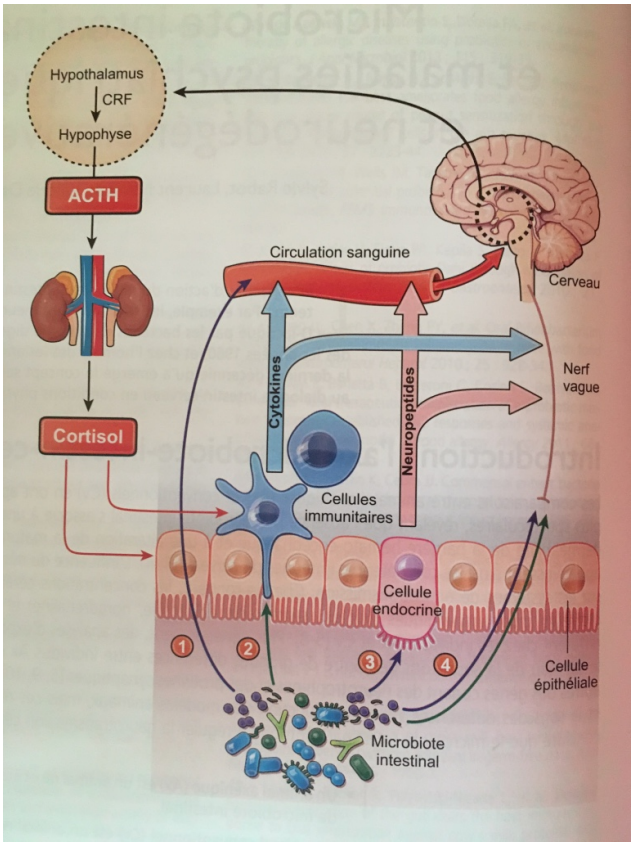
ISCHÉMIE CARDIAQUE

↳ ***lactobacillus rhamnosus, régime méditérranéen***

ALLERGIES

↳ Discordance dans les études MAIS la relation microbiote-allergie suggére qu'une modulation du microbiote pourrait prévenir leur développement.

PSYCHIATRIE



stress
anxio-dépression

↳ Microbiote -> communication avec le cerveau, voies multiples (cf plus haut)

↳ maturation axe neuro-endocrinien du stress et gestion des émotions.

↳ physiopathologie de nombreuses maladies du SNC: (mis en évidence par des antibiothérapie chez des animaux mimant ces pathologies)

- Troubles anxio-dépressifs
- Troubles du spectre de l'autisme
- maladies neurodégénératives (SEP, parkinson, alzheimer …)
- schizophrénie ?

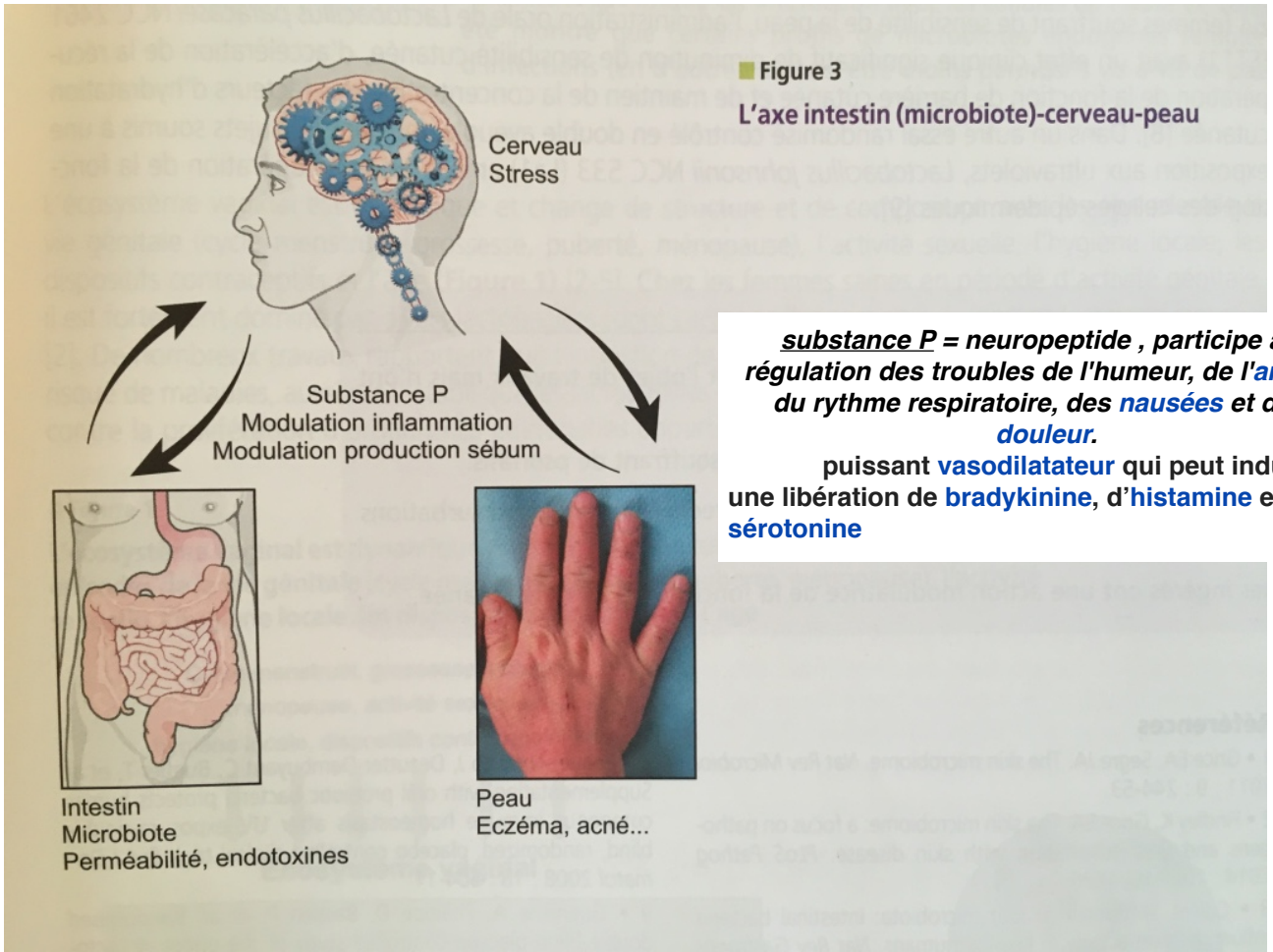
SPONDYLO-ARTHROPATHIES,

↳ microbiote joue un rôle et HLA b27 influence le microbiote.

PSORIASIS

ACNÉ

↳ Théorie de l'axe « intestin-cerveau-peau »



***substance P** = neuropeptide , participe à la régulation des troubles de l'humeur, de l'anxiété, du rythme respiratoire, des nausées et de la douleur.*
puissant vasodilatateur qui peut induire une libération de bradykinine, d'histamine et de sérotonine

GYNECOLOGIE - UROLOGIE

↳ Rôle suspecté mais loin d'atre prouvé dans les vaginoses bact. et les inf. urinaires

↳ les études recherchant une éventuelle influence du microbiote dans ces pathologies stade préliminaire

↳ Les probiotiques oraux peuvent influencer l'écosystème vaginal.

IATROGÉNIE

↳ Le microbiote métabolise de nombreux médicaments

↳ Le microbiote joue un rôle clef dans les entérites dues aux AINS.

↳ Les modulations du microbiote peuvent modifier la pharmacologie de nombreux médicaments.

MODULATION DU MICROBIOTE PAR LA NUTRITION

ADULTE:

→ ***Les différents régimes alimentaires => différence du microbiote (pays, culture, acquis, urbain-campagne)***

Composition et nature de l'alimentation ont un effet rapide sur la composition du microbiote.

* ***Absence de nourriture ou apport protéiques et fibres alimentaires***
=> modification de la biodiversité des bactéries => Dépense énérgétique ↑, stockage graisses ↓, sensation de satiété.

* ***Les polysaccharides*** => AGCC

* ***Si riches en glucides non digérés*** => ↓ pds corporel, de la stéatose hépatique, du développement de la masse adipocytaire et de la sévérité du diabète.

* ***Si riche en lipides saturés comparés à un régime riche en huile de poisson***
=> ↑masse grasse et des facteurs inflammatoires en parallèle des modifications du microbiote.

* ***Si régime méditerranéen chez des sujets avec syndrome métabolique***
=> module le microbiote même si les signes du synd. métab. persiste.
=> 1 an après effet protecteur sur le diabète de type 2 en ↑ *Roseburia SPP*
2 ans après restaure le microbiote potentiellement bénéfique avec potentiel anti inflammatoire.

* ***Régime riche en protéines et en fibres solubles (inuline) avec des glucides à IG bas et pauvre en calories chez des sujets en surpoids.***
=> 6 semaines après → amélioration des caractéristiques cliniques (poids, glycémie, TG, inflammation) mais aussi augmentation de la richesse des communautés bactériennes pauvres au départ

* ***Si régimes riche en fibres alimentaires résistantes***
=> restaure la richesse, la diversité et la stabilité du microbiote.
=> améliore la sensibilté à l'insuline et l'activité fermenter du micrbiote

Les Habitudes alimentaires (régime végétarien, végétalien, méditerranéen etc) même de une courte durée influencent la composition et donc les fonctions du microbiote.
Pour toutes ces raisons, l'alimentation est un élément clef pour préserver la santé gastro-intestinale.

Le régime méditerranéenne est la seule à avoir fait la preuve de ces effets bénéfiques aussi bien sur le plan cardio-vasculaire que dans la coopération hôte-microbiote

MODULATION DU MICROBIOTE PAR LES PROBIOTIQUES

EFFETS DÉMONTRÉS: (ECR > 0)

liste non exhaustive et à mettre régulièrement à jour !

DIGESTIVES:

** diarrhées associées aux antibiotiques*
Saccharomyces boulardii CNCM I-745

** Gastro-enterite*
Saccharomyces boulardii CNCM I-745

** Syndrome de l'intestin irritable*
Lactobacilles, bifidobactrium, Escherichia
Activia et Alflores (B. infantis)

** Intolérance au lactose*
Jusqu'à 7 g sujet sain sans problème

** Maladies inflammatoires chronique intestin*

CROHN → ECR < 0
*RCUH → ECR ≈ < 0 E.Coli Nissle 1917 MUTAFLOR** ≡
Mésalanine ttt de réference
ds la prévention de la rechute
POUCHITE ≥ 0 (inflammation de la poche constituée
après une anastomose iléo-anale,
suite chir crohn ou RCUH)
VSC 3 (4 souches de lactobacilles:*
caseï, plantarum, acidophilus,
bulgaricus et 3 souches
bifidobacteries: longum, breve,
infantis) Surtout dans les rechutes

** Entérocolite ulcéra-nécrosante du prématuré* → gros
espoir sur les essais

** Diarrhées clostridium difficile*

Saccharomyces Boulardii > 0
sur les rechutes (↓ 50%)
L. Rhamnosus GG ≈ > 0

** H. Py* jusqu'ici aucun probiotique n'a ECR >0

Saccharomyces Boulardii améliore la tolérance à l'ATBTTT

* Diarrhée du voyageur

Piste attrayante mais ECR < 0 => reco 0

NON DIGESTIVES:

** infections non digestives, hivernales respiratoires ou urinaires récidivantes, Uro-gyneco en cours.*

ECR encourageante mais reco 0

** Eczema du nourrisson → L.Rhamnosus GG*

Chez l'adulte ECR non concluantes
Chez la mère d'enfant à risque et l'enfant pendant 6 mois ↓ de 50% d'eczéma atopique. (Asthme non influencé).

Période favorable à l'immunomodulation
Il existe des laits enrichis en bifidobactéries mais ECR?.

MODES D'ACTIONS:

→ Variations de l'expression des gènes de l'hôte: leurs études permettent de mettre en évidence leurs effets et de choisir les souches.

→ Action sur la muqueuse intestinale: trophicité et capital enzymatique.

→ Effets sur la perméabilité intestinale: source d'effets indirects dans le domaine de l'inflammation et de l'allergie.

→ Effets sur l'écologie intestinale

Certains effets sont souches dépendants aussi, il est prudent de ne pas extrapoler d'une souche à l'autre.

MODULATION DU MICROBIOTE PAR LA TRANSPLANTATION FÉCALE
ou
TMF

Ce type de traitement, remis au « goût du jour » est cependant de pratique ancienne et réalisé depuis longtemps dans certaines médecines traditionnelles.

Ainsi, **en Chine**, au **IV siècle**, ***Ge Hong*** (281-341), auteur du premier livre de médecine d'urgence, *Zhou Hou Bei Ji Hang*, recommandait l'administration de selles humaines, par voie orale, en cas d'intoxication alimentaire ou de diarrhées sévères et qualifiait son efficacité de miraculeuse.
Et au **XVI siècle *LI Shi-zhen (1518~1593)*** dans *Ben Cao Gang Mu* (compendium de phytothérapie) décrit toutes sortes de préparation à base de solution de selles fermentées, de matières fécales fraiches ou sèches pour des troubles digestifs, tels que diarrhées, nausées et vomissements.

La TMF consiste à administrer par voie naturelle une suspension de matières fécales provenant d'un donneur à un receveur souffrant d'une pathologie liée au microbiote intestinal.

Efficacité prouvée dans les infections récidivantes à C.difficile, seule indication reconnue actuellement.

Le rôle du microbiote dans la pathogènes de nombreuses pathologies suggère un intérêt de la TMF dans ces pathologies: MICI, diabète, obésité ou certaines pathologies psychiatrique.

Son utilisation pose le problème du donneur et de la certitude que nous devrons avoir qu'il n'y pas de risque de transmission délétères: métaboliques, comportementales, immunitaires … ainsi que de la réceptivité de l'hôte.

NB: Une perspective actuellement développée en france est d'échantillonner le microbiote avant les chimiothérapies, qui l'altére beaucoup, pour le re-introduire aprés le traitement.

SACCHAROMYCES BOULARDII CNCM I-745

CONTRE INDIQUÉ CHEZ UN PORTEUR D'ACCES VEINEUX CENTRAL

↳ est de passage , ne reste que 3 à 5 jours dans l'intestin

↳ ne modifie pas le microbiote des sujets sains mais permet une restauration plus rapide après diarrhées ou ATB.

↳ Effet sur la muqueuse intestinale

- ↳ trophique
- ↳anti secrétoires
- ↳anti inflammatoires
- ↳ immunomodulateur
- ↳ reconstitution épithéliale

↳ Effet sur les entéropathogènes

- ↳ adhésion et leur élimination.
- ↳ filamentation
- ↳ effet sur leurs facteurs de virulence (toxines, LPS)

↳ Effet sur les rechutes de CROHN

- ↳ < 6 mois S.B 6,25% - tt de ref. 37,5%

↳ Effet sur les effets secondaire ATBtt de H.Py

CONCLUSION

Il faut admettre l'idée d'une « **saleté propre** » comme le défend *M.A. SELOSSE,* auquel j'emprunte quelques citations de son ouvrage « JAMAIS SEULS »

Nous connaissons plus de 10000 espèces de microbes capables d'habiter notre corps, cette diversité a été fortement retouchée par les habitudes culturelles occidentales .

Notre hygiénisme nous a protégé des maladies en nous éloignant des mécanismes naturels de colonisation et de développement du microbe (lavage excessif, césarienne, antibiotique, allaitement artificiel, voire ablation de l 'appendice (au temps où les diarrhées étaient plus fréquentes, fut émise l'hypothése que l'appendice, diverticule isolé de ces flux brutaux, servait à re-inoculer rapidement l'intestin en souches favorables, d'autres pensent que c'est aussi l'endroit de l'apprentissage et de la maturation du système immunitaire)
Nous avons cru pouvoir mieux faire que la nature, et de fait nous avons résolu bien des problèmes, mais il apparaît à présent des effets secondaires microbiens et la nécessité de prendre en compte le microbe dans son écologie générale et ses relations symbiotiques.
La FDA a déjà retiré du marché une vingtaine de molécules bactéricides (triclosan, triclocarban) présent dans plus de 2000 marques de savon !

Ainsi pour notre santé le microbiote offre d'une part la possibilité de diagnostics d'états pathologiques, possiblement avant même que les symptômes n'apparaissent, mais aussi pour l'avenir une source de leviers d'action.

Pour l'homme, le microbiote, qui n'est pas que commensal mais symbiotique, est une formidable boite à outil pour s'adapter à son milieu: en triant nos partenaires, nous avons accès à une formidable diversité de combinaisons génétiques dont certaines sont adaptatives (cf la daidzéine du soja et la digestion des algues rouges japonaises, le nori).
Parmi les gestes qui trient figurent le choix des aliments (fibres, stérilisation modérée) , une certaine liberté laissée à l'enfant de flirter avec la saleté, l'utilisation raisonnée du nettoyage et de l'antibiothérapie.

La plupart de nos fonctions sont influencées par nos microbes: nutrition, immunité, bien sûr, mais aussi développement, comportement, voire sociabilité.
Nous sommes si largement influencés que nous pouvons dire que notre physiologie est une émergence de cette symbiose.
Un parallèle tout à fait saisissant lie notre tube digestif et la ***rhizosphére des plantes****, cette zone de symbiose majeur entre les microbes sous terrain et le système racinaire des végétaux.*

Des bactéries soigneront peut être demain non seulement des problèmes digestifs, inflammatoires, microbiens ou allergiques, mais aussi nos humeurs, voire notre sociabilité.
Demain figureront d'autres manipulations , transplantatoires (microbiote issus de donneurs sains) ou implantatoires, par les pré et pro biotiques.
Mais l'exemple de toxoplasma gondii ouvre tous les possibles quant au microbiote ordinaire , sans doute capable d'influences plus ou moins favorables lui aussi ?

Mais ajouter le microbiote à la trousse de pharmacie ne doit surtout pas entretenir l'espoir naïf d'une médication idéale voir unique.
Ne répétons pas, quant au microbiote, l'erreur qui nous avait laissé croire à l'autonomie de notre organisme, le microbiote ne l'est pas non plus ! L'influence est réciproque, nous sélectionnons nos microbes selon nos spécificités propres, génétiques, culturelles, comportementales et nous leurs offrons le gîte et le couvert. Nous formons une symbiose dont chacun dépend et que chacun construit.
Le microbiote construit un phénotype étendu de l'homme dont certains aspects, comme les cométaolites, sont une émergence de l'interaction. Ces interactions entre microbes, et entre l'hôte et ses microbes, dessinent une partie de la biologie des organismes , en une écologie complexe.

Nous n'éviterons pas les pathogènes en tuant tous les microbes, bien au contraire, mais nous les affaiblissons, nous les excluons ou nous les tolérons depuis des générations grâce à la présence d'autres microbes. Retrouver et rasséréner notre lien aux microbes est un enjeu pour les générations à venir, surtout pour nous occidentaux « aseptisés » car c'est là aussi que gisent les espoirs d'amélioration de notre santé: l

« Le microbe est inscrit dans notre corps, dans notre biologie et dans notre physiologie, voir même dans nos génes. » M.A. SELOSSE

BIBLIOGRAPHIE

« **Le microbiote intestinal, un organe à part entière** »**coordonné par Philippe MARTINEAU et Joël DORÉ, ED. JOHN LIBBEY, 2017.**
Un ouvrage collectif de scientifiques français faisant sillage au congrés international de Dijon sur le microbiote en 2016.
Livre d'actualité sur le microbiote, peut se lire par n'importe quel bout et très scientifique.

« **JAMAIS SEUL** » **de Marc-André SELOSSE, professeur au muséum d'histoire naturelle, entre autre, spécialiste des associations à bénéfices réciproques, ou symbioses**,
Livre passionnant, m'a très largement inspiré dans ce document, s'attache à toutes les symbioses et pas seulement au symbiote homme-microbiote, il montre l'existence d'un réseau planétaire, d'une toile symbiotique, qui doit nous faire réfléchir sur la place que nous occupons au sein de celle-ci et à l'attention bienveillante que nous devons lui porter.
A lire absolument.

et bien d'autres …

QUELQUES LIENS POUR APPROFONDISSEMENT ET MISE À JOUR

- **https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro**
- **http://www.gutmicrobiotaforhealth.com**
- **https://www.lactibiane.fr/expertise-microbiotes/**
- **https://www.pileje.fr/expertises/microbiotes**
- **https://pro.pileje.fr/fr/actualites-scientifiques/symposium-2019-revivez-les-conferences-8#content-2**
- **https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale**

ANNEXES

qui peuvent aider à la compréhension

TAXONS:

Phylum FIRMICUTES: ***bactéries à Gram positif. Le plus représenté, environ 85%***

- Classe des Clostridia : ***Ordre des Clostridiales, famille des clostridiacées -> C.difficile***
- Classe des Mollicutes:
- Classe des Bacilli : ***Famille des Lactobacilliacées -> lactobacillus,***

commensaux du microbiote vaginal et intestinal
sembleraient bénéfiques sur la santé humaine (*L.casei, L.acidophilus, L.helveticus*)

Famille des Enterococacées -> enterococcus,

résistants aux acides
commensaux minoritaires à potentiel pathogènes opportunistes

Famille des Streptococacées -> streptococcus

commensaux surtout partie haute (*S.salivarius, S.mitis*)
certaines à fort potentiel pathogène (*S.pyrogéne, S.pneumoniae*)

Famille des Staphylococcacées -> Staphylococcus

Phylum BACTEROIDETES: ***bactéries à Gram négatif. 2 éme avec 9%,***

- Classe des Bacteroïdia: Famille des Bacteroïdacées -> genre Bacteroïdes (*B.fragilis, B.thetaiotaomicron*), anaérobie strict, espèces majoritaires commensales, le plus fréquent dans cette classe.

Famille des Prevotellacées -> genre Prevotella

Anaérobie strict partie haute du tube digestif.

Phylum ACTINOBACTÉRIA: ***comprend 6 classes , 1%***

Famille des Bifidobactériacées -> genre bifidobactérium
la plus représentée, anaérobies stricte (*B.longum, B.lactis, B.bifidum*), essentiellemnt au niveau du colon, trés utilisé en tant que probiotique.

Phylum des PROTEOBACTERIA : ***à gram négatif, 1%***
la plus représentée, ***Famille des enterobactériacées -> très nbx genres -> espèces les plus connues:*** *Proteus mirabilis, Providencia sp., Escherichia coli , Helicobacter pylori* (estomac, colite pseudomembraneuse), commensales toutes deux mais participant à de nombreuses infections,
Dans le Phylum **FIRMICUTES** se situe l'espèce ***Faecalibacterium prausnitzii,*** la famille ***Staphylococcacée*** avec le genre ***Staphylococcus.***

De découverte récente:

un 5 eme phyla **VERRUCOMICROBIA** qui inclus les ***Akkermansia*** qui semblent spécialisées dans la dégradation du mucus.

Tableau II : Classification des espèces du microbiote intestinal

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèces
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiacées	Clostridium	*C.difficile*
			Ruminococcacées	Ruminococcus	*R. obeum*
	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillacées	Lactobacillus	*L.acidophilus*, *L.helveticus*, *L.casei*
			Enterococcacées	Enterococcus	*E. faecalis*, *E. faecium*
			Streptococcacées	Streptococcus	*S.salivarius*, *S.mitis*, *S.pyrogenes*, *S.pneumoniae*
Bacteroïdetes	Bacteroïdia	Bacteroïdales	Bacteroïdacées	Bacteroïdes	*B.fragilis* *B.thetaiotaomicron*
			Prevotellacées	Prevotella	*P.multisaccharivorax*
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Bifidobacteriacées	Bifidobacterium	*B.longum*, *B.lactis*, *B.bifidum*
Proteobacteria	Gamma proteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriacées	Escherichia	*E. coli*
				Proteus	*P.mirabilis*
	Epsilon proteobacteria	Campylobacterales	Helicobacteracées	Helicobacter	*H.pylori*

QUELQUES DÉFINITIONS

DYSBIOSE perturbation de l'homéostasie intestinale va perturber la coopération hôte - microbiote , stimuler le système immunitaire et donner naissance à une inflammation de bas grade, ou métabolique, **ou métaflammation.**

ENTEROTYPES tous les individus, indépendamment de l'âge, de l'état de santé et de la localisation géographique, peuvent être classés en 3 groupes distincts, selon la nature des bactéries contenues dans le tube digestif mais aussi des fonctions qu'elles codent. Il existe 3 « entèrotypes » (≡ groupe sanguin).

MICROBIOTE représente la flore intestinale, bactérie, champignons, archaéa, bactériophages.

MÉTAGÉNOME désigne l'ensemble des génomes (ADN) des composantes du microbiote.

MÉTATRANSCRIPTOME est l'analyse des ARN, obtenu par métagénomique, de l'ensemble des organismes contenus dans un échantillon.

MÉTAPROTÉOME est l'analyse des protéines issues du décodage des ARN, obtenu par métagénomique, de l'ensemble des organismes contenus dans un échantillon.

MÉTABOLOME est constitué de l'ensemble des petites molécules, les métabolites, tels que les intermédiaires métaboliques, les hormones et autres molécules signales ainsi que les métabolites secondaires, qui peuvent être trouvées dans un échantillon biologique.

MICROBIOME est un terme plus large que microbiote et qui fait référence à l'ensemble des constituants moléculaires qui caractérisent un microbiote (métagénome, métatranscriptome, métaprotéome et métabolome)

NOYAU PHYLOGÉNÉTIQUE: Le noyau phylogénétique permet d'assurer les fonctions conservées tout au long de l'évolution du microbiote intestinal et indispensable à l'hôte.

PHYLUM: 2eme niveau de la classification des espèces, le sens phylum vient du grec *« phulon »*, *tribu* puis emprunté à l'allemand moderne *« phylum ».*

PRÉBIOTIQUE: Composants du régime alimentaire indigestibles par l'hôte qui servent d'aliments pour des bactéries bénéfiques: une fibre importante -> *INULINE -> Asteraceae (endive, laitue, artichaut, topinanbour, pissenlit).*

PROBIOTIQUE: micro organismes ingérés vivants ayant une capacité démontrée de produire des effets bénéfiques pour la santé de l'hôte. ≠ antibiotique

TAXONOMIQUE, c'est la classification des différents éléments d'un domaine, d'une science

TAXON: Unité systématique utilisée à chaque niveau d'un système de classification