
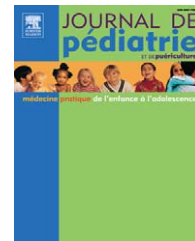




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



## ARTICLE ORIGINAL

# La flore intestinale : un monde vivant à préserver<sup>☆</sup>

*Intestinal flora: A living world to preserve*

O. Goulet

Service de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, hôpital Necker–Enfants-Malades, université Paris-V-René-Descartes, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Chez un sujet bien portant, la flore intestinale compte environ  $10^{12-14}$  bactéries soit, suivant l'âge, dix à 20 fois le nombre de cellules de l'organisme. C'est dire l'importance de ce « monde microbiologique vivant », ou microbiote, que nous abritons. Il est indispensable à notre santé et sans doute à la survie de notre espèce. Les bactéries présentes chez un individu à l'état normal sont des bactéries commensales ou saprophytes, par opposition aux bactéries pathogènes.

La flore intestinale est encore très peu connue en termes qualitatifs, alors que son importance quantitative et ses nombreux rôles sont assez bien documentés. À l'instar des puissantes lunettes astronomiques qui explorent l'univers et ses galaxies, la biologie moléculaire moderne appliquée à ces organismes vivants a récemment permis d'identifier de nombreuses espèces microbiennes. Elles n'ont cependant pas tout révélé de leur nature ou de leurs rôles biologiques. La diversité de la flore intestinale, qui augmente avec l'âge, est en effet beaucoup plus importante que ne le mettaient en évidence les méthodes traditionnelles de culture bactérienne. Les projets actuels dits de « métagénomique » ont pour objectif de connaître l'évolution de ce microbiote et de pouvoir en appréhender ses fonctions. Pour comprendre l'importance du microbiote intestinal, il faut revenir brièvement sur les modalités de son implantation et sur ses différents rôles, actuellement identifiés.

## Implantation de la flore intestinale à la naissance

### Le fœtus et l'enfant à naître ont un intestin totalement dépourvu de microorganismes

La colonisation du tube digestif débute dès la rupture des membranes fœtales et se poursuit pendant plusieurs mois. À la naissance, le nouveau-né se colonise principalement à partir des flores maternelles fécale et vaginale avec une flore assez rudimentaire qui atteint cependant en une semaine un niveau quantitatif de l'ordre de  $10^{10}$  à  $10^{11}$  unités formant colonie (UFC) par gramme de selles (Fig. 1).

## Composition de la flore intestinale

Différents facteurs exercent une influence sur la composition de la flore intestinale qui s'implante : l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, par voie vaginale ou par césarienne ainsi que l'environnement du lieu de naissance. L'hygiène de plus en plus stricte entourant les accouchements dans les pays à haut niveau de vie est, sans doute, responsable d'une moindre colonisation par les bactéries de la flore maternelle par rapport à la colonisation par des bactéries de l'environnement [1].

## Le type d'alimentation du nouveau-né influence l'implantation de la flore intestinale

Un nouveau-né allaité par sa mère développe une flore riche en bactéries de type *Bifidobacterium*. La flore des

<sup>☆</sup> Article paru précédemment dans le hors-série « *Saccharomyces boulardii* » Arch Pediatr 2009;16(hors-série 1):1–6.

Adresse e-mail : [olivier.goulet@nck.aphp.fr](mailto:olivier.goulet@nck.aphp.fr).

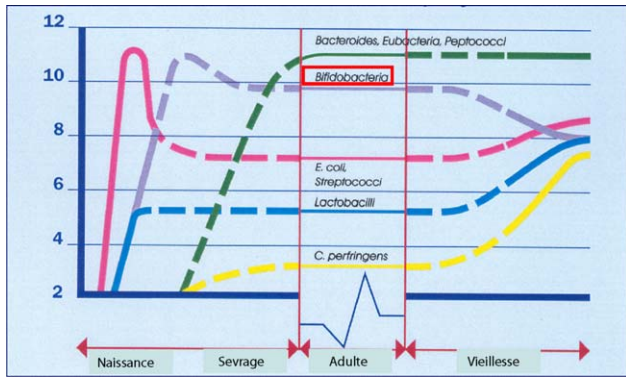


Figure 1 Évolution de la flore bactérienne fécale au cours de la vie.

nouveau-nés nourris au lait de vache adapté est significativement moins riche en *Bifidobacterium*, étant plutôt caractérisée par une richesse en bactéries de type *Clostridium* [2,3] (Fig. 2).

**Équilibre de la flore intestinale**

L'équilibre de la flore intestinale est atteint entre la deuxième et la troisième année de vie, en fonction du type d'alimentation ainsi que de la date et des modalités de sa diversification. Dès que l'alimentation devient, dans sa diversité, proche de celle de l'adulte, la flore a une composition voisine de celle des adultes en bonne santé. La flore intestinale renferme alors environ  $10^{12}$  bactéries. Elle varie d'un site à l'autre du tube digestif et se densifie de l'intestin grêle au côlon (Fig. 3). Chez un individu donné, la flore colique gauche est très stable, alors que celle du côlon droit, largement influencée par les substrats qu'elle reçoit, est plus variable. Un certain nombre de facteurs contrôlent la flore intestinale comme le pH dans la lumière colique, le potentiel redox, les sels biliaires, le mucus, les défensines, le système immunitaire associé à l'intestin.

Les études moléculaires de la flore fécale dominante ont conduit à la description d'une diversité d'espèces qui apparaît essentiellement spécifique de l'individu sain. L'analyse

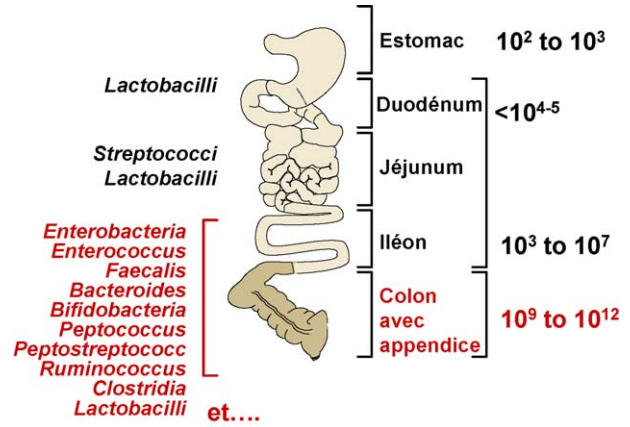


Figure 3 Flore bactérienne intestinale.

des genres bactériens et/ou des grands groupes phylogénétiques permet d'identifier des groupes dominants chez tous les individus. Les groupes phylogénétiques dominants de la microflore fécale de l'adulte sont *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*. Cependant, il semblerait que chaque individu possède une flore fécale caractéristique dont la composition est stable au cours du temps, notamment grâce à un effet protecteur de la flore elle-même, appelé « effet de barrière » [4]. Néanmoins, la diversité et la fraction non cultivable de la flore augmentent avec l'âge [5–7] (Fig. 4).

**Rôles de la flore intestinale**

**Rôle de la colonisation bactérienne dans la mise en place du système immunitaire intestinal**

Il existe un lien formel entre la flore bactérienne, la muqueuse intestinale et le système immunitaire, notamment par l'intermédiaire du système immunitaire inné dont les *toll-like receptors* (TLR) sont les principaux acteurs [8]. La muqueuse intestinale, avec une surface de plus de  $300\text{ m}^2$ , est en permanence exposée à une quantité très importante d'antigènes, qu'ils soient d'origine alimentaire ou bactérienne. La flore bactérienne intestinale joue des rôles

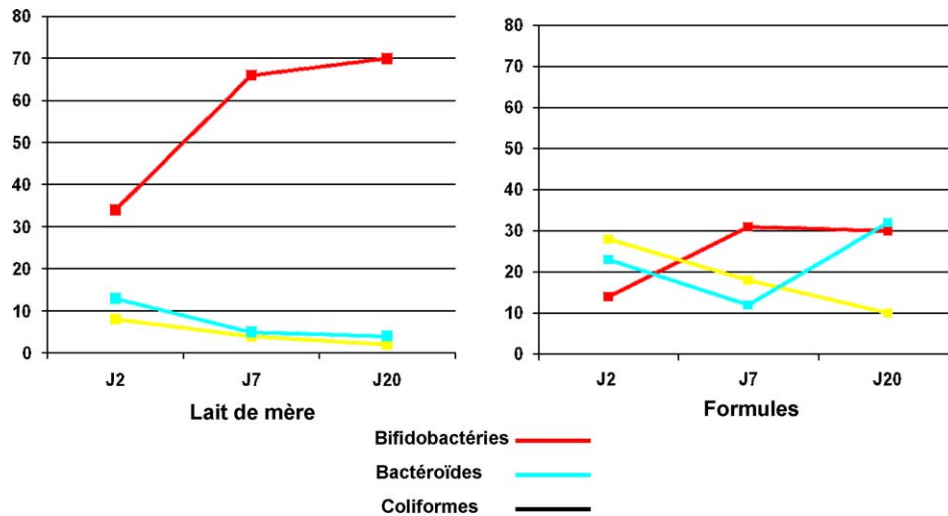


Figure 2 Influence du mode d'alimentation sur la flore fécale de nourrissons en bonne santé [2].

Individus	Nombre d'espèces	Espèces non cultivables
Prématurés	21	5%
Enfants	15	30%
Adultes	134	80%
Seniors	342	87%



Figure 4 Évolution de la flore fécale au cours de la vie [6–8].

essentiels au niveau des systèmes immunitaires intestinal et périphérique : rôle d'activation, rôle de modulation des réponses spécifiques, par exemple au niveau intestinal sur la réponse vaccinale ou sur la réponse protectrice IgA anti-rotavirus. La flore joue enfin un rôle de régulation du système immunitaire. Celui-ci est immature et caractérisé par une réponse déséquilibrée des lymphocytes T helper 2 (Th2) supérieure à celle des Th1 de même qu'une insuffisance de T régulateurs. La colonisation bactérienne progressive du tube digestif est, à cet égard, essentielle pour établir un équilibre entre les Th2 et les autres types de lymphocytes (Th1 et Th3). La flore intestinale joue donc un rôle dans l'acquisition de tolérance et par conséquent dans la prévention de l'allergie [9] (Fig. 5).

**Effets de la flore intestinale**

La flore intestinale exerce de nombreux effets notamment sur l'angiogenèse intestinale ou la motricité digestive. D'importants travaux chez les animaux axéniques maintenus en conditions stériles puis colonisés par différentes souches bactériennes ont permis de mettre en évidence ces différents effets [10].

**Les métabolites**

La diversité des substrats, glucides non digestibles, protéines endogènes et cellules épithéliales, stérols, etc., dégradés et métabolisés par la flore, rend compte de la diversité des espèces bactériennes et de celle des métabolites qu'elles produisent. Ces métabolites sont, pour la plupart, absorbés et métabolisés dans l'organisme. Ils exercent des effets nutritionnels, métaboliques et trophiques, contribuant ainsi au maintien en bonne santé de l'hôte. La trophicité et la capacité fonctionnelle de l'épithélium du côlon dépendent d'un renouvellement rapide et sont contrôlées par des mécanismes cellulaires et moléculaires complexes. Leur perturbation peut entraîner des désordres importants allant de simples troubles du transit intestinal à des pathologies inflammatoires, voire cancéreuses. Des interactions entre les bactéries de la flore colique et les cellules intestinales impliquent la sécrétion de molécules « signal » par les bactéries, pouvant moduler l'expression de gènes cibles dans l'épithélium intestinal. Le butyrate, produit par la flore colique, est un substrat énergétique essentiel. Il module l'expression de nombreux gènes.

**La flore intestinale : une « barrière » indispensable**

La flore intestinale constitue une « barrière » permettant de limiter la colonisation par des bactéries pathogènes. L'équilibre de la flore intestinale résulte d'interactions microbiennes au sein du microbiote intestinal sous la forme de compétitions pour les substrats nutritifs ou les sites d'adhérence et de modifications de l'environnement intestinal par des produits du métabolisme bactérien : pH, bactériocines, acides organiques, etc.

La flore intestinale est donc un biotope majeur, indispensable à l'acquisition et au maintien des fonctions digestives

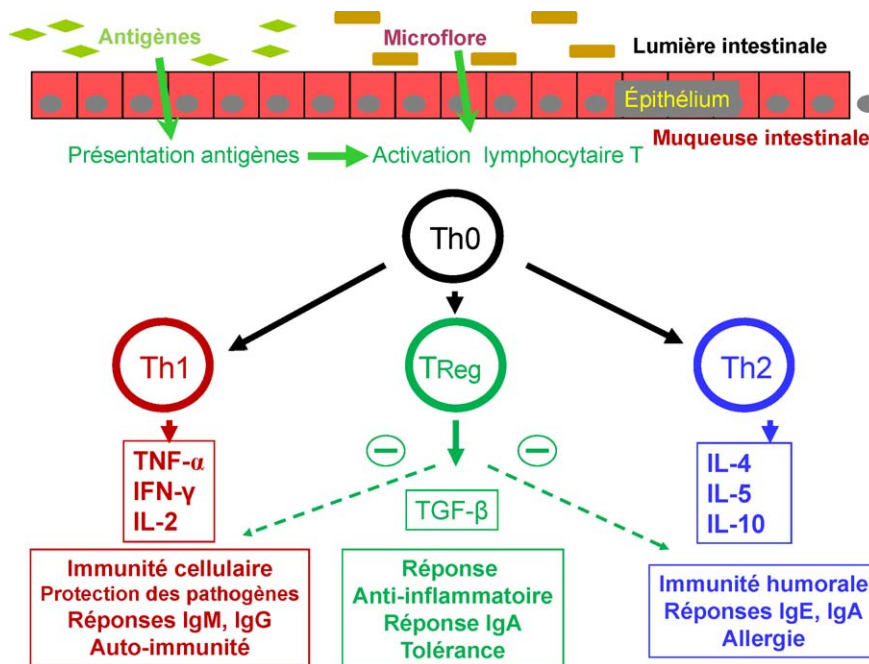


Figure 5 Interactions microflores et système immunitaire et orientations de la réponse immune.

et immunitaires. Elle subit de nombreuses influences contrôlables ou. Elle doit être à tout prix préservée de toute altération dans son équilibre et peut être positivement modulée. Il convient de connaître les circonstances au cours desquelles la flore intestinale peut être altérée et, à l'inverse, comment il est possible de la moduler pour en augmenter son potentiel bénéfique.

## Facteurs d'agression de la flore intestinale

Un certain nombre de facteurs thérapeutiques ou diététiques altèrent durablement la flore intestinale.

### L'antibiothérapie

Qu'elle soit administrée par voie orale ou intraveineuse, en particulier aux phases cruciales d'implantation et de développement d'une flore bifide dominante, toute antibiothérapie doit être parfaitement indiquée et adaptée à la situation, tout particulièrement chez le nouveau-né et le nourrisson. Des travaux récents suggèrent un lien entre antibiothérapie en période néonatale et asthme [11].

Une étude récente, réalisée chez 1098 enfants atteints de maladie de Crohn (MC) et 6550 contrôles nés entre 1973 et 1997, suggère un lien entre l'administration précoce d'antibiotiques, entre la période néonatale et l'âge de cinq ans et la survenue d'une MC [12].

### L'utilisation des traitements anti-acide

Elle altère également la flore notamment dans le cadre du reflux gastro-œsophagien avéré ou malheureusement simplement suspecté devant des douleurs abdominales. L'absence de prokinétiques efficaces a conduit à une augmentation majeure de la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons. Malheureusement, l'alcalinisation gastrique supprime l'une des principales barrières à la colonisation par des bactéries de l'environnement, éventuellement pathogènes. Il a été montré que les traitements anti-acides augmentent le risque de diarrhée infectieuse et de pneumonie [13].

### Carence en fibres alimentaires

Une alimentation ne comprenant pas ou si peu de fibres alimentaires ne favorise pas l'implantation et surtout le maintien d'une flore équilibrée avec une proportion suffisante de bifides.

### Gastroentérite aiguë

Une banale gastroentérite aiguë (GEA) virale ou, plus rarement dans nos pays, d'origine bactérienne altère la flore intestinale. La plupart des enfants des pays à haut niveau de vie guérissent rapidement d'une GEA. Cependant, certains développent le classique tableau de diarrhée grave prolongée postinfectieuse dont une des composantes est un déséquilibre durable de la flore intestinale avec toutes les conséquences que ses nombreux rôles physiologiques laissent supposer.

Il ne faut sous-estimer aucun de ces facteurs. En raison du rôle de la flore intestinale dans le développement des fonctions immunitaires et dans l'acquisition de tolérance, des modifications durables de celle-ci, notamment en raison d'antibiothérapies répétées, ont forcément un impact même s'il est difficile de le mesurer avec précision.

## Modulation de la flore intestinale et probiotiques

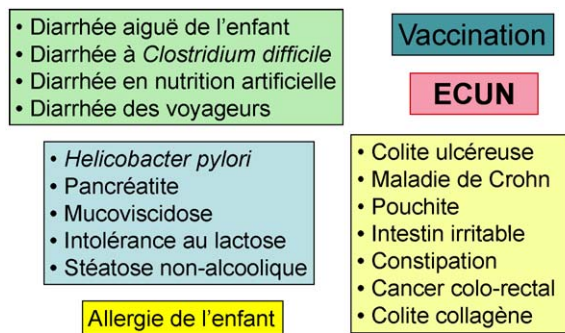
Un nombre croissant d'enfants développe de nos jours, et de plus en plus précocement, des réactions de type allergique. La « théorie hygiéniste » suggère que l'évolution des conditions de vie et la forte diminution de l'exposition à des antigènes de type bactérien s'accompagneraient d'une augmentation des maladies allergiques, inflammatoires et auto-immunes [14,15].

L'alimentation et les modes de vie occidentaux jouent un rôle important dans l'acquisition et le maintien d'une flore intestinale « équilibrée ». Le nouveau-né allaité a une flore riche en bactéries de type *Bifidobacterium*, celle des nouveau-nés nourris au lait de vache est plutôt riche en bactéries de type *Clostridium* [2]. C'est sur ces observations qu'est fondé l'objectif d'orienter, par l'alimentation du nouveau-né qui ne serait pas nourri au lait de sa mère, la colonisation de son tube digestif vers une dominance de bactéries de type *Bifidobacterium*. Le développement d'une flore bifide prédominante est possible par l'alimentation. Une telle flore stimule la production d'IgA sécrétoires dans la lumière intestinale et améliore la réponse vaccinale. Plusieurs types d'alimentation permettent actuellement d'atteindre cet objectif [16–18] :

- les probiotiques, organismes vivants sans pathogénicité, capables de procurer des effets bénéfiques sur la santé [16] ;
- les prébiotiques, oligosaccharides ajoutés aux préparations lactées, capables de modifier la flore et de procurer ainsi des effets bénéfiques sur la santé [17] ;
- les laits fermentés qui contiennent des fragments de bactéries tuées qui ont un effet probiotique et des produits de fermentation qui ont des effets voisins de ceux des oligosaccharides prébiotiques [18].

Il n'y a pas que l'alimentation qui puisse fournir des probiotiques. Les probiotiques peuvent être administrés sous forme de préparation médicamenteuse. Ils transitent vivants dans le tube digestif sans le coloniser et peuvent exercer divers effets dans la lumière intestinale par l'intermédiaire des substrats qu'ils produisent ou libèrent. Les probiotiques ont été étudiés dans diverses situations (Fig. 6). Les modifications de la flore intestinale et la stimulation du système immunitaire associé à l'intestin qu'ils induisent permettent de prévenir la survenue de diarrhées infectieuses [19], d'en limiter la gravité ou la durée [20,21]. Les probiotiques ont également montré leurs effets dans la prévention de la diarrhée induite par les antibiotiques [22]. Les effets de la modulation de la flore intestinale sur la maladie atopique sont encore controversés et dépendent du terrain, du type, de la quantité et de la durée d'administration des probiotiques [23,24]. Les résultats les plus spectaculaires de l'uti-





**Figure 6** Principales situations dans lesquelles les probiotiques ont été étudiés.

lisation des probiotiques concernent la prévention de l'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) du prématuré. Plusieurs essais randomisés en ont apporté la preuve chez des prématurés au point qu'une méta-analyse permet actuellement d'en valider l'utilisation chez des prématurés de plus de 1000 g [25–27].

La modulation de la flore intestinale du nourrisson pour l'orienter vers une flore bifide, comme chez les enfants nourris au lait de mère, ouvre d'importantes perspectives pour prévenir les infections communautaires du jeune enfant et peut-être la maladie allergique. Certains probiotiques, comme *Saccharomyces boulardii*, ont montré des effets positifs dans la prise en charge de la diarrhée aiguë ou pour prévenir les diarrhées induites par les antibiotiques.

## Références

- [1] Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19–25.
- [2] Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:61–7.
- [3] Favier CF, de Vos WM, Akkermans AD. Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies. *Anaerobe* 2003;9:219–29.
- [4] Freter R. Factors influencing the microecology of the gut. In: Fuller R, editor. *Probiotics: the scientific basis*. London: Chapman & Hall; 1992. p. 11–45.
- [5] Langendijk PS, Schut F, Jansen GJ, et al. Quantitative fluorescence in situ hybridization of *Bifidobacterium* spp. with genus-specific 16S rRNA-targeted probes and its application in fecal samples. *Appl Environ Microbiol* 1995;61:3069–75.
- [6] Suau A, Bonnet R, Sutren M, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:4799–807.
- [7] Bonnet R, Suau A, Doré J, et al. Differences in rDNA libraries of faecal bacteria derived from 10- and 25-cycle PCRs. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002;52:757–63.
- [8] Bashir ME, Louie S, Shi HN, et al. Toll-like receptor 4 signaling by intestinal microbes influences susceptibility to food allergy. *J Immunol* 2004;172:6978–87.
- [9] Vaishnav S, Behrendt CL, Hooper LV. Innate immune responses to commensal bacteria in the gut epithelium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46(Suppl. 1):E10–1.
- [10] Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol* 2004;12:129–34.
- [11] Alm B, Erdes L, Möllborg P, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics* 2008;121:697–702.
- [12] Hildebrand H, Malmborg P, Askling J, Ekbohm A, Montgomery SM. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;13:1–6.
- [13] Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006;117:e817–20.
- [14] Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911–20.
- [15] Bufford JD, Gern JE. The hygiene hypothesis revisited. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:247–62.
- [16] Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res* 2006;60:221–4.
- [17] Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:465–73.
- [18] Mulliè C, Yazourh A, Thibault H, et al. Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Res* 2004;56:1–6.
- [19] Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, et al. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374–82.
- [20] Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhoea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2625–34.
- [21] Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003048.
- [22] Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006;149:367–72.
- [23] Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116–21.
- [24] Gill H, Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. *Adv Exp Med Biol* 2008;606:423–54.
- [25] Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005496:23.
- [26] Barclay AR, Stenson B, Simpson JH, et al. Probiotics for necrotizing enterocolitis: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:569–76.
- [27] Ruemmele FM, Goulet O, Bier D, et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:126–141.