

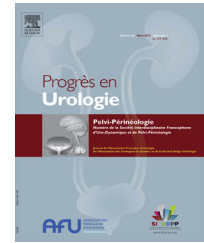


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉDITORIAL

Microbiote urinaire et troubles mictionnels



Urine microbiota and urinary tract symptoms

Ces dernières années, le concept de troisième cerveau, celui hébergé par l'intestin, a émergé. À partir de modifications fonctionnelles locales, et grâce à l'activation d'une cascade d'événements neuro-biochimiques à l'échelon périphérique, un rétro-contrôle de l'activité intestinale, qu'elle soit motrice et/ou sensitive, permet de moduler les phénomènes primaires d'activation et d'inhibition générés par les centres corticaux-sous-corticaux.

Cette neuro-transmission et cette neuro-plasticité périphérique ne sont pas le fait unique de composantes structurelles (muqueuse, sous-muqueuse, fibre musculaire lisse, plexus locaux...), mais fait intervenir aussi la flore des micro-organismes locaux, hôtes naturels de l'intestin. Ces bactéries vont alors littéralement dialoguer par des mécanismes neuro-humoraux avec les différentes structures locales et supra-viscérales, réalisant un véritable feed-back dont la perturbation des afférences ou des efférences induit une altération du fonctionnement voire de l'architecture locale. L'avènement d'outils issus de la biologie moléculaire et les modèles animaux ont permis la mise en évidence de cet écosystème digestif, responsable de fonctions physiologiques majeures et faisant ainsi de ce microbiote intestinal un véritable néo-organe. Cet écosystème à l'interface de l'environnement et de son hôte contribue à la genèse d'un certain nombre de pathologies fonctionnelles mais aussi inflammatoires et cancéreuses. Des travaux actuels laissent à penser qu'il pourrait en être de même dans la sphère urinaire [1].

Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes, pour l'essentiel des bactéries, qui colonisent le tube digestif. Très nombreuses (10^{14} chez un être humain), ces bactéries sont dans plus de 70% des cas non cultivables par les méthodes classiques et seul l'avènement de la biologie moléculaire a permis une meilleure connaissance de cet écosystème. C'est essentiellement l'étude de la séquence de l'ARN de la petite sous-unité du ribosome bactérien (ARNr16S) qui est utilisée pour déterminer la composition du microbiote ou encore le séquençage de l'ADN microbien. La colonisation du tube digestif débute dès l'accouchement en raison de l'exposition à des facteurs exogènes (flore maternelle vaginale, fécale, cutanée), environnementaux, alimentaires, voire à des antibiotiques mais aussi endogènes (secrétions digestives). À l'âge adulte, c'est près de 1000 espèces bactériennes différentes qui sont hébergées dans le côlon dont deux tiers sujet-spécifiques [2] et plutôt stables dans la vie de l'individu. La majorité de ces bactéries appartiennent à trois phyla bactériens (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*). Des facteurs environnementaux peuvent induire des changements dans la composition du microbiote (prise d'antibiotique, changement de régime alimentaire, infections...). Les rôles du microbiote sont

multiples. La première fonction est une fonction de protection avec un effet barrière vis-à-vis des bactéries pathogènes extérieures (compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence sur l'épithélium entre pathogènes et microbiote, production de peptides antimicrobiens, stimulation d'IGA sécrétaires). La deuxième fonction est métabolique en assurant la fermentation des substrats glucidiques (transformés en pyruvate puis en acides gras comme l'acétate, combustible énergétique de l'organisme, et le butyrate qui exerce une immuno-modulation locale). L'hydrogène formé par la fermentation est en grande partie transformé localement par les bactéries du microbiote colique en méthane, en acétate et en sulfures. L'hydrolyse des protéines est aussi permise par les bactéries coliques qui trouvent là une source d'énergie (azote et carbone). Les lipides, qu'il s'agisse d'éléments exogènes provenant d'amont ou de produits de la desquamation des cellules épithéliales, sont transformés par les bactéries du microbiote. De nombreux travaux ont montré l'importance du microbiote dans le développement et la maturation du système immunitaire. En pathologie, de plus en plus de travaux permettent d'incriminer les modifications du microbiote dans la genèse de dysfonctionnement ou d'altérations structurelles. Chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, il a été mis en évidence un déséquilibre dans la composition de ce microbiote (dysbiose). Son instabilité, la présence de bactéries inhabituelles, une diminution de la biodiversité et une augmentation de la concentration bactérienne muqueuse ont ainsi été observés. Pour ces maladies inflammatoires que sont la maladie de Crohn ou la recto-colite hémorragique, une réponse immunitaire inadaptée vis-à-vis d'une modification du microbiote intestinal chez des patients génétiquement prédisposés est probablement un des facteurs physiopathologiques principaux. Une réponse thérapeutique possible est l'utilisation de probiotiques (micro-organismes vivants non pathogènes améliorant l'équilibre microbien intestinal) ou de prébiotiques (aliments non digestibles stimulant croissance et activité d'un nombre limité de bactéries résidant dans le côlon) [3]. Au-delà des maladies inflammatoires du côlon, le microbiote, situé à l'interface entre l'environnement de son hôte et l'épithélium colique, joue un rôle dans la carcinogenèse colique. L'apparition de bactéries pathogènes et la dysbiose en sont les deux mécanismes principaux. Ainsi certaines bactéries à pouvoir génotoxique, l'augmentation de la perméabilité intestinale favorisant l'implantation de bactéries augmentant la croissance tumorale, la modulation de l'immunité intestinale, la surexpression de certaines cellules, la production de métabolites bactériens agissant sur la carcinogenèse (sulfure d'hydrogène) sont autant de facteurs pouvant expliquer le rôle du microbiote dans le développement de cancers coliques. Les altérations du microbiote peuvent aussi être reliées aux différents mécanismes physiopathologiques du syndrome de l'intestin irritable.

Des modèles d'animaux axéniques, sans microbiote, ont des anomalies de la contractilité intestinale [4]. Chez l'animal en cas de dysbiose induite par la prise d'antibiotiques, motricité et perception de la douleur sont modifiées [5]. Le phénotype d'hypersensibilité viscérale est transmissible de l'homme au rat en injectant à l'animal le microbiote de patients ayant une hypersensibilité viscérale [6]. Chez la souris, la dysbiose peut induire des anomalies

comportementales et une sensibilité au stress accrue via une suractivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire [7]. Toutes ces anomalies du microbiote vont inter-réagir avec le côlon par l'action indirecte des métabolites microbiens issus des résidus de l'alimentation. *Methanobrevibacter smithii* qui produit du méthane est sur-représenté chez les constipés. Le méthane augmente la douleur, modifie les ondes peristaltiques et ralentit le transit. Les FODMAPS (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols) peu absorbés dans le grêle ont des effets osmotiques à leur arrivée dans le côlon et leur fermentation bactérienne aboutit à une production de gaz. Leur suppression de l'alimentation améliore les symptômes des patients [8]. La sensibilisation après un épisode infectieux provient de la dégradation du microbiote par le pathogène qui altère ainsi la réponse immunitaire.

Quid du microbiote urinaire ?

Il est tentant de faire un parallèle entre les systèmes urinaires et intestinaux même si la présence de germes dans les urines a pu longtemps être considéré comme pathologique. Dans un éditorial récent, Wolfe et Brubaker [1] soulignent en effet le rôle des techniques moléculaires pour dépasser les analyses classiques et mettre ainsi en évidence ces bactéries dans l'urine « stérile » du moins décrétée comme telle par l'ECBU. Cette mise en évidence du FUM (*female urinary microbiota*) permet d'imaginer l'intervention de ce dernier dans un certain nombre de pathologies urinaires fonctionnelles ou organiques. Un lien a pu ainsi être mis en évidence entre incontinence par urgence et présence de ces bactéries [9,10]. Mais d'autres pistes peuvent être imaginées. Le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (sans fuite), qui n'est d'ailleurs pas si loin en termes de chevauchement syndromique du syndrome de l'intestin irritable, est bien possiblement une cible privilégiée d'études futures pour déterminer les impacts d'une dysrégulation du microbiote urinaire (MU). Certaines formes de « syndrome douloureux pelvien chronique-syndrome de la vessie douloureuse-cystite interstitielle » entrent aussi probablement dans ce cadre. De même, pourquoi ne pas imaginer qu'à l'instar de certaines formes de cancers coliques, certains types de cancer de vessie puissent être ainsi induits par une dysbiose. De nombreux autres troubles organiques ou fonctionnels du bas appareil urinaire pourraient aussi avoir comme facteurs ou co-facteurs physiopathologique et étiopathogénique, une altération du MU. Une telle altération, par exemple induite par des cures d'antibiothérapies répétées pour des infections patentes, pourrait constituer une « épine irritative » pour une vessie neurologique ou encore un facteur d'échec de traitements spécifiques (toxine botulique intradétrusorienne, anticholinergiques). Rien n'empêche d'imaginer que là encore après certains traitements antibiotiques pour prostatite aiguë, la modification de la composition du MU puisse faire le lit de la très classique « prostatite chronique » dans laquelle aucune bactérie n'est mise en évidence par les techniques classiques. L'expression de signes de « prostatisme » au cours d'une hypertrophie bénigne prostatique pourrait être secondaire à une modification environnementale de notre MU. Certaines pathologies longtemps suspectes d'anorganicité

pourraient de nouveau trouver grâce aux yeux des médecins et chirurgiens, par la mise en évidence au cours de leur bilan, d'anomalies du MU (« syndrome urétral », instabilité urétrale, cystite à urines claires, uréthralgies, syndrome « pollakiurie-urgence », pollakiurie isolée sans urgenturie, certaines énurésies, certaines nocturies, ...).

En conclusion, nos microbes intestinaux, cette véritable faune (alors que l'on a trop longtemps considéré nos bactéries hébergées comme une ... flore), parlent à nos muqueuses et via celle-ci, à notre cerveau, qui leur répond, en bien ou en mal. Ces conversations singulières et salutaires, sont parfois interrompues par une dysrégulation de ce microbiote intestinal pour des raisons environnementales, iatrogènes, alimentaires ou circonstancielles. Cette altération de cette fonction physiologique, de ce véritable néo-organe qu'est notre microbiote, conduit à des situations pathologiques diverses (syndrome de l'intestin irritable, cancer du côlon, maladies inflammatoires chroniques tels que le Crohn ou la recto-colite-hémorragique). La mise en évidence du rôle physiologique essentiel de ce microbiote et des effets pathogènes en cas de sa dysrégulation (dysbiose) conduit à des pistes thérapeutiques et préventives (régime alimentaire, pré et probiotiques). Grâce à des techniques de biologie moléculaire, la mise en évidence dans les urines, longtemps crues comme stériles, de cette flore non pathogène qu'est le microbiote urinaire, permet d'imaginer des similitudes de fonctionnement et de dysfonctionnement entre système intestinal et système urinaire. L'ère de la pathologie « fonctionnelle » urinaire a peut être vécue grâce à l'émergence de toutes ces techniques qui permettent de mettre en évidence le rôle de l'infiniment petit (le microbiote urinaire), de l'inconscient réflexe (dysrégulation végétative) et de l'infiniment complexe (émotions et cognition).

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Wolfe AJ, Brubaker L. "Sterile Urine" and the presence of bacteria. *Eur Urol* 2015 [pii: S0302-2838(15)00206-7].
- [2] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2004;457:480–4.
- [3] Gibson GR, Probet HM, Loo JV. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of probiotics. *Nut Res Rev* 2004;17:259–75.
- [4] Huseye E, Hellstrom PM, Sundler F. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G368–80.
- [5] Verdu EF, Bercik P, Verma-Gandhu M. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 2006;55:182–90.
- [6] Crouzet L, Gaultier E, Del'homme C. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:e272–82.
- [7] Barouei J, Moussavi M, Hodgson DM. Effect of maternal probiotic intervention on HPA axis, immunity and gut microbiota in a rat model of irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2012;7:e46051.
- [8] Shepherd SJ, Lomer MCE, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:707–17.
- [9] Brubaker L, Nager CW, Richter HE, et al. Urinary bacteria in adult women with urgency urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2014;25:1179–84.
- [10] Siddiqui H, Nederbragt AJ, Lagesen K, Jeansson SL, Jakobsen KS. Assessing diversity of the female urine microbiota by high through-put sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol* 2011;11:244.

Pr G. Amarenco (GRC01, UPMC, GREEN)
Service de neuro-urologie, hôpital Tenon, AP-HP,
4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

Adresse e-mail : gerard.amarenco@tnn.aphp.fr

Reçu le 23 avril 2015 ; accepté le 24 avril 2015
Disponible sur Internet le 2 juin 2015