

LE MICROBIOTE, ACTEUR ET LEVIER DE SANTÉ

Danièle Olivier

Partie des programmes de physique-chimie associée

Programme d'enseignement scientifique commun de terminale : Thème 3 – Une histoire du vivant

Programme de terminale STL spécialité : S21 – Soi et non soi, microbiote, antigène

Programme de première SVT : Thème 3 – Corps humain et santé

Mots-clés : microbiote, dysbiose, symbiose, paucibiose, scanner metagénomique, bactéries-médicaments

INTRODUCTION

Nous sommes microbiens, les microbes interagissent avec nous en permanence et nous sommes en symbiose, c'est-à-dire en relation permanente avec eux. Cette relation s'installe dès la naissance, où nous rencontrons les micro-organismes, d'abord ceux d'origine maternelle puis, dans les premiers mois de la vie, nous développons notre microbiote en même temps que nous construisons nos défenses naturelles et notre système immunitaire (Figure 1).

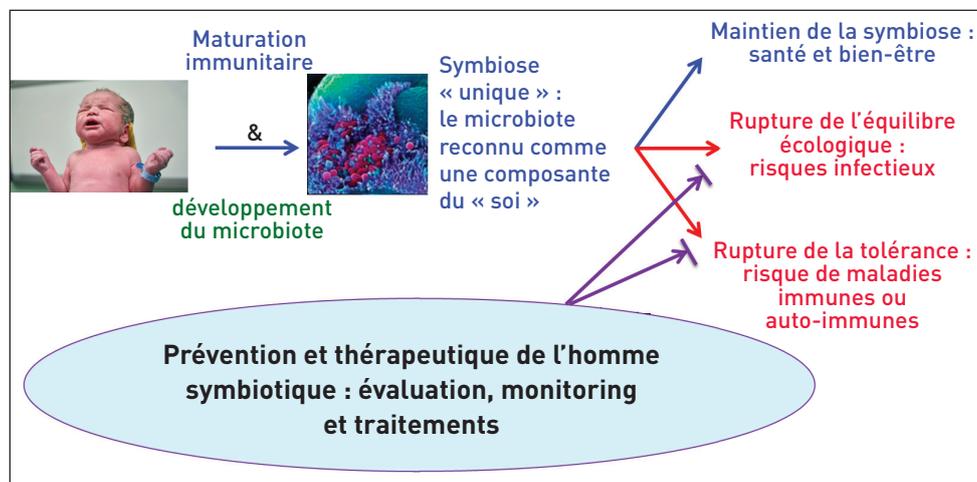


Figure 1 – La relation symbiotique hôte-microbe.

LE MICROBIOTE

Le microbiote est reconnu par notre système de défenses naturelles et quand il n'y a pas cette reconnaissance, il y a maladie. Cette symbiose est essentielle pour le maintien de la santé et du bien-être.

Le microbiote accompagne le développement de nos organes. Il contribue, sur le plan métabolique, à la dégradation de certains composés alimentaires que les enzymes humaines ne savent pas dégrader. Il exerce une fonction de barrière, et quand il est installé et stable, il nous protège. Il stimule en permanence notre système immunitaire et produit également des petites molécules « signal » qui agissent à tous les niveaux de l'organisme, y compris au niveau du cerveau.

Quand on a une rupture d'équilibre de cette organisation de microbes, la fonction de barrière disparaît avec apparition d'un risque infectieux. Quand la rupture est au niveau de la tolérance immunitaire, ce déséquilibre est associé à un risque accru de maladie auto-immune ou immune en général.

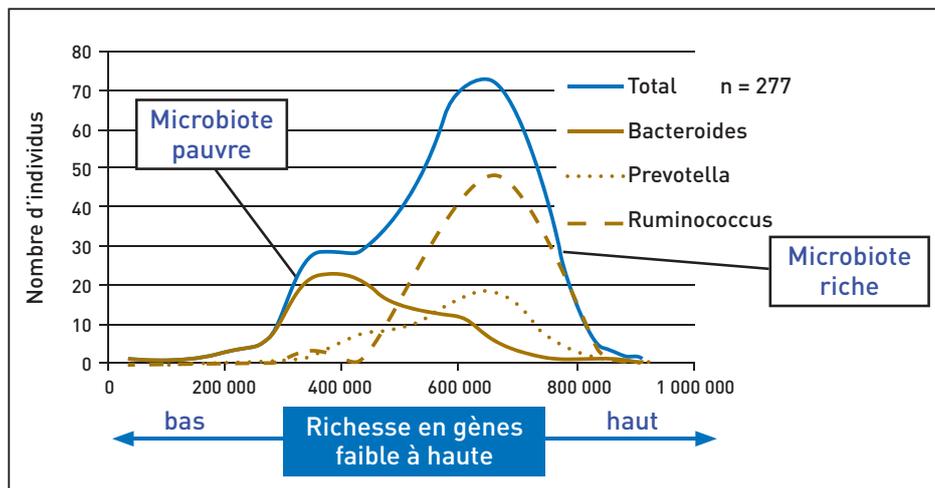


Figure 4 – Nombre d'individus en fonction de la richesse en gènes qui traduit la répartition de la population entre des individus qui ont un microbiote pauvre et d'autres individus qui ont un microbiote riche.

Source : d'après Le Chatelier (2013). Nature ; Cotillard (2013). Nature.

LE MICROBIOTE ET LA SANTÉ

Les maladies chroniques sont des maladies qui touchent le système immunitaire. C'est le cas des maladies inflammatoires, notamment les maladies inflammatoires de l'intestin pour la maladie de Crohn, des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques ou le diabète de type I, des maladies allergiques, comme l'asthme et dans la même tendance, l'obésité et certains cancers. L'Organisation Mondiale de la Santé dit que 1 personne sur 4 sera en 2025 concernée par l'une ou l'autre de ces maladies chroniques dont on ne contrôle pas aujourd'hui l'augmentation. Il est difficile d'être catégorique sur les changements potentiellement moteurs de cette augmentation des maladies chroniques.

Des modifications du microbiote ont été identifiées entre les individus en bonne santé et les malades, notamment les malades atteints de maladies chroniques. Ce déséquilibre du microbiote a été appelé dysbiose,

On se rend compte aujourd'hui que la dysbiose est en fait une altération de la symbiose entre le microbiote et l'hôte (Figure 5).

La comparaison de patients atteints de ces maladies chroniques avec des sujets en bonne santé a mis en évidence une faible richesse du microbiote intestinal pour les malades. Cette altération de la symbiose entre l'hôte et ses microbes se traduit, en plus, très souvent par une perméabilité intestinale, une inflammation latente et chronique qui elle-même va entraîner du stress oxydatif (production de radicaux libres) qui potentiellement altère encore plus le microbiote intestinal.

Pour la grande majorité, il n'existe pas de prévention ni de traitement aujourd'hui pour ce qui vient du stress oxydatif.

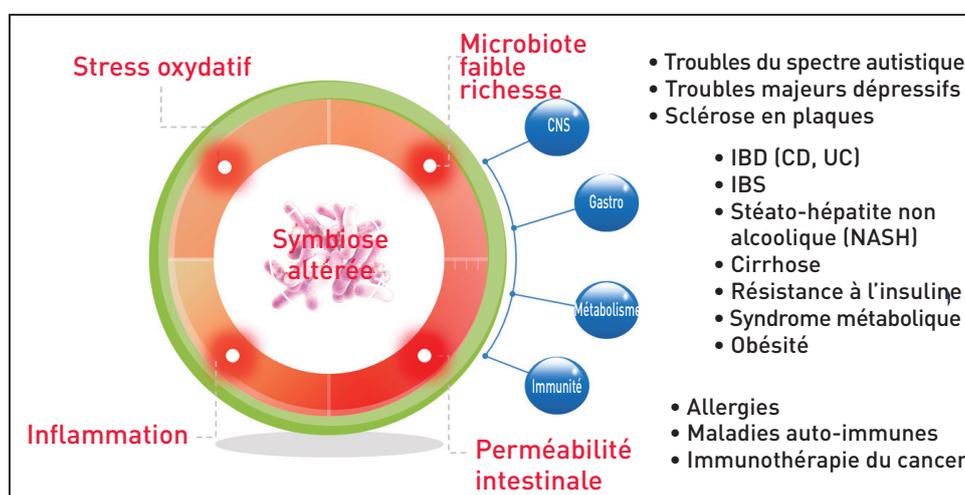


Figure 5 – Altération de la symbiose entre l'hôte et ses microbes.

Quatre domaines ont été choisis comme cibles pour prévenir et soigner les altérations de la symbiose hôte-microbe.

Le premier domaine concerne l'utilisation de la connaissance du microbiote pour aider à suivre, et stratifier la population en fonction du microbiote intestinal.

Reprenons la courbe de distribution du nombre d'individus en fonction de la richesse en gènes du microbiote intestinal (Figure 6).

La partie gauche concerne les populations présentant un déficit en gènes appelé paucibiose (*pauci* pour peu et *biose* pour vie) et la partie droite, les populations riches en gènes.

Si on sépare, au sein de ces populations, les individus obèses (courbe en orange) des individus non obèses (courbe en vert), on observe une distribution bimodale similaire.

Il a été montré dans le cas de l'obésité que la paucibiose est associée à du cholestérol dans le sang ou à des phénomènes inflammatoires et que cette population ne répond pas à une restriction calorique.

De même, la paucibiose a pu être associée dans le contexte des maladies hépatiques graves à des évolutions plus sévères et plus rapides, et dans le domaine de l'immunothérapie, la paucibiose a pu être associée à une non-réponse au traitement.

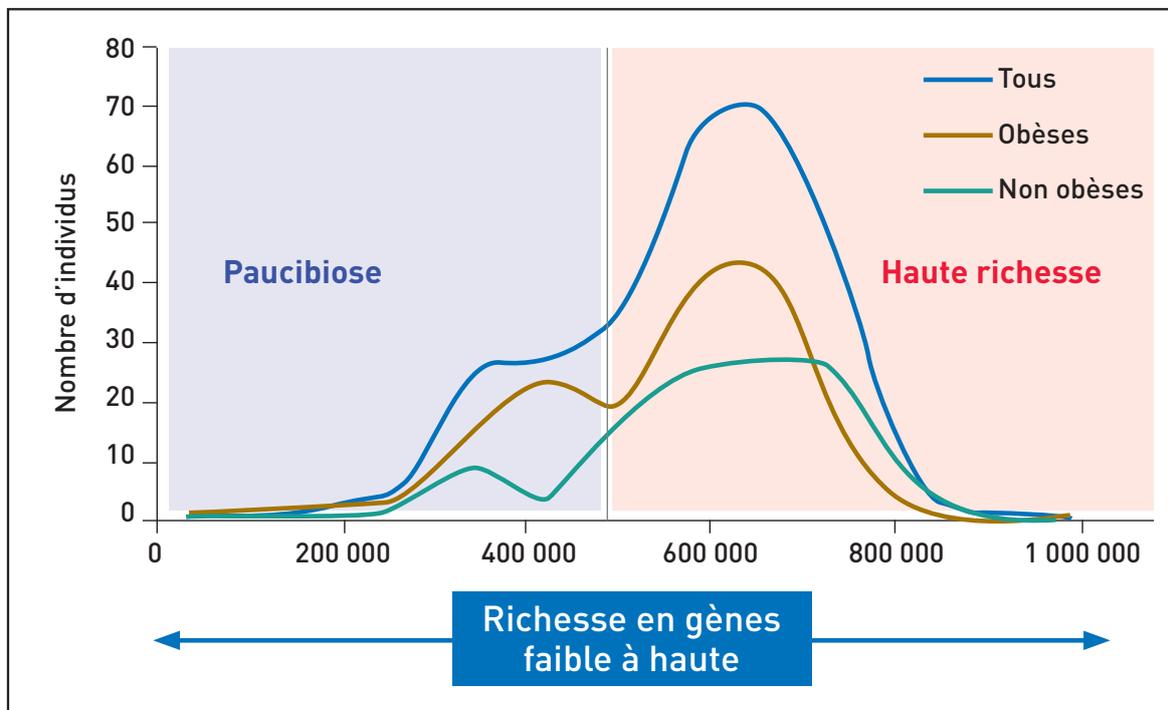


Figure 6 - Distribution bimodale avec rupture du nombre d'individus en fonction de la richesse en gènes qui traduit la répartition de la population entre des individus avec une faible richesse en gènes, la paucibiose et d'autres individus qui ont un microbiote riche.

LE MICROBIOTE COMME CIBLE DE MODULATION EN THÉRAPIE

Microbiote et surpoids

Les réponses de sujets en surpoids et obèses à un régime nutritionnel spécifiquement adapté sont séparées au départ en microbiotes riches et microbiotes pauvres, mais elles évoluent beaucoup et la paucibiose (microbiote pauvre) peut être corrigée par le régime.

La CRP est un marqueur d'inflammation globale que l'on peut faire diminuer beaucoup plus facilement chez les individus qui ont un microbiote riche. C'est aussi un prédicteur de la réponse au régime alimentaire.

On a maintenant montré que le régime qui contient une grande richesse et une grande diversité de fibres alimentaires accroît la richesse du microbiote des individus qui au départ avaient un microbiote appauvri d'environ 25 % et les amène presque au niveau des individus qui au départ avaient un microbiote riche, les mettant dans une situation plus favorable, pour répondre au régime alimentaire.

Le microbiote comme source et cible de traitements

Le microbiote peut être une source ou/et une cible de traitements.

Pour étudier et comprendre le dialogue entre les bactéries et les cellules humaines, des cellules humaines sont cultivées dans des plaques de micro-filtration. Par ailleurs, on injecte des bactéries intestinales dans des *Escherichia Coli*, une bactérie facile à cultiver en laboratoire. Ces bactéries porteuses sont mises en contact avec les cellules humaines, puis ces systèmes cellulaires sont ensuite activés par une souche pathogène afin d'étudier l'évolution du dérèglement du fonctionnement de la cellule [Figure 7].

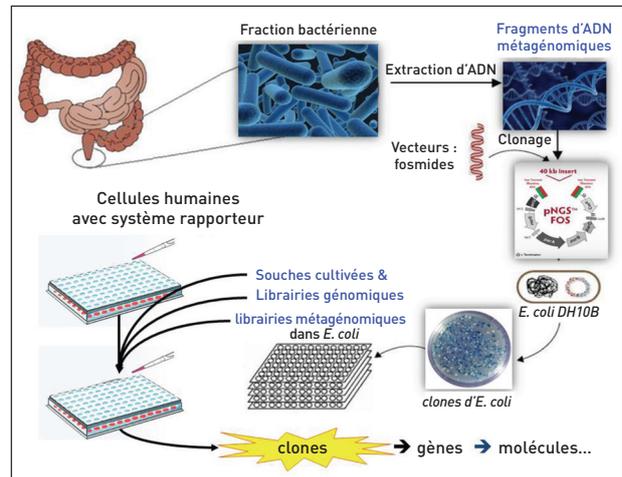


Figure 7 – Cycle de reconnaissance des dialogues entre les bactéries et les cellules humaines.

Ce type d'étude a permis de connaître les dialogues qui concernent la modulation des défenses cellulaires mais aussi la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, la production du mucus au niveau intestinal, le métabolisme et notamment, la fixation des graisses et des signaux appelés endocrines qui sont des signaux de la relation entre l'intestin et le cerveau.

Ces recherches sur la connaissance du dialogue entre les bactéries et les cellules vont avoir une pertinence dans les maladies inflammatoires, dans les cancers, dans les maladies métaboliques comme l'obésité, le diabète et également dans les maladies neurodégénératives ou neuropsychiatriques.

Le microbiote comme traitement à part entière

La caractérisation des micro-organismes intestinaux présentant un intérêt dans des fonctions telles que la modulation de l'immunité, l'inflammation, la modulation de la perméabilité intestinale, a mis en évidence des espèces bactériennes particulièrement intéressantes.

Leur bio-activité est maintenant bien documentée et il est proposé aujourd'hui de les utiliser comme bio-thérapeutiques vivantes, c'est-à-dire de les cultiver en masse, puis de les encapsuler dans des gélules pour être administrées aux patients.

Cette approche a conduit à la création d'un grand nombre de petites sociétés ayant comme objectif de tester ces bactéries-médicaments comme les médicaments pharmaceutiques dans des études cliniques de phase I, II et III. Ces bactéries-médicaments contiennent des micro-organismes vivants dans des gélules qui, à travers le transit intestinal, vont se réactiver et vont potentiellement pouvoir s'installer dans l'intestin.

Si l'objectif est à l'extrême de remplacer un microbiote intestinal déséquilibré par celui d'un individu en bonne santé, l'ensemble de l'écosystème peut être utilisé comme médicament en utilisant le transfert complet du microbiote intestinal, ce qu'on appelle la transplantation fécale.

Cette option thérapeutique est approuvée et reconnue par les agences réglementaires à travers le monde, pour une seule indication qu'on appelle l'infection récidivante à *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* est une bactérie pathogène qui à l'hôpital peut s'implanter dans l'intestin d'un individu à microbiote déséquilibré et qui a déjà été traité par un antibiotique.

Plus de 80 % de succès sont obtenus avec un seul transfert de microbiote et on atteint plus de 90 % de succès quand on en fait un deuxième ou un troisième alors que la Vancomycine donne au mieux, une éradication chez 30 % des patients.

Comme les antibiotiques, les chimiothérapies détruisent dramatiquement le microbiote intestinal. Dans ce cas, un échantillon de selles peut être prélevé sur le patient au moment du diagnostic, avant le traitement par chimiothérapie. Cet échantillon est conditionné, congelé à moins 80 °C puis ré-administré au patient après les premières phases de traitement. Ce transfert de microbiote autologue a permis de reconstruire en 10 jours 90 % des espèces des microbiotes d'un échantillon de 25 patients atteints de leucémie myéloïde aigüe. Sur ce petit nombre de patients, la survie à 1 an passe de 70 à 84 %.

CONCLUSION

Le microbiote est personnel et stable au cours du temps.

Un microbiote pauvre en gènes et en espèces est un marqueur de pathologies immunes ou de non-réponses à un traitement nutritionnel ou à une thérapie.

La nutrition est un levier majeur, mais aussi l'ingestion de bio-actifs vivants pour maintenir, préserver et même restaurer le microbiote intestinal et la symbiose entre l'hôte et ses microbes.

Il faut développer les outils pour caractériser finement la symbiose, c'est-à-dire les relations entre le microbiote et son hôte.

SOURCE PRINCIPALE

Chimie et nouvelles thérapies, EDP Sciences, 2020, ISBN 978-2-7598-2469-4, « Le microbiote, acteur et levier de santé » par Joël Doré.

Danièle Olivier est vice-présidente de la Fondation de la Maison de la Chimie

Comité éditorial : Danièle Olivier, Jean-Claude Bernier, Grégory Syoen