

Le microbiote, acteur et levier de santé

Joël Doré est directeur de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) et directeur scientifique de MetaGenoPolis¹.

Nous sommes microbiens, les microbes interagissent avec nous en permanence et nous sommes en symbiose² avec eux. En termes de connaissance scientifique, le microbiote est un domaine en évolution rapide, notamment celui du microbiote intestinal.

1 L'humain microbien : écosystème, symbiose

La relation symbiotique entre le microbiote et l'humain s'installe dès la naissance, où, venant d'un environnement virtuellement stérile, nous rencontrons les micro-organismes, en commençant par ceux d'origine maternelle lors d'une naissance par voie

basse. Dans les premiers mois de la vie nous développons notre microbiote en même temps que nous construisons nos défenses naturelles – notre système immunitaire (*Figure 1*).

Cette évolution conduit à une symbiose unique où le microbiote, comme n'importe quelle cellule ou n'importe quel organe, est reconnu par les défenses naturelles comme faisant partie du soi, et quand il n'y a pas cette reconnaissance, quand il n'y a pas symbiose, il y a maladie. Cette symbiose est essentielle pour le maintien dans la durée de la santé et du bien-être.

Le microbiote contribue à un grand nombre des fonctions trophiques³, il accompagne

1. www.mgps.eu

2. Une symbiose décrit une relation durable entre deux organismes vivants qui profite à chacun d'eux.

3. Fonction trophique : contribution à la nutrition et à la croissance des organes et des tissus.

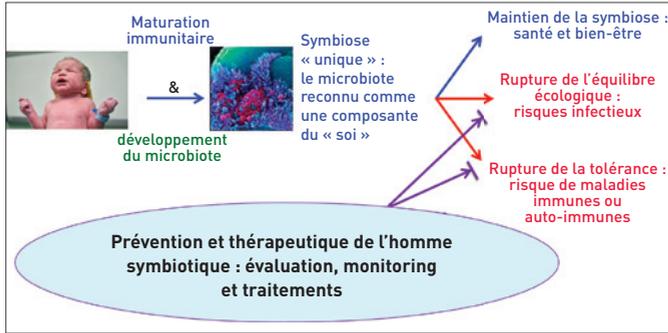


Figure 1

La relation symbiotique hôte-microbes est initiée à la naissance par la rencontre avec des micro-organismes d'origine maternelle et environnementale. Après la naissance, le nouveau-né va simultanément développer son microbiote et maturer ses défenses naturelles.

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, protection contre la prolifération de microbes de l'environnement. Quand il est installé et stable, il nous protège. Il stimule en permanence le système de défenses naturelles, produit également des petites molécules qui exercent un rôle signal, et agissent à tous les niveaux de l'organisme, y compris au niveau du cerveau.

Quand le système se dérègle et que l'on a une rupture d'équilibre, au niveau écologique, de cette organisation de microbes les uns avec les autres, 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.

La construction de connaissances dans ce domaine a pour vocation d'aider à développer des stratégies de prévention ou de thérapeutique de l'homme microbien symbiotique pour

mieux évaluer, mieux suivre et mieux traiter cette symbiose.

Cinquante mille milliards, c'est le nombre de bactéries avec lequel chacun de nous interagit en permanence, chaque seconde de notre vie ; et c'est seulement le nombre des bactéries, car il y a aussi des virus, des champignons, des levures et de nombreux autres micro-organismes. Ils sont présents sur la peau, mais aussi dans le système urogénital, au niveau de la sphère orale, dans la bouche, dans les bronches, jusque dans les poumons, et bien sûr au niveau du tube digestif où se trouve la plus grande richesse et la plus grande diversité de microbes (**Figure 2**).

Nous savons maintenant qu'il y a 23 000 gènes dans le génome humain, mais en face de ces 23 000 gènes, et notamment au niveau intestinal, on est capable de compter en moyenne, par individu, 600 000 gènes microbiens qui contribuent, de façon essentielle, à de nombreuses fonctions (**Figure 3**).

2 Le scanner métagénomique

Le scanner métagénomique⁴ est l'information génétique qui concerne le microbiote intestinal, la génomique fait référence au génome de l'homme, la métagénomique fait référence à ce qu'on appelle le métagénome, qui est l'ensemble des génomes

4. La métagénomique étudie le microbiote par séquençage et analyse des génomes de plusieurs individus d'espèces différentes dans un milieu donné.

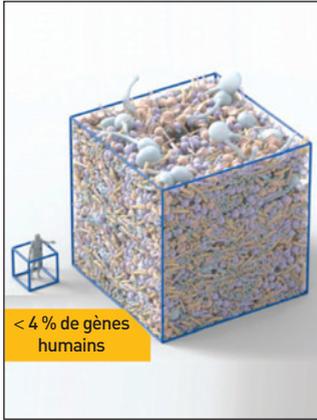


Figure 2

Localisation des microbiotes associés à l'organisme humain : ils sont autochtones (nul besoin d'être réalimentés en micro-organismes) et spécifiques des niches écologiques qu'ils occupent.

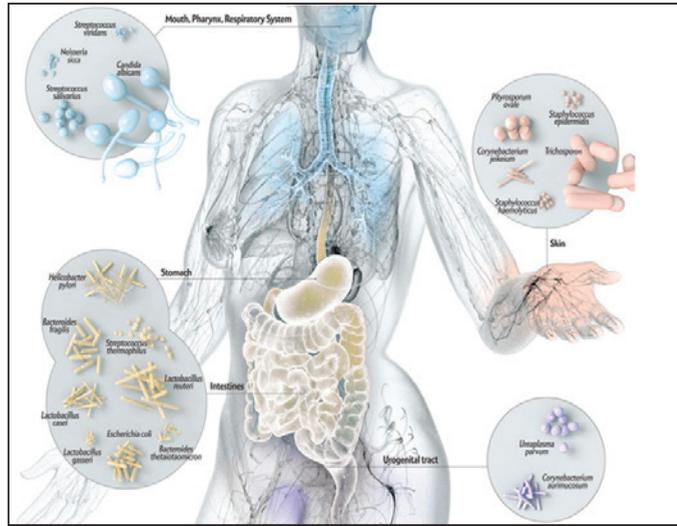


Figure 3

Le nombre de gènes humains représente moins de 4 % du génome microbien par individu.

combinés des microbes dominants d'un écosystème, en l'occurrence de l'intestin.

C'est une révolution technologique dont le développement a commencé dans les années 2001-2002 : le principe est d'extraire, à partir d'un échantillon intestinal humain (selles ou contenus d'intestin), l'information génétique et de séquencer de façon massive les gènes présents, en vue de construire un catalogue de référence des gènes (Figure 4).

La construction de ce catalogue de référence a fait

l'objet de grands projets à l'international : à la fois au niveau américain (le « Human Microbiome Program ») et au niveau européen : les projets Meta HIT (« Metagenomics of the Human Intestinal Tract ») et IHMS, qui ont été portés par la Commission européenne. Ces derniers ont permis de construire un catalogue de références sur dix millions de gènes et d'établir des procédures standardisées aujourd'hui appliquées dans le monde entier, ce qui représente un atout majeur pour le futur de la métagénomique.

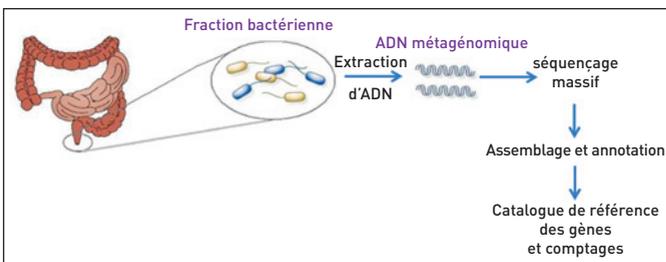


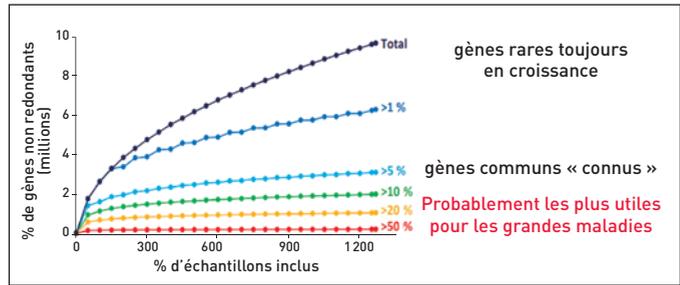
Figure 4

Principe du scanner métagénomique à partir d'un prélèvement intestinal humain.

Source : d'après Qin Nature (2010) ; Li Nature Biotech (2014).

Figure 5

Nombre de gènes non redondants en fonction du nombre d'individus caractérisés. Chacune des courbes est associée à un groupe de gènes présent sur un pourcentage donné dans la population caractérisée.



La **Figure 5** est extraite d'une étude de 2014 du programme Meta HIT qui portait sur un échantillon de 1 267 individus, européens, chinois et américains. On observe que plus le nombre d'individus caractérisés est grand, plus le nombre de gènes rares augmente, le plateau n'étant pas encore atteint.

En revanche, les points rouges de la **Figure 5** correspondent aux gènes présents sur environ la moitié de la population étudiée. On atteint dans ce cas rapidement un plateau, qui indique que l'on caractérise assez bien les gènes qui sont les plus partagés dans la population humaine. Ils correspondent à des gènes de micro-organismes conservés entre individus : le noyau métagénomique (**Figure 5**).

Un travail semblable réalisé à l'Institut national de la recherche sur l'alimentation, l'agriculture et l'environnement (INRAe) sur

des animaux, notamment sur le porc et le poulet, a conduit à des observations comparables au sens où l'on met en évidence une énorme richesse en espèces métagénomiques, mais dont une grande partie n'est pas connue par la culture au laboratoire.

Au sein du microbiote humain on identifie une petite vingtaine d'espèces qui sont retrouvées presque systématiquement quand on caractérise un grand nombre des individus humains dans la partie occidentale de la planète (**Figure 6**). C'est une petite vingtaine par rapport à en moyenne deux cents espèces par individu, donc une toute petite fraction de la richesse microbienne que l'on héberge en permanence.

La question s'est posée de savoir si l'on pouvait caractériser la composition du microbiote de l'individu « humain moyen ». Sur la **Figure 7** est représentée, sous la forme de

Figure 6

Noms de micro-organismes très conservés au sein d'une grande population d'individus occidentaux.

<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> SL3 3	<i>Bacteroides</i> sp. 2_2_4
<i>Roseburia intestinalis</i> M50 1	<i>Bacteroides</i> sp. D4
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	<i>Bacteroides dorei</i>
<i>Bacteroides</i> sp. 9_1_42FAA	<i>Ruminococcus obeum</i> A2-162
<i>Ruminococcus</i> sp SR1 5	<i>Ruminococcus lactaris</i>
<i>Coprococcus comes</i> SL7 1	<i>Bacteroides capillosus</i>
<i>Bacteroides</i> sp. 2_1_7	<i>Bacteroides finegoldii</i>
<i>Bacteriodes xylanisolvens</i> XB1A	<i>Clostridium</i> sp. M62 1
<i>Ruminococcus torques</i> L2-14	<i>Clostridium nexile</i>

dômes, la densité de la population humaine en fonction de la composition de son microbiote intestinal. On observe que l'on a non pas une, mais des organisations préférentielles, qui sont appelées entérotypes⁵, et qui sont dominées, pour chacune des trois (Figure 7), par un genre bactérien particulier. Pour comprendre ce résultat vraiment inattendu, l'importance de nombreux paramètres a été étudiée. Une relation entre cette distribution de l'écologie intestinale humaine et des habitudes alimentaires a rapidement été mise en évidence. Il a été montré que les habitudes alimentaires occidentales, notamment dominées par des aliments transformés, favorisaient l'entérotipe *Bacteroides*, tandis qu'une alimentation riche en fruits et légumes favorisait les entérotypes *Ruminococcus* et *Prevotella*. Ce travail a aussi montré qu'il y avait une relation entre l'entérotipe et la richesse en gènes du microbiote intestinal.

La courbe en bleu de la Figure 8 représente le nombre d'individus observés, dans une cohorte de trois cents, en fonction du nombre de gènes observés dans le métagénome, par individu. La moyenne du nombre de gènes est d'environ 600 000, mais avec des variations d'un individu à l'autre allant de moins de 200 000 à plus de 800 000 gènes. Remarquons que la courbe de distribution des gènes présente un épaulement, du côté

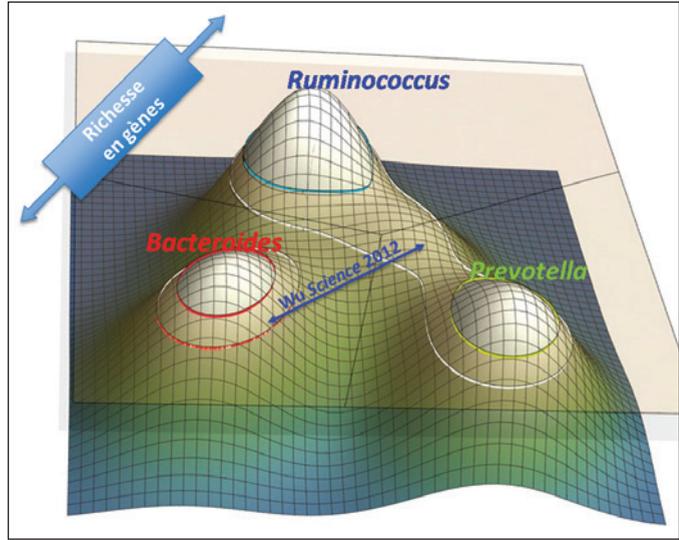


Figure 7

Représentation de la densité de population humaine sous forme de dômes qui traduit des organisations préférentielles des microbiomes humains appelées les entérotypes.

Source : Arumugam (2011). Nature ; Costea (2018). Nature Microbiol.

des microbiotes pauvres, et un vrai pic du côté des microbiotes riches (Figure 8). Dans la population humaine on trouve effectivement des individus à microbiote pauvre, potentiellement de façon stable toute leur vie, et des individus à microbiote riche. On a même su identifier des espèces qui sont des signatures de l'appartenance à l'une ou l'autre de ces deux catégories.

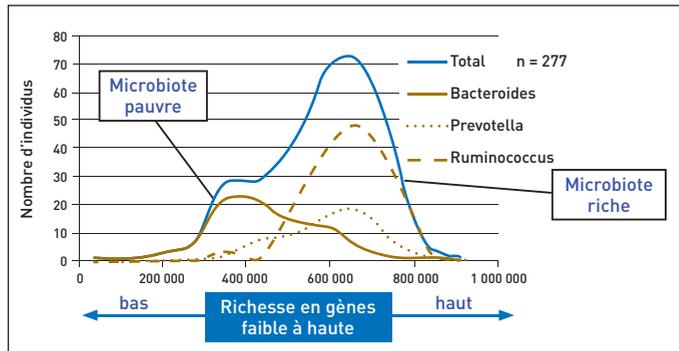


Figure 8

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 des individus qui ont un microbiote riche.

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

5. Entérotipe : organisation préférentielle de la composition du microbiote et dominée par un des trois types bactériens : le type *Bacteroides*, le type *Prevotella* et le type *Ruminococcus*.

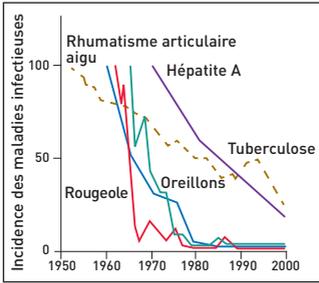


Figure 9

Courbe de l'incidence des maladies infectieuses en fonction du temps entre 1950 et 2000 qui traduit une diminution voire une éradication de ces maladies grâce aux progrès médicaux et à l'hygiène de vie qui évolue.

Source : d'après Bach J.-F., N. Eng. J. Med(2002).

3 La dysbiose, une symbiose altérée dans les maladies auto-immunes

Des modifications du microbiote ont été identifiées entre des individus en bonne santé et des malades, notamment des 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. L'un des éléments moteurs des recherches menées dans ce domaine a été l'observation, dans le contexte d'études épidémiologiques, d'une augmentation progressive, régulière et incontrôlée des maladies chroniques, alors que dans le même temps les progrès fantastiques de la médecine entre 1950 et 2000 avaient conduit à une réduction impressionnante de

l'incidence des maladies infectieuses, voire une éradication pour certaines (Figure 9).

Les maladies chroniques sont des maladies qui touchent le système immunitaire (Figure 10). C'est le cas des maladies inflammatoires de l'intestin comme la maladie de Crohn, des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques ou le diabète de type 1, des maladies allergiques comme l'asthme. Dans la même tendance, on a le diabète de type 2, l'obésité, certains cancers, et aujourd'hui des maladies neurologiques, neurodégénératives comme Parkinson ou Alzheimer, ou neuropsychiatriques comme la schizophrénie, l'autisme, la dépression résistante ou le syndrome bipolaire. Dans ce contexte, la courbe d'augmentation d'incidence de l'autisme (Figure 11) est impressionnante avec aujourd'hui, selon

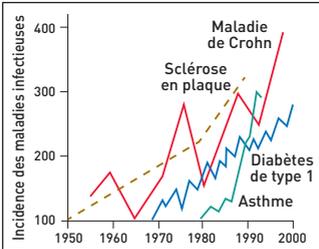


Figure 10

Courbe de l'incidence des maladies chroniques en fonction du temps entre 1950 et 2000, qui traduit une évolution croissante et incontrôlée de ces maladies en raison des transitions récentes telles que le mode et l'environnement de naissance, la nutrition, les habitudes de vie et l'exposition aux xénobiotiques.

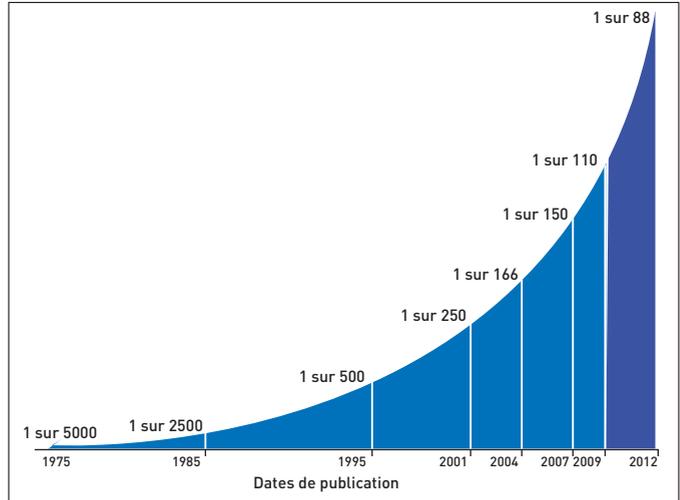


Figure 11

Courbe de l'incidence de l'autisme aux États-Unis d'Amérique entre 1975 et 2012.

Source : CDC, 2012.

le dernier recensement, une naissance sur cinquante aux États-Unis qui est, ou sera pendant sa vie, concernée par l'autisme, et une sur cent cinquante en Europe, dans des pays comme la France ou le Royaume-Uni. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) nous dit qu'une personne sur quatre sera concernée en 2025 par l'une ou l'autre de ces maladies chroniques dont on ne contrôle pas l'augmentation aujourd'hui. Cette « épidémie » pourrait représenter une menace globale en termes de santé, et dans tous les cas c'est un moyen de souligner un besoin urgent de repenser la nutrition préventive et la médecine par rapport à cette situation.

Il est difficile d'être catégorique sur les changements potentiellement déclencheurs de cette augmentation des maladies chroniques. On évoque des changements autour de tout ce qui entoure la naissance, le mode de naissance, l'environnement de naissance, notamment l'augmentation vertigineuse du recourt à la césarienne dans certains pays ; quelques pays ont recours à la césarienne pour neuf naissances sur dix,

aussi à travers plusieurs générations on imagine bien que cela aurait un effet majeur sur la biologie humaine.

Les habitudes alimentaires, notamment la diminution des fibres alimentaires, ont un impact fort, il en est de même pour l'exposition aux composés xénobiotiques⁶, issus de la chimie et auxquels notre organisme humain n'était pas tout à fait préparé. Notre corps est capable de s'adapter, mais peut-être pas aussi rapidement que ce à quoi nous sommes exposés.

La comparaison de patients atteints de ces maladies chroniques avec des sujets en bonne santé a d'abord et avant tout mis en évidence une altération du microbiote intestinal pour les premiers (Figure 12). Il est apparu progressivement que l'on avait en réalité affaire à une altération de la symbiose entre l'hôte et ses microbes. L'altération du microbiote s'accompagne ainsi très souvent d'une perméabilité intestinale, d'une inflammation, qui,

6. Xénobiotique : substance étrangère présente dans le corps d'un organisme vivant (exemples : additifs alimentaires, pesticides, médicaments...).

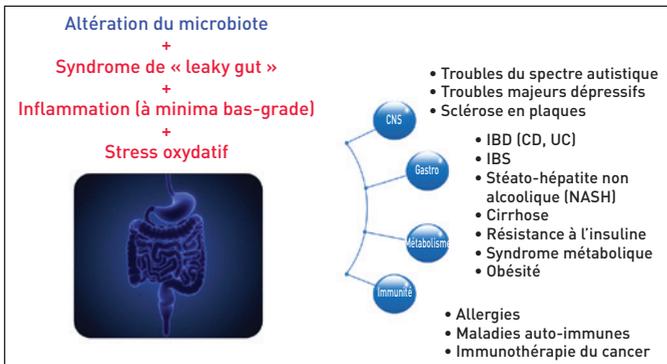
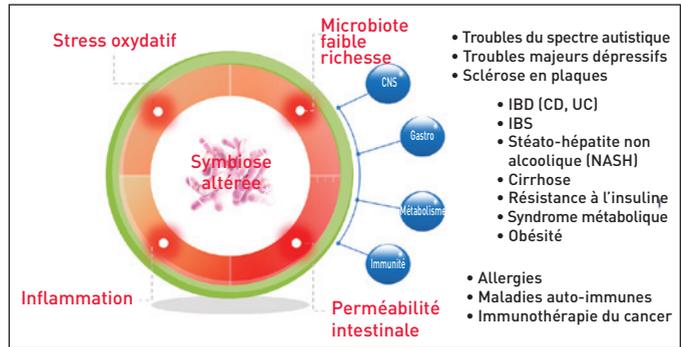


Figure 12

Altération du microbiote intestinal : la dysbiose vue comme une altération de la symbiose microbiotes-hôte.

Figure 13

Altération de la symbiose entre l'hôte et ses microbes illustrant les quatre « leviers » s'entretenant par causalités circulaires.



à minima, va être ce que l'on appelle une inflammation de bas-grade, d'un stress oxydatif⁷ chronique.

On peut ainsi avoir une altération du microbiote qui est, même si c'est une conséquence, un facteur d'augmentation de la perméabilité intestinale ; les deux se combinent pour entraîner de l'inflammation qui elle-même va entraîner du stress oxydatif,

lequel va potentiellement altérer encore plus le microbiote intestinal.

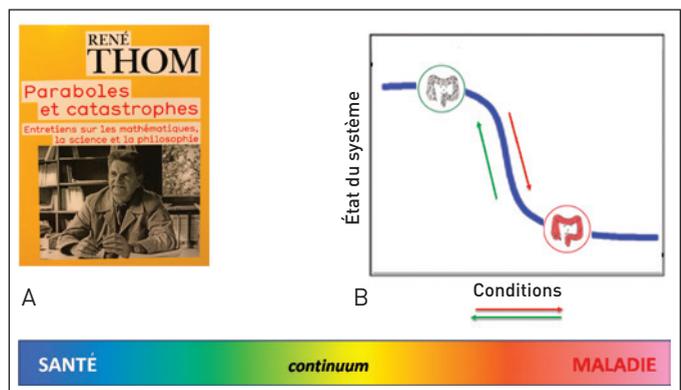
Dans ces conditions, pour la grande majorité, il n'existe pas de prévention ni de traitement aujourd'hui pour ce qui implique un cercle vicieux (Figure 13). Quand on a de telles causalités circulaires, il n'y a plus de continuum entre un état A initial de santé et un état B final de maladie, mais potentiellement une situation de rupture, le cercle vicieux entretenant un nouvel équilibre pathologique.

7. Stress oxydatif : dans l'organisme, des molécules liées à l'oxygène, appelées radicaux libres, sont très réactives et, bien que nécessaires à l'organisme, lorsqu'elles sont en excès et que les protecteurs antioxydants ne peuvent plus les contrôler, conduisent à un état de stress oxydatif : elles attaquent les constituants du vivant et favorisent les maladies chroniques.

Ce point est illustré par les travaux de René Thom (Figure 14A), un mathématicien français qui, en 1983, avait commencé à parler d'hystérésis : quand il existe un continuum (Figure 14B), on

Figure 14

Continuum entre deux états. On a un équilibre entre les états de santé et de maladie avec passage d'un état à un autre sous l'impact de conditions de stress avec une aptitude à revenir à l'état initial. C'est le cas le plus fréquent pour le microbiote lors d'un traitement d'antibiotiques. Ces comportements de systèmes complexes ont été transcrits dans *Paraboles et catastrophes*, entretiens sur les mathématiques, la science et la philosophie, René Thom (1983).



a finalement, sous l'impact de conditions de stress, une modification du système (flèche rouge) ; mais si on enlève les conditions de stress, on observe une résilience, c'est-à-dire l'aptitude du système à revenir à son état initial (flèche verte).

Mais en cas de causalités circulaires, on a une situation où il existe deux états d'équilibre, par exemple l'état de santé et l'état de maladie, mais où la bascule de l'état de santé vers l'état de maladie active le cercle vicieux, fait perdurer l'état de maladie.

Si le système est peu stressé, dans la plupart des cas la résilience reste possible, mais si le stress pousse le système (l'écosystème) au-delà de sa robustesse, il va potentiellement basculer dans l'état d'équilibre alternatif avec un cercle vicieux (Figure 15). Dans ce cas, la transition est comme une bille qui bascule d'une vallée vers une autre vallée, d'un attracteur vers un autre. Dans ces situations, le retour à l'état initial devient très compliqué, et, même si on élimine les conditions de stress qui ont conduit à cette

bascule, l'écosystème peut rester longtemps dans cet état perturbé, qui est peut-être l'état caractérisant un grand nombre de maladies chroniques aujourd'hui. Il faudra peut-être supprimer tous les stress possibles pour espérer repasser à un état de santé, et potentiellement pouvoir reconstruire complètement le système.

Cette discussion s'appuie sur les travaux de Marten Scheffer⁸ sur la transition critique, concept qui s'applique à la fois dans des systèmes naturels (changements climatiques), mais aussi dans la société (crises économiques).

Dans le cas de l'altération de la symbiose hôte-microbiote, avec effectivement cette situation d'altération avec des causalités circulaires, le concept de la transition critique conduit à proposer l'existence d'au moins quatre leviers actionnables, à la fois pour le diagnostic, pour la prédiction, pour la prévention et pour la thérapie (Figure 16).

8. Scheffer M., Critical transition in nature and society (2009).

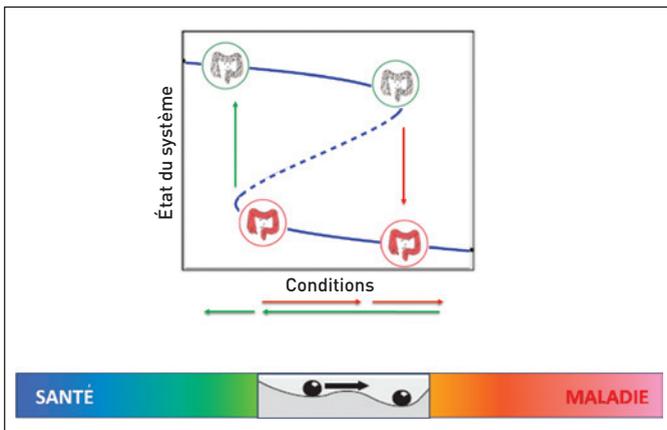
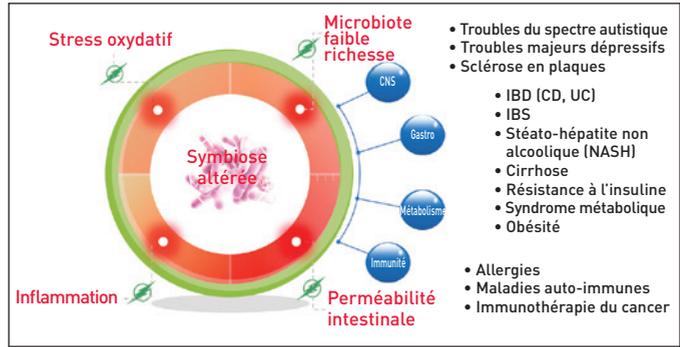


Figure 15

En réalité, on a un équilibre entre deux états : une situation de possible résilience (vert) et un état d'équilibre alternatif (rouge). Au-delà d'un seuil de stress défini par l'écosystème, le système bascule dans l'état d'équilibre alternatif.

Figure 16

Quatre domaines pour rétablir la symbiose hôte-microbes.



Aujourd'hui, la prévention s'intéresse principalement à la nutrition préventive via la modulation du microbiote intestinal, tandis que la thérapie et la médecine ciblent principalement la modulation de l'inflammation. On peut envisager des perspectives d'innovation assez importantes si l'on intègre cette vision plus globale du système pour gérer les altérations de la symbiose hôte-microbes.

4 Altération de la symbiose hôte-microbes et implications translationnelles

Quatre domaines peuvent être identifiés comme cibles potentielles d'innovation liées au microbiote pour prévenir et soigner les altérations de la symbiose hôte-microbe (Figure 17).

4.1. Stratification et monitoring par le microbiote

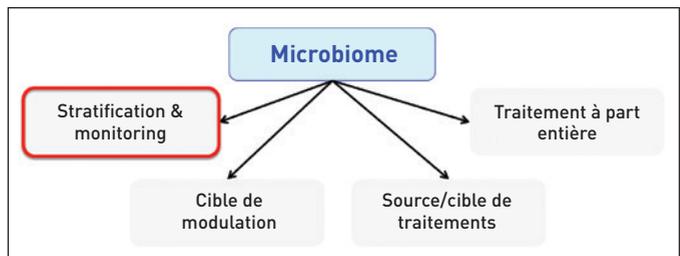
Le premier domaine concerne l'utilisation de la connaissance du microbiote pour aider à suivre et stratifier la population en fonction du microbiote intestinal. Revenons sur la courbe de distribution de la population en fonction de la richesse en gènes (Figure 18). La partie gauche concerne les populations de faible richesse en gènes (appelée *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 alors une distribution qui est vraiment bimodale, avec une zone de rupture entre les deux.

Il a été montré que la paucibiose est associée, dans

Figure 17

Quatre leviers sont actionnables dans l'altération de la symbiose hôte-microbes avec des causalités circulaires.



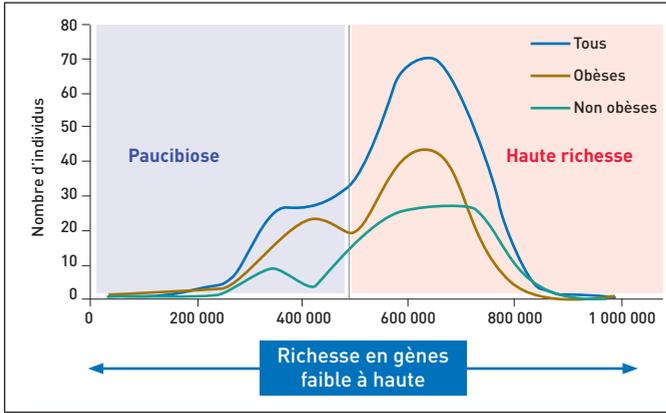


Figure 18

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 contexte particulier du surpoids et de l'obésité, à des paramètres métaboliques de santé altérés comme le taux de cholestérol dans le sang, ou à des phénomènes inflammatoires. Cette population, dans le cas du surpoids et de l'obésité, ne répond pas à une restriction calorique et à un régime alimentaire qui a vocation à faire perdre du poids. De la même façon, c'est dans ce fragment de population, dans le contexte des maladies hépatiques graves, qu'on observe les conditions les plus sévères et celles qui progressent le plus rapidement.

On a également montré que dans l'immunothérapie du cancer par des molécules biologiques, la paucibiose peut être associée à une non-réponse au traitement. On voit donc que la paucibiose est un stratifiant important en termes de santé.

4.2. Le microbiote comme cible de modulation

Le microbiote peut être une cible de modulation en thérapie. Prenons l'exemple d'une intervention nutritionnelle

chez les sujets en surpoids et obèses qui consistait à leur apporter un régime ne contenant que 1 500 kcal par jour, avec peu de graisse, un peu plus de protéines pour jouer sur la perception de satiété, une grande richesse et une grande diversité de fibres alimentaires. Il a été montré que les réponses de cette population, qu'on pouvait séparer au départ en microbiotes riches et microbiotes pauvres, évoluaient beaucoup : dans ce cas, la paucibiose peut être corrigée par le régime (Figure 19).

La CRP est un marqueur d'inflammation globale que l'on peut faire baisser beaucoup plus facilement chez les individus ayant un microbiote riche que chez les individus ayant un microbiote pauvre (Figure 20). La paucibiose est un prédicteur de non-réponse au régime alimentaire.

Mais on a aussi montré qu'avec le régime qui contenait une grande richesse et une grande diversité de fibres alimentaires, on est capable d'accroître la richesse du microbiote des individus qui au départ avaient un microbiote appauvri d'environ 25 %, et de

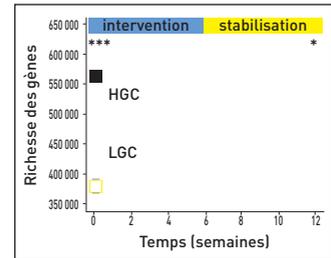


Figure 19

La paucibiose peut être corrigée par le régime alimentaire. HGC : microbiotes riches ; LGC : microbiotes pauvres.

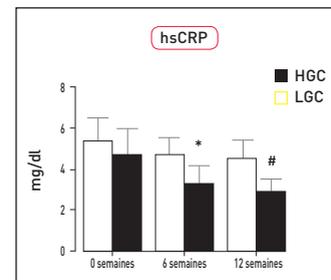


Figure 20

Réponse à un régime alimentaire riche en fibre : évolution de la CRP, marqueur d'inflammation en fonction du temps pour les microbiotes riches (HGC) et les microbiotes pauvres (LGC), traduisant une décroissance plus facile de ce marqueur pour les microbiotes riches. HGC : high gene count ; LGC : low gene count.

les amener presque au niveau des individus qui au départ avaient un microbiote riche. On peut ainsi espérer, ce faisant, les mettre dans une situation plus favorable pour répondre au régime alimentaire.

4.3. Le microbiote comme source et cible de traitements

Le microbiote peut être une source ou/et une cible de traitements. On utilise les connaissances générées par la métagénomique pour étudier ce qu'on appelle le dialogue entre les bactéries et les cellules. Ce sujet a énormément été étudié pour caractériser l'interaction délétère entre les microbes pathogènes agresseurs et nos cellules.

Les études sont réalisées sur des cellules humaines cultivées dans des plaques de microfiltration. Ces systèmes cellulaires sont ensuite activés par une souche pathogène afin d'étudier le dérèglement du fonctionnement de la cellule (Figure 21).

Une approche analogue permet d'étudier la relation entre bactéries non pathogènes du microbiote dominant et systèmes cellulaires modèles. Dans ce cas, une fraction bactérienne est obtenue à partir d'échantillons intestinaux humains afin d'en extraire l'ADN (l'information métagénomique). L'ADN est découpé en morceaux de quarante à cinquante gènes, qui sont injectés dans un vecteur d'expression et introduits dans *Escherichia coli*, une bactérie très facile à cultiver au laboratoire. Ces bactéries, porteuses d'un bout de génome d'une bactérie intestinale, sont mises en contact avec les cellules humaines afin d'identifier les gènes et les molécules qui confèrent la bio-activité, en l'occurrence la possibilité de dialoguer avec nos cellules.

Ce type d'étude a permis d'explorer les mécanismes du dialogue qui concernent la modulation des défenses immunitaires mais aussi la prolifération cellulaire, la

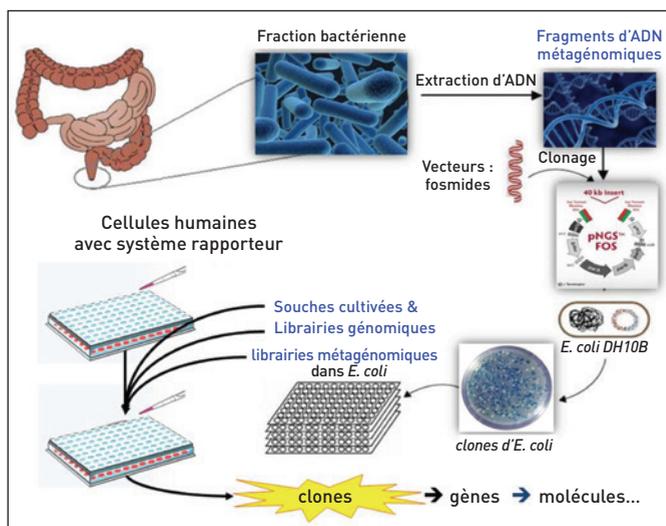


Figure 21

Processus expérimental de construction de banques métagénomiques et de reconnaissance des dialogues entre les bactéries et les cellules humaines.

différenciation cellulaire, la production du mucus au niveau intestinal, le métabolisme et notamment la fixation des graisses, ainsi que 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-diabète, ainsi que dans les maladies neurodégénératives ou neuropsychiatriques.

4.4. 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 perméabilité intestinale, a mis en évidence des espèces bactériennes particulièrement intéressantes. Leur bio-activité est bien documentée et un tout nouveau domaine de traitement propose aujourd'hui de les utiliser comme bio-thérapeutiques vivants, c'est-à-dire de les cultiver en masse, de les encapsuler dans des gélules pour les administrer aux patients.

Cette approche a conduit à la création d'un grand nombre de petites sociétés (Figure 22) qui se donnent comme objectif de tester ces bactéries dans des essais cliniques de phases 1, 2 et 3. Ces nouveaux médicaments contiennent des micro-organismes vivants dans les gélules qui, à travers le transit

<i>Bacteroides fragilis</i>	PSA	Mazmanian	-
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	MAM?	Sokol, Langella	Netbiotix
<i>Eubacterium hallii</i>	?	Nieuwdorp	Caelus
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Amuc_1100	Cani, de Vos	A-mansia
<i>Roseburia intestinalis</i>	flagellin	Kelly	4D Pharma
<i>Blautia hydrogenotrophica</i>	metabolism	Bernallier	" "
<i>Hafnia alvei</i>	clpb	Fetissof	Targedys
Mixed spore formers	?	Honda	Vedanta
Segmented filamentous bacteria	?	Cerf-Bensussan	-
<i>Christensenella spp</i>	?	Ley	LNC
...oncobiotics...	?	Zytvogel	EverImmune

intestinal, vont se réactiver et vont potentiellement pouvoir s'installer dans l'intestin.

À l'extrême, si l'objectif est de remplacer un microbiote intestinal déséquilibré par celui d'un individu en bonne santé, l'ensemble de l'écosystème peut alors être utilisé comme médicament, c'est le transfert complet du microbiote intestinal, ce qu'on appelle la transplantation fécale (Figure 23).

Cela est pratiqué aujourd'hui quotidiennement dans un contexte particulier. Cette option thérapeutique est approuvée, reconnue par les agences réglementaires à

Figure 22

Liste de bactéries (genre et espèces) exprimant des fonctions bénéfiques, molécules actives parfois identifiées par les équipes scientifiques et sociétés qui travaillent sur les bactéries-médicaments issues du microbiote normal.

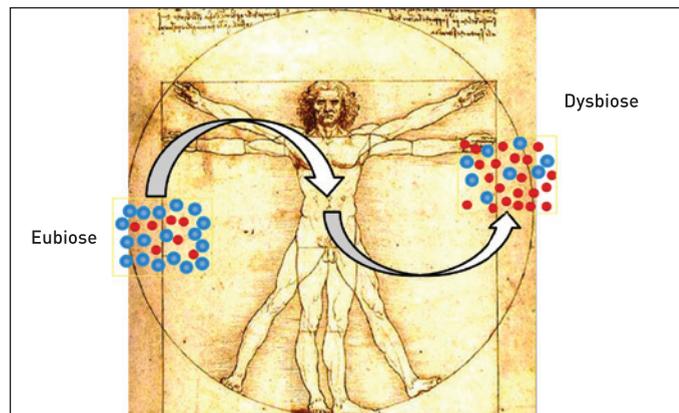


Figure 23

L'homme de Vitruve de Léonard de Vinci présenté ici pour illustrer le remplacement d'un microbiote en état de dysbiose par un microbiote en état d'eubiose.

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 parfois s'implanter dans l'intestin d'un individu qui a été traité par exemple par un antibiotique et qui a un microbiote intestinal déséquilibré, ce qui ouvre une porte écologique pour le pathogène qui va dans ce cas s'implanter. La transplantation fécale est dans ce cas un traitement écologique pour une maladie écologique. Des chercheurs hollandais et américains ont montré que, par comparaison avec la Vancomycine, qui est le traitement standard, la transplantation fécale peut guérir, au sens d'éradiquer le pathogène, beaucoup plus efficacement. Plus de 80 % de succès sont obtenus avec un seul

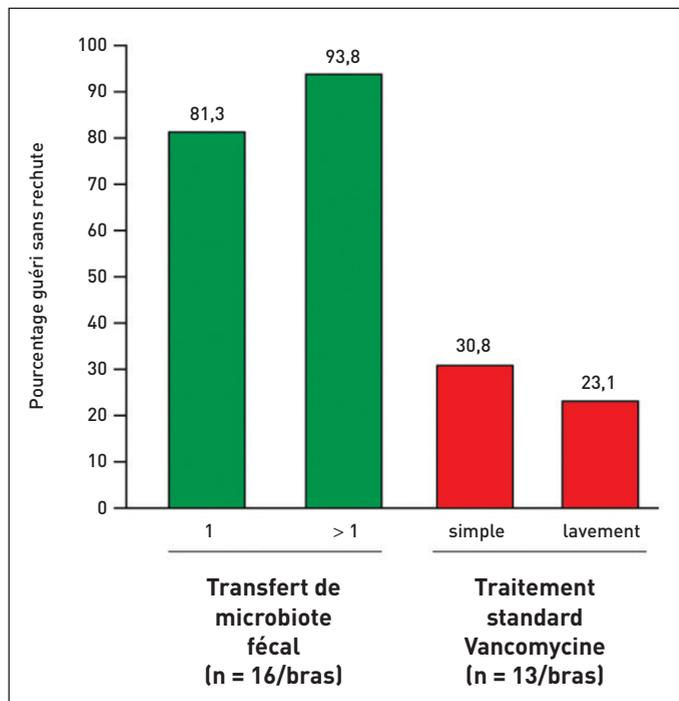
transfert de microbiote et on atteint plus de 90 % de succès quand on en fait un deuxième ou un troisième, alors que la Vancomycine donne au mieux une éradication chez 30 % des patients (Figure 24).

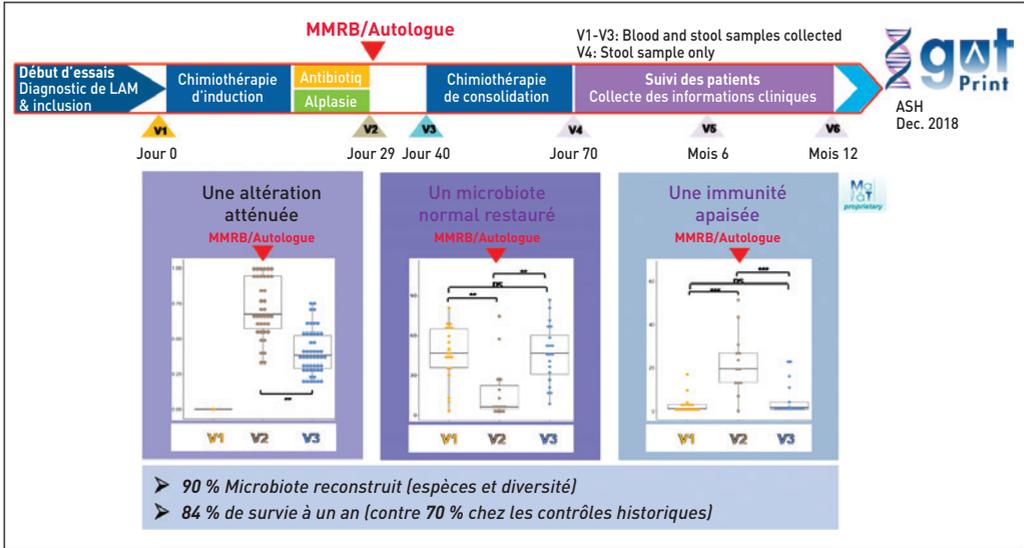
L'effet d'un transfert autologue de microbiote (où le patient est son propre donneur) a été étudié par la Société Maat Pharma sur vingt-cinq patients atteints de leucémie aiguë myéloïde. Un échantillon de selles est prélevé sur le patient au moment du diagnostic, avant le traitement par chimiothérapie. Cet échantillon est conditionné, congelé à -80°C puis réadministré au patient après les premières phases de traitement. Le microbiote est caractérisé avant le prélèvement, puis après le traitement de chimiothérapie, et enfin dix jours après la réadministration (Figure 25).

Figure 24

Histogramme comparant le pourcentage d'éradication du pathogène pour les méthodes de transfert de microbiote fécal et de traitement standard par Vancomycine.

Source : d'après van Nood [2013].
New England Journal of Medicine.





On voit que le microbiote intestinal est considérablement altéré par le traitement, chimiothérapie et antibiotiques, puis reconstruit à près de 90 % au niveau des espèces et de la diversité. Les composantes du microbiote normal les plus partagées dans la population humaine sont fortement diminuées mais peuvent être

réimplantées complètement à l'identique.

Dans le même temps, l'orage inflammatoire faisant suite au traitement disparaît. Sur ce petit nombre de patients, la survie à un an est améliorée et passe de 70 à 84 %. Bien que ce chiffre n'ait pas une grande valeur statistique, ce traitement présente néanmoins un potentiel thérapeutique intéressant.

Figure 25

Biothérapie Maat Pharma de restauration du microbiote : preuve du concept dans la leucémie myéloïde aiguë.

Symbiose et santé : les messages de vos microbiotes

Le microbiote est personnel, il est assez stable au fil du temps, et c'est donc une source de biomarqueurs intéressants. La faible richesse en gènes et en espèces du microbiote est vraiment un marqueur récurrent des pathologies immunes dont l'incidence augmente depuis soixante ans. Le microbiote peut fournir des signatures de risques de maladies, d'aggravations ou de réponses ou de non réponses à un traitement nutritionnel ou à un traitement de

thérapie, par exemple dans le cancer.

La valorisation des signatures (cliniques/population générale) exigerait :

- un processus complètement standardisé pour le rendre opérationnel ;
- un support numérique sécurisé, validé au plan éthique et réglementaire ;
- l'inscription dans un processus de remboursement.

Le suivi à envisager à terme est celui de la symbiose. Aujourd'hui on est capable de photographier le microbiote intestinal de façon très fine, mais on n'a pas encore développé tous les outils pour caractériser pleinement la symbiose. Caractériser finement l'état de l'immunité est compliqué et pas encore complètement établi.

La nutrition est un levier majeur à travers notamment le végétal, les fibres alimentaires, les polyphénols, et aussi à travers les microbes vivants qu'on ingère, et ce sont des bioactifs stratégiques pour à la fois maintenir, préserver, ou quand elle a été dérégulée, restaurer la symbiose entre l'hôte et ses microbes.