

MICROBIOTE

Ces Microbes qui nous veulent du Bien

Dr Sophie Bieber

Conférence Professeurs de SVT
Avril 2017

Diapo 2

Relation Hôte Bactérie

Attention: dans de nombreux endroits sont citées les bactéries, mais il faut entendre microorganismes de façon plus générale; actuellement les bactéries sont les plus étudiés et les mieux connus des microorganismes constituant notre microbiote, mais pas les seuls !!!

GENERALITES

Types de survie des Bactéries

Saprophytisme

forme de **nutrition permettant à un organisme d'utiliser des matières organiques en décomposition**;

une bactérie est saprophyte lorsqu'elle vit et se nourrit dans l'environnement (sol, eau, surfaces)

Commensalisme

type d'**association conduisant deux espèces différentes d'organismes à vivre ensemble sans que l'une nuise à l'autre**, et où parfois l'une des espèces se procure de la nourriture, une protection ou d'autres avantages

une bactérie est commensale lorsqu'elle vit au contact du revêtement cutané-muqueux d'un hôte sans entraîner de désordres. Les bactéries commensales proviennent soit de l'environnement (certaines bactéries saprophytes), soit d'autres hôtes (bactéries incapables de survivre en dehors de l'hôte).

Un équilibre s'installe entre l'individu et les différentes flores commensales de la peau et des muqueuses, flore qui varie avec âge, alimentation, état de santé, antibiothérapie, ...

Cette flore est source de certains nutriments et vitamines nécessaires à l'hôte et constitue une barrière écologique contre l'implantation de germes virulents.

Pouvoir pathogène et virulence

Bactéries pathogènes

bactéries capables de provoquer une maladie chez un sujet dont les **mécanismes de défense sont normaux**.

Pouvoir pathogène ou pathogénicité d'une bactérie

ensemble des mécanismes conditionnant le **type de maladie dépendant d'une bactérie (notion qualitative)**

Virulence: capacité d'une bactérie à déclencher une maladie infectieuse. Elle est définie par la **dose infectante (notion quantitative)**.

pour un même pouvoir pathogène, il peut y avoir des souches plus ou moins virulentes (*Shigella dysenteriae* est beaucoup plus virulente que *Shigella flexneri*: elle donne une maladie plus sévère pour des doses infectantes très faibles - dysenterie bacillaire)

Les bactéries pathogènes peuvent:

- ne pas appartenir à flore commensale: *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*,...
- appartenir à la flore commensale humaine: pneumocoque, méningocoque, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus*... dans ces cas il existe en fait une susceptibilité individuelles liée à différents facteurs (âge, patrimoine génétique, etc)

Bactéries opportunistes

certaines bactéries peuvent devenir pathogènes lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies, mais ne donnent pas de maladie chez le sujet sain.

Ces bactéries opportunistes sont souvent des commensales (entérocoques, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*,...

parfois des saprophytes de l'environnement, comme *Pseudomonas aeruginosa* (autrement nommé (bacille) Pyocyanique)

Classification des interactions hôte-bactéries

Transit

absence d'implantation de la bactérie sur l'hôte pour des raisons d'exigence nutritionnelle ou physiologiques (ex de la température de croissance nécessaire (40°C *Campylobacter*)

Colonisation

implantation de la bactérie sur le revêtement cutané-muqueux sans provoquer de dommage pour l'hôte, ce qui est le type d'interaction des bactéries commensales

Portage, porteurs sains: colonisation par des bactéries pathogènes retrouvées plus ou moins transitoirement au niveau des flores commensales

Maladie infectieuse

conflit hôte-bactérie aboutissant à des lésions chez l'hôte infecté (maladie).

L'expression clinique de la maladie est le résultat complexe des multiples interactions entre la bactérie et les défenses de l'hôte. transmission d'un individu à l'autre (infection)

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION

différents modes d'infection:

toxi-infections simples: seule la toxine produite par la bactérie est responsable du pouvoir pathogène de la bactérie, qui est en simple transit dans l'organisme (pas de colonisation); exemple: TIAC à *Staphylococcus aureus*, à *Clostridium botulinum*...

colonisation suivie d'une toxi-infection : adhésion de la bactérie et colonisation (multiplication bactérienne) sans pénétration au-delà du revêtement cutané-muqueux. Sécrétion de toxines responsables du pouvoir pathogène. Adhésion à des cellules cibles renforçant l'efficacité de

l'action des toxines en permettant leur production *in situ*; exemple : *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, ...

colonisation suivie d'une invasion bactérienne: adhésion de la bactérie et colonisation de la peau ou d'une muqueuse, puis invasion du tissu sous-épithélial. La plupart des bactéries rencontrées en pathologie infectieuse sont de ce type.

MOYENS DE DEFENSE DE L'HOTE CONTRE INFECTION

Barrière cutané-muqueuse

Rôle des epithelia

jonctions serrées entre les cellules (différence avec endothélium!)

cellules polarisées, fixées sur une membrane basale

épithélium simple, comme celui de la muqueuse intestinale, plus vulnérable que épithélium stratifié comme celui de la peau ou de la muqueuse buccale

caractéristiques spécifiques de certains épithélium: cils vibratiles, cellules kératinisées, desquamation possible, sécrétion de lysozyme, etc...

Défense de la peau

physique: 2 couches, derme + épiderme, épithélium stratifié, kératinisation, la kératine étant difficilement dégradée par les microorganismes, présence de cellules mortes en surface, phénomène de desquamation superficielle entraînant l'élimination mécanique des germes de surface

chimique: pH acide et sécheresse inhibant croissance bactérienne, $t^{\circ} < 37^{\circ}\text{C}$, au niveau des follicules pileux, des glandes sébacées et sudoripares: sécrétion de lipides toxiques et de lysozyme, qui dégrade le peptidoglycane de la paroi bactérienne

barrière **biologique**: flore commensale cutanée normale: *Staphylococcus epidermidis*, *corynébactéries*, *Propionibacterium acnes*

flore résidente empêchant la colonisation par des bactéries pathogènes, avec compétition au niveau des sites et de l'utilisation des nutriments

Défenses des muqueuses

physique: rôle du mucus, qui emprisonne les bactéries à distance des épithélium, puis élimination des microbes avec le mucus par les cils vibratiles (respiratoires) ou par le péristaltisme intestinal, flux urinaire, sécrétions lacrymales, etc...

chimique: pH acide inhibant la multiplication bactérienne dans estomac, vagin, urine, sécrétion de produits antibactériens dans le mucus: lysozyme, lactoferrine (chélateur du fer, il prive la bactérie de ce nutriment essentiel à sa multiplication), peptides toxiques lysant les bactéries en formant des pores dans la membrane (défensines) en particulier dans la salive, IgA sécrétoires du système immunitaire

barrière **biologique** : existence de flores microbiennes commensales, sauf au niveau des voies respiratoires basses, de l'utérus, des voies génitales hautes, du tractus urinaire; il existe un équilibre écologique s'opposant à l'implantation de bactéries pathogènes

Réaction inflammatoire ou immunité innée

Immunité spécifique acquise

STRATEGIE DE LA BACTERIE POUR ECHAPPER AUX DEFENSES DE L'HOTE

Facteurs facilitant la colonisation et l'invasion des surfaces de l'hôte par la bactérie

Pénétration à travers la peau intacte: insectes vecteurs, iatrogénie

Pénétration au niveau des muqueuses

mobilité de certaines bactéries possédant flagelle, qui peuvent ainsi traverser la couche de mucus, lutter contre le péristaltisme du tube digestif ou le flux urinaire

sécrétion d'IgA protéases: le clivage des IgA sécrétoires empêche le blocage de la bactérie dans le mucus (hémophilus, pneumocoque, méningocoque...)

entrée par les cellules M des plaques de Peyer au niveau de la muqueuse du tube digestif: la couche de mucus est plus fine à ce niveau et les cellules sont des phagocytes, ainsi certaines bactéries contournent les cellules épithéliales pour accéder au tissu sous-jacent ou au sang (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*)

Adhésion bactérienne

c'est une étape quasi obligatoire, car c'est le début du processus de colonisation.

fait intervenir des constituants superficiels de la bactérie (adhésines) et des récepteurs cellulaires de l'hôte. L'interaction moléculaire bactérie/ cellule-hôte est spécifique.

notion de répertoire d'adhésines: pour une bactérie donnée, différentes adhésines sont exprimées alternativement à la surface de la bactérie en fonction de l'environnement physico-chimique et des surfaces cellulaires rencontrées lors du cheminement de la bactérie dans l'hôte.

Deux groupes d'adhésines dans les pathogènes (pili ou fimbriae et adhésives non fimbriales)

biofilms: certaines bactéries sécrètent dans le milieu extérieur des polysaccharides (= **slime**) impliqués dans l'adhésion des bactéries entre elles et à la surface cellulaire: formation d'un biofilm mettant les bactéries à l'abri des cellules phagocytaires et des antibiotiques.

biofilm physiologique produit par les flores commensales des muqueuses vaginale, buccale ou digestive

la formation d'un biofilm est une caractéristique du pouvoir pathogène de certaines bactéries: *Streptococcus mutans* et formation de la plaque dentaire, *Staphylococcus epidermidis* et colonisation des biomatériaux avec infections iatrogènes (seul traitement: ablation du matériel)

Mécanismes d'acquisition du fer

synthèse de sidérophores par la bactérie, qui sont des chélateurs du fer avec une haute affinité, entrant en compétition avec la lactoferrine et la transferrine, chélateurs du fer de l'hôte.

Facteurs d'échappement aux défenses de l'hôte

Capsule bactérienne capsule externe, de nature polysaccharidique le plus souvent, empêchant l'opsonisation de la bactérie par le complément

autres facteurs de résistance au complément:

échappement à la réponse anticorps:

certaines bactéries sont capables de faire varier leurs antigènes de surface (exemple: les flagelles des Salmonelles ou les pili des Gonocoques)

camouflage avec des molécules ressemblant à celles de l'hôte, (exemple de certaines capsules)

Facteurs endommageant l'hôte

enzymes hydrolytiques permettant la destruction des tissus (hyaluronidases, protéases, DNAses, ... facilitant la dissémination des bactéries et la production de pus

toxines protéiques bactériennes, exotoxines, pouvant agir à distance du foyer infectieux où elles sont produites; ayant parfois un rôle majeur dans la pathogénicité d'une bactérie (botulisme, tétanos, diphtérie...), ayant des cellules-cibles

Cas particulier: facteurs permettant la survie des bactéries pathogènes intracellulaires

Interactions entre individus d'espèces différentes

Toutes les êtres vivants sont en interactions biologiques complexes dans les écosystèmes

Saprophyte: ne concerne que la nutrition d'un organisme se sustentant de matière organique en décomposition, donc issue d'organismes morts; ce terme ne qualifie donc pas une relation entre êtres vivants

Symbiose: association étroite interspécifique sans préjuger de son caractère bénéfique ou délétère pour chaque participant, donc peut être de type commensale, parasite ou mutualiste; la plupart des auteurs ne parlent de symbiose que lorsque l'association est de type mutualiste

effet de Y sur X	effet de X sur Y	dénomination	commentaire
+	0	Commensalisme de « cum » et « mensa » = « table commune »	interaction entre 2 ou plusieurs organismes différents dans laquelle l'association est avantageuse pour l'un d'eux sans affecter le(s) autre(s)
+	-	Prédation ou Parasitisme	association étroite de 2 ou plusieurs organismes différents, où l'association est nocive pour l'hôte, mais bénéfique pour le parasite
+	+	Mutualisme	la relation est profitable aux 2; à ne pas confondre avec la symbiose mutualiste, car symbiose sous-entend une <u>relation étroite</u> entre les 2 organismes
-	-	Compétition	(ex : 2 prédateurs d'espèces différentes mais chassant une même proie)
0	0	Neutralisme	
-	0	Amensalisme	ou phénomène d'antibiose; ex: le pénicillium sécrétant un antibiotique contre espèce bactérienne alentour

DIAPO 3 et 4

les microorganismes, présents par milliards dans l'organisme forment un véritable **écosystème dénommé microbiote**. bactéries levures, champignons virus, archaea (anciennement appelés archéobactéries, ce sont des microorganismes unicellulaires procaryotes, car constitués d'une cellule unique ne comprenant ni noyau ni organites), petits arthropodes.

Hors leurs aspects éventuellement pathogènes, nous vivons en communauté, voire franchement en symbiose pour certaines.

70% des bactéries intestinales ne sont pas cultivables, anaérobies strictes leurs conditions de vie sont encore mal connues. Grâce au **séquençage du métagénome bactérien (= ensemble de ADN d'une communauté microbienne complexe)** on a une vision plus globale et précise de cet écosystème. Ces technologies, à haut débit, utilisées pour le séquençage ont permis de mieux identifier la population. Techniques d'analyse du microbiote: métagénome* ou culturomique. (biologie moléculaire et bio informatique): analyse de fragments d'ADN, de très grande qualité, assemblés ensuite en gènes, puis en génome: ainsi empreinte génétique très précise de la quantité et de la diversité des gènes et espèces du microbiote.

La méthode d'analyse basée sur le séquençage d'une collection de micro-organismes tel que le microbiote cutané est désignée comme «métagénomique» [9]. Cette méthode consiste en l'amplification de gènes de petite sous-unité d'ARN (acide ribonucléique) ribosomal procaryote (16SrRNA) à partir de prélèvements cutanés [7] (ADN ribosomique 16s (2010). Ce gène 16SrRNA existe chez toutes les bactéries et les archaea mais non chez les eucaryotes. Le nombre séquences d'une espèce représente sa relative abondance dans l'échantillon analysé.

La métagénomique fonctionnelle étudie, elle, les molécules produites par les bactéries et les gènes impliqués pour leur synthèse.

juillet 2014 in journal du cnrs:

nouvelle méthode d'analyse du métagénome de l'intestin mise au point par un consortium MetaHT piloté par Inra, et impliquant des équipes du CEA, CNRS, et Université d'Evry; analyse de 396 échantillons de selles (de 127 individus *in inserm*) espagnols et danois: identification de 741 espèces de bactéries dont 85% jusqu'alors inconnus; reconstitution du génome complet de 238 bactéries intestinales, avec de nombreuses dépendances entre ces différents groupes bactériens; cette étude a permis de débiter un travail sur la compréhension du fonctionnement global du microbiote intestinal et ses interactions avec l'organisme qui les héberge: régime alimentaire, profil immunitaire...

in Inserm: dans intestin: identification de 3,3 millions de gènes différents, appartenant à plus de 1000 espèces différentes, dont un large majorité d'origine bactérienne.; **chaque individu** porte en moyenne 540.000 gènes microbiens, soit environ **160 / 170 espèces réparties en 7 phyla** différents.(= groupes de familles); **une soixantaine d'espèces communes à la plupart des individus, 15 à 20 espèces responsables des fonctions essentielles**; nombreux gènes de virus bactériens, ces virus pouvant modifier le patrimoine génétique des bactéries ou son expression; ce virome, et le microbiote fongique (levures et champignons) sont encore à étudier

Le microbiote désigne donc l'ensemble de la population bactérienne colonisant le corps humain, avec plusieurs milliers d'espèces différentes, dont on en découvre de nouvelles régulièrement. La complexité et la variabilité du microbiote chez un même individu sont telles, qu'un certain nombre

de chercheurs le considère comme un organe à part entière. La majorité se trouve dans la sphère gastro-intestinale, abritant plus de quatre mille espèces.

La structure organique du microbiote est issu d'un jeu de domination entre les microorganismes en présence (bactéries, levures, virus)

Le Microbiome lui désigne soit l'aire de vie des microorganismes vivants présents dans un organe, soit le tissu ou la collection de leurs génomes et leurs interactions dans un environnement donné.

CONSTITUTION DU MICROBIOTE

dès la naissance, sachant que par voie vaginale le nouveau-né va entrer en contact avec la flore vaginale et fécale de la mère (protection asthme, allergie, eczéma, Crohn...), alors que par césarienne il sera exposé plutôt aux bactéries de l'hôpital et du bloc opératoire.

Les premières souches vont recouvrir notre peau et nos membranes muqueuses les plus directement accessibles (par le biais des contacts tactiles, de la respiration, alimentation).

A la suite de l'expulsion du méconium, la colonisation de l'intestin va débutée.

L'accouchement par voie basse et l'allaitement renforcent la présence de *Bifidobacterium*, bénéfiques dans le développement de l'intestin et du système immunitaire du bébé.

Le microbiote continue de se construire jusque 2 ou 3 ans.

Les facteurs impliqués sont:

environnementaux:

- mode d'accouchement
- composition du microbiote maternel influencé par son mode de vie et son alimentation
- le type de nutrition infantile: transmission lors de l'allaitement de bactéries cutanées de la maman (plus de 100 espèces bactériennes dans le lait maternel, mais on ne sait pas encore comment elles atteignent la glande mammaire), mais aussi probablement de bactéries intestinales qui seraient contenues dans le lait (protection contre entérococolite nécroso), l'allaitement artificiel apporte lui aussi son lot de microbes (eau, peau, maison...)
- les habitudes alimentaires (lors de la diversification alimentaire du nourrisson)
- le stress diététique ou la température
- la prise de médicaments, surtout les antibiotiques

personnels, liés à l'individu:

- ★ le pH intestinal
- ★ les interactions microbiennes
- ★ la température corporelle
- ★ le transit
- ★ les acides biliaires
- ★ les sécrétions intestinales
- ★ les réponses immunitaires et les récepteurs des cellules épithéliales

Diapo 5

Après 2 ans environ le microbiote reste stable chez un individu, constituant notre empreinte microbiotique personnelle et unique, (= Core Genome, constitué de colonisateurs permanents)) . Les modifications, si il y en a, sont rarement permanentes. Entre individu par contre, grande variabilité, mais ressemblance entre personnes d'une même famille.

Parmi les 160 espèces en moyenne du microbiote intestinale, il existerait un **socle commun de 15 à 20 espèces en charge des fonctions essentielles du microbiote intestinal**.

pas vraiment une carte d'identité, mais la notion d'entérotypes, liés à la présence dominante de certaines bactéries est admise.

A priori 2 majeurs (mais encore très controversé):

entérotipe 1: dominé par *Bacteroides*: alimentation riche en graisses et protéines

entérotipe 2: dominé par *Prevotella*: alimentation riche en hydrates de carbone

et entérotipe 3: dominé par *Ruminococcus/ Clostridiales in insert*

Ces entérotypes peuvent se dégrader lors des changements d'alimentation, troubles du système immunitaire, intoxication médicamenteuse, apparition de maladies. A noter que ces entérotypes sont indépendants de l'origine géographique des individus étudiés.

Cependant, dès que le « problème » disparaît, le microbiote tend à retourner à sa configuration initiale, propre à chacun: c'est la **résilience du microbiote**.

DYSBIOSE

C'est un déséquilibre du microbiote vis-à-vis d'un agencement harmonieux des microorganismes pour une santé optimale. Résilient par nature, il tend à revenir à sa configuration personnelle à chacun d'entre nous, l'équilibre premier.

certaines individus ont un microbiote plus stable que d'autres, avec une meilleure résilience.

Divers facteurs peuvent être en cause: mauvaise alimentation, changement diététique, alcool, tabagisme, stress physique ou psychique, infection récente, températures extrêmes, irradiations, mouvement intestinal altéré, idem pour cils vibratiles tractus respiratoire, prise de médicaments en particulier antibiotiques/ antifongiques mais pas qu'eux

Cette dégradation du microbiote peut résulter de l'excès de microorganismes pathogènes et/ou de l'absence relative de microorganismes bénéfiques à l'hôte.

Une Dysbiose a été observée dans de nombreuses maladies, pouvant même être à l'origine de certaines:

Gastro-intestinal

- Diarrhée virale
- Calculs biliaires
- Maladie de Crohn
- Rectocolite hémorragique
- Syndrome de l'Intestin Irritable
- Cancer de l'estomac
- Cancer colorectal
- Encéphalopathie hépatique

Neuropsychique

- Autisme
- Dépression majeure
- Schizophrénie

Métabolique

- Obésité
- Diabète sucré

Immunitaire

- Eczéma atopique
- Rhinite allergique
- Allergie alimentaire de type 1

Urogénital

- Infection urinaire
- Vaginose bactérienne
- Candidose vulvovaginale

Respiratoire

- Asthme
- Maladies pulmonaires obstructives chroniques
- Mucoviscidose

Cutané

- Acnés
- Infections muco-cutanées

DIAPO 6

La flore microbienne normale de l'organisme

La flore bactérienne commensale est composée de nombreuses bactéries normalement présentes sur la peau et les muqueuses des sujets sains, et constituant les flores commensales résidentes.

Celles-ci participent activement au maintien de la santé. Par exemple, la flore intestinale synthétise de la vitamine K, aide à l'absorption des aliments, prévient par son équilibre la prolifération de bactéries commensales potentiellement dangereuses (*Clostridium difficile*) et gêne la colonisation par des bactéries pathogènes.

Les bactéries commensales peuvent être réparties en 4 flores principales: cutanée, respiratoire, urogénital, digestive.

DIAPO 7

Le Microbiote cutané

La peau est le plus large organe du corps humain.

Son microbiote se constitue dès la naissance, et évolue jusqu'à notre mort.

La peau d'un adulte héberge en moyenne 1000 milliards de bactéries, et 1000 espèces de champignons, virus et arthropodes.

DIAPO 8

Il réside à la surface et dans les couches superficielles de l'épiderme, et au départ sa caractérisation a reposé sur la culture de prélèvements à la surface de la peau ou de biopsies.

Cependant moins de 1% des espèces bactériennes peuvent être cultivées dans les conditions standards du laboratoire, ce ne sont pas nécessairement les plus représentatives, et beaucoup de celles qui poussent sont envahies par des espèces à croissance rapide. Certaines espèces ont par ailleurs besoin de conditions spécifiques pour pousser. Les études par amplification d'ADN et séquençage ont permis de contourner les cultures, et d'avoir une représentation moins biaisée du microbiote cutané et son contenu génétique appelé microbiome. Analyse à partir de 242 individus sains microbiome cutané en 2007.

Zones les plus riches: mains, cuir chevelu, aisselles, front, bras/jambes, dos.

Il est variable en qualité et en quantité d'une personne à l'autre et chez un même individu, selon le sexe, l'âge, le système immunitaire, certains facteurs physico-chimiques tels que humidité, pH, température.

Selon la topographie il varie chez un même individu (10^2 à $10^6/\text{cm}^2$) quantitativement, mais aussi qualitativement: le microbiote du cuir chevelu n'est pas le même que celui du visage, des aisselles, des mains, du buste, ou des parties génitales.

Il varie entre la naissance, la puberté et la vieillesse en fonction de l'activité des glandes sudoripares et sébacées.

DIAPO 9

Il est composé d'une flore transitoire et d'une flore résidente.

La flore résidente se situe, sous forme de microcolonies, au niveau de la couche cornée, de couches superficielles de l'épiderme (plutôt des aérobies) ou au niveau du follicule pileux (plutôt des anaérobies), est formée essentiellement de bactéries Gram +, potentiellement peu pathogènes,.

bactéries: organismes corynébactiformes comportant des corynébactéries et des bactéries du genre *Brevibacterium*, des propionobactéries, des staphylocoques coagulase négatif, notamment *epidermidis*, et de microcoques: les seules bactéries Gram négatif résidentes de la peau font partie du genre *Acinetobacter*

levures lipophiles du genre *Malassezia*

parasites de la famille des acariens tels les *Demodex*

probablement aussi certains virus, en particulier de la famille des papillomavirus, mais domaine moins exploré

La flore transitoire est plus polymorphe et peut comporter des germes potentiellement pathogènes, pouvant provenir du tube digestif ou du rhinopharynx :(Entérobactéries, Staphylocoque doré.); cette flore peut n'être que temporaire ou s'installer plus durablement dans des topographies propices par les conditions d'humidité, de pH (périnée, récessifs nasaux, conduits auditifs externes) ou en cas d'effraction épidermique. Les mains (et les parties découvertes) portent souvent une flore transitoire abondante (rôle dans la transmission croisée).

bactéries: famille des *Staphylococcus aureus* (20% de porteurs sains), *Streptococcus*, *Bacillus*, *Neisseria*, et bacilles Gram négatif tels que *Pseudomonas*

levures, en particulier *Candida albicans*, *Candida parapsilopsis*

Il résulte d'un équilibre entre conditions locales et propriétés métaboliques des microorganismes. Ceux-ci se nourrissent de lipides, protéines et autres composés excrétés par la peau elle-même y compris les glandes sudoripares.

DIAPO 10

La flore varie de manière qualitative et quantitative selon:

l'humidité, le pH (entre 5 et 6, lié aux sécrétions sudoripares et aux acides gras), la température; ainsi l'humidité accroît le nombre de bactéries résidentes, et favorise la colonisation par des bacilles Gram négatif

topographie: diversité bactérienne plus faible dans régions sébacées avec colonisation préférentielle du follicule pileux par *Propionibacterium acnes* (anaérobie); corynébactéries et staphylocoques dans régions humides: on suppose que les staphylocoques, aérobies, utilisent l'urée de la sueur comme source d'azote, les corynébactéries poussent difficilement et lentement en culture ce qui a longtemps minimisé leur rôle (mauvaise odeur liée à dégradation de la sueur apocrine par corynebactéries et staphylocoques); régions sèches, avant-bras fesses mains, ont une plus grande diversité cutanée avec les 4 embranchements (= phyla:) *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*

les **lipides** présents à la surface cutanée inhibent la prolifération de certains germes tels que *Staphylococcus aureus* et *Candida*, mais favorisent la prolifération de *Propionibacterium acnes*

lipides, protéines et hormones produits par les glandes sudoripares et sébacées sont des éléments nutritifs pour les bactéries résidentes

poils, cheveux squames de la couche cornée sont riches en **kératine qui est peu favorable à la croissance bactérienne**

des interférences microbiennes, les **bactéries résidentes inhibant la colonisation par d'autres germes**

le processus d'adhésion des bactéries sur les cellules épidermiques joue un rôle important dans la colonisation bactérienne; mécanismes mal connus faisant intervenir la surface bactérienne et la synthèse d'adhésines par les bactéries, et la présence de récepteurs sur les cellules épidermiques, (pouvant expliquer certaines susceptibilités individuelles)

synthèse de défensines par les kératinocytes de l'épiderme (= peptides antimicrobiens)
anticorps dans sueur pourraient jouer un rôle dans immunité de surface.

la température à la surface de la peau varie: 30°C à la plante des pieds 35°C aux aisselles, elle dépend aussi des conditions extérieures et des variations physiologiques liées aux réponses vasculaires derme: ce système de régulation permet des variation de température cutanées ente 30 et 40°C, pour des variations de température extérieure entre 15 et 40°C

Le **biofilm cutané représenté par ce microbiote** doit se renouveler constamment pour s'adapter:

- à la desquamation naturelle et à l'érosion différenciée de la peau,
- aux pratiques d'hygiène corporelle: elles ne doivent surtout pas être excessives pour protéger la fonction de barrière défensive de la peau
- la peau protège elle-même son microbiote par divers mécanismes innés et adaptatifs; (dont la synthèse de peptides antimicrobiens/kératinocytes et la production d'anticorps présents dans la sueur)

DIAPO 11

rôle de barrière défensive: épiderme= barrière physique, flore cutanée, peptides antimicrobiens pH, basse température, desquamation

développement du système immunitaire de la peau

étude de 2014 sur souris axéniques montrant l'absolue nécessité du microbiote cutané dans le développement des réponses immunitaires; les souris axéniques sont incapables de développer une réponse immunitaire protectrice contre infection cutanée à *Leishmania major* (intracellulaire); les Lymphocytes T purifiés à partir du derme de ces souris sécrètent très peu de cytokines proinflammatoire (en particulier interféron gamma pour contrer les microorganismes pathogènes intracellulaires)

la colonisation des souris axéniques par *Staphylococcus epidermidis* suffit à rétablir une réponse immunitaire protectrice contre *L Major*, mais la colonisation par des bactéries filamenteuses segmentées (il a été démontré au niveau des muqueuses que ces bactéries induisent l'activation des lymphocytes Th17, la plus importante population CD4+ dans la muqueuse intestinale) peuplant naturellement le tube digestif ne protège pas; donc:

1/c'est la **flore cutanée qui module localement les fonctions effectrices des lymphocytes T;**

2/ par ailleurs la production d'interleukine 1 dans le derme est indispensable pour permettre aux lymphocytes T présents localement d'acquérir la capacité à **sécréter des cytokines proinflammatoires;**
or la flore cutanée amplifie l'effet de l'interleukine 1 sur les lymphocytes T;

quand IL1 se lie à son récepteur spécifique sur les LT, la transduction intracellulaire du signal est tributaire de la molécule MyD88 (*myeloid differentiation primary response*); l'amplification de l'effet de l'IL1 par la **flore cutanée est liée à une augmentation de sécrétion de MyD88 et une régulation négative de production par les kératinocytes de l'antagoniste IL-1ra du récepteur de l'IL1 des LT**

A noter que la **sécrétion de cytokines** par les LT de la muqueuse intestinale ne requiert pas d'interleukine 1: ceci suggère des mécanismes différents impliqués dans le dialogue entre cellules système immunitaire et microbiote en fonction des tissus concernés.

fonctionnement du système immunitaire de la peau

les mécanismes suggérés sont:

phénomènes d'interférences microbiennes

adhésion des bactéries sur les cellules épidermiques

production d'inhibiteurs

création de conditions de pH défavorables

modifications de récepteurs

... mais restent à démontrer!

la dysbiose de ce microbiote est associée à certaines maladies dermatologiques de type allergique ou infectieux.

par exemple : colonisation fréquente du conduit auditif externe par *Pseudomonas aeruginosa*, chez des nageurs/plongeurs avec risque d'otites externes

lavage trop fréquent des mains peut induire une dermatose de contact et/ou des altérations de la barrière lipidique favorisant la colonisation par *Staphylococcus aureus* et diverses bactéries Gram négatif.

par rapport à inflammation plusieurs études suggèrent une relation entre dysbiose du microbiote cutané et certains troubles cutanés, tels que dermatite atopique ou psoriasis

DIAPO 12

Le Microbiote génital

Il joue un rôle de protection, essentiel chez la femme.

Le tractus urogénital accueille 9% du microbiote humain.

La muqueuse vaginale est peuplée d'un microbiote dominé par des lactobacilles acidophiles ou bacilles de Döderlein. En dehors du B de Döderlein, les espèces présentes sont réduites à : Streptocoque (Streptocoque B essentiellement), Corynébactéries, Bifidobacterium.

Effet protecteur: le microbiote forme à la surface de la muqueuse vaginale un biofilm qui limite l'adhésion des germes pathogènes responsables des infections urogénitales, tels que *Candida albicans* ou *Escherichia coli*.

Effet bactériostatique: les bacilles de Döderlein transforment le glycogène abondamment produit et contenu dans les cellules épithéliales vaginales et cervicales, grâce à l'imprégnation oestrogénique, en acide lactique (pH<4). La sécrétion d'acide lactique entretient un pH bas qui limite la multiplication bactérienne. Lorsque le pH, normalement entre 4 et 5, est modifié les conditions deviennent favorables à la prolifération de pathogènes tels que *Gardnerella vaginalis*.

inhibition des anaérobies: les b de Döderlein produisent du peroxyde d'hydrogène qui inhibent les germes anaérobies.

production de Bactériocines: petits peptides microbiens agissant contre certains microorganismes

stimulation des défenses immunitaires locales: comme pour les autres localisations du microbiotes.

De l'équilibre de ce microbiote dépendent

Le devenir d'une grossesse

La santé du nouveau-né

a priori la réussite des techniques de procréation médicalement assistée

Ce microbiote est sous l'influence de différents paramètres:

- âge: moins de Döderlein avant la puberté et après la ménopause non traitée,
- et après la ménopause, les anaérobies et entérobactéries sont plus abondantes (ménopause= baisse oestrogène)
- règles: les aérobies diminuent avant et après les règles
- hormones
- moyens de contraception: par exemple en cas de stérilet on note une augmentation des espèces anaérobies, telles *Bacteroides sp*
- grossesse
- rapports sexuels
- pratiques d'hygiène excessives
- fatigue
- stress
- tabagisme
- survenue d'infections, virales ou bactériennes
- prise médicamenteuse (en particulier antibiotiques)

DIAPO 13

Article concernant le rôle du Microbiote vaginal dans l'infection par le VIH

Utilité de Probiotiques comme les *Lactobacillus*?

Le pH acide prévient de nombreuses infections virales ou bactériennes, et par exemple les cellules porteuses d'HIV sont inactivées à un pH acide, inhibant leur infectivité.

De plus le milieu acide semblerait diminuer l'activation des lymphocytes T, résultant en une diminution de leur susceptibilité au VIH.

Les monocytes, macrophages et lymphocytes, pouvant agir comme vecteurs de l'infection à VIH, sont complètement immobilisés à un pH inférieur à 6.

Du mucus cervicovaginal de donneuses saines, avec un microbiote normal et dominé par les lactobacilles, piège efficacement le HIV, le rendant plus de 1000 fois plus lent que sa diffusion dans l'eau.

A un pH de 4, l'acide lactique, mais pas le HCl, peut abolir les charges négatives à la surface du virus HIV, sans pour autant léser l'enveloppe; donc il doit altérer la surface membranaire et/ou inactiver le virus. C'est d'ailleurs valable pour d'autres virus comme le HSV-2 (rappel: acide lactique produit à partir du glycogène par les b de Döderlein, cf supra)

Des Bactériocines pourraient également avoir leur rôle en agissant par exemple sur le HSV-2 dont les lésions favorisent l'infection VIH

Suite à ces constatations: essai thérapeutique au Nigéria avec des probiotiques, en cours.

DIAPO 14

Le Microbiote respiratoire

Il est très variable et abondante au niveau du rhinopharynx (10^8 /ml de sécrétion pharyngée). Il contient de nombreux opportunistes majeurs :

- Staphylocoque doré (orifices narinaux en particulier)
- Streptocoques (groupables ou non, dont *S.pneumoniae*)
- Haemophilus
- Neisseria (éventuellement *Neisseria meningitidis* dont le portage est transitoire)
- Branhamella catarrhalis
- Anaérobies, corynébactéries, lactobacilles.

Au niveau de la trachée, la flore est minime et activement combattue par le mucus, les cils, les macrophages, etc...

« L'arbre respiratoire inférieur est stérile »: cette « croyance » due à la présence de cils vibratiles+mucus+phagocytose, n'est plus d'actualité, en raison des nouvelles technologies d'identification microbienne. Il paraît essentiellement composé de Protéobactéries, Firmicutes, et Bactéroïdetes (phylla les plus fréquents). Dans les poumons présence de genre bactérien: *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacteria*, *Porphyromonas*, *Veillonella*..., aussi quelques pathogènes potentiels comme *Haemophilus* et *Neisseria*. La composition virale et fongique, et la fonction de ce microbiote sont encore très peu connues.

La configuration de ce microbiote est dynamique en raison du mouvement bidirectionnel de l'air, du mucus et des bactéries, sans barrière du nez jusqu'aux poumons. Cette dynamique s'inscrit dans un jeu d'équilibre déterminé par la migration, l'élimination, et la reproduction des microorganismes tout le long du tractus.

Le mucus produit par les cellules bronchiques en piège une partie dans l'air, expulsée des poumons par les mouvements des cellules ciliées.

Son origine est encore mal définie, même si environnement, nutrition et microbiote intestinal semblent y contribuer. Le climat, l'exposition à l'environnement et aux animaux domestiques influencent la composition de ce microbiote.

DIAPO 15

La composition du microbiote respiratoire chez des sujets en bonne santé est différente de celles de personnes malades, et plusieurs arguments sont en faveur de son implication dans les [*maladies inflammatoires de l'arbre respiratoire*](#).

Le rôle de ce microbiote, tardivement étudié, identifié pour la première fois vers 2012, n'est pas encore élucidé à l'état normal. Les **bactéries des poumons produisent des molécules pouvant atténuer ou exacerber certaines pathologies respiratoires (asthme, BPCO, mucoviscidose)**

Le microbiote pulmonaire joue lui aussi un rôle dans la **régulation de la réponse immunitaire**, sa dysbiose pourrait ainsi participer à la genèse de maladies respiratoires inflammatoires chroniques (à l'instar du microbiote intestinal et des MICI)

Sa dysbiose montre clairement un impact sur la fonction respiratoire, sur la réponse inflammatoire et immune locale, voire une association avec une réponse incomplète au traitement associé à la pathologie pulmonaire.

BPCO

maladie chronique avec obstruction progressive et permanente des voies aériennes: diminution du calibre des bronchioles par remodelage et destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème).

S'y associe une réponse inflammatoire anormale à des toxiques inhalés *via* le tabagisme et/ou la pollution.

Colonisation bactérienne= progression de la maladie et exacerbations infectieuses.

plusieurs pistes concernant le **tabac**: il **détruit les défenses pulmonaires en supprimant la production de peptides antimicrobiens, destruction de la barrière épithéliale, colonisation des voies inférieures par microbes.**

Une étude montre que les **patients porteurs de *Pseudomonas* ont une diversité microbienne réduite. Rôle crucial dans les exacerbations de *Pseudomonadaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Helicobacteriaceae*.**

Exacerbations dans BPCO surtout dues aux virus et en particulier le rhinovirus. Chez les sujets sains après une infection par rhinovirus le microbiote est stable, mais dans BPCO le microbiote reste dysbiotique, avec diminution de la diversité et augmentation de certaines bactéries comme *Haemophilus*. (au moins 42 jours après infection)

DIAPO 16

Mucoviscidose: (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

La perte de la diversité bactérienne et fongique chez les patients atteints de mucoviscidose semble associée à une diminution de la fonction respiratoire, fonction respiratoire qui se dégrade encore lors de l'infection chronique par *Pseudomonas aeruginosa*.

Il existe une corrélation significative entre la diversité du microbiote d'une personne atteinte de mucoviscidose et son âge/ statut clinique/ fonction pulmonaire.

Comprendre les interactions entre ces microorganismes et leur hôte : *Pseudomonas aeruginosa eradicates Staphylococcus aureus by manipulating the host immunity Nature Communications, 7 octobre 2014*

étude institut Pasteur et Inserm

mucoviscidose: anomalie génétique touchant les cils vibratiles, entraînant la présence d'un mucus visqueux et abondant propice aux infections bactériennes, cause majeure de la mortalité de cette maladie.

Chez les jeunes malades présence majoritaire de Staphylococque doré (BG+), qui diminue avec l'âge, pour laisser place petit à petit à *Pseudomonas aeruginosa* (BG-). le staphylocoque doré a quasiment disparu en fin de vie.

Leur résistance aux antibiotiques n'est pas en cause, car ils présentent tous deux une importante résistance aux antibiotiques.

Les chercheurs ont montré que *Pseudomonas aeruginosa* met à contribution le système immunitaire du poumon, pour lui faire sécréter une enzyme qui tue le Staphylococcus.

Il s'agit d'une phospholipase A2 (de type IIA) déjà connue pour tuer les BG+. C'est le peptide antimicrobien produit par l'homme considéré comme le plus puissant à l'heure actuelle, et capable de tuer le Staphylocoque doré. Cette enzyme est quasiment absente des poumons des sujets sains.

Intérêts:

utiliser sPLA2-IIA pour traiter les infections pulmonaires à BG+ en alternative aux antibiotiques (résistances) - recherches en cours pour le créer par synthèse

rôle de la sPLA2-IIA dans la dynamique du microbiome intestinal qui varie avec l'âge?

Asthme /

DIAPO 17

plus le microbiote est diversifié (en lien avec environnement) moins il y a de risque d'atopie/asthme.

La colonisation par des bactéries sélectionnées serait un risque accru d'asthme.

Les enfants asthmatiques ont un microbiote bactérien différent de celui des enfants sains, *Proteobacteria* - *Haemophilus*, *Neisseria*-, *Staphylococcus* pour les asthmatiques, contre *Bacteroidetes*, *Firmicutes* et/ou *Acinétobactéries* pour les enfants sains.

Les bactéries participeraient au développement de la corticorésistance chez les enfants asthmatiques; les bactéries appartenant au phylum des *Actinobacteria* seraient plus représentées en cas d'asthme corticorésistant.

Les enfants nés par césarienne, ou ayant reçu des antibiotiques très précocement ou de manière répétée, ont un risque accru de développer un asthme.

Maturation du système immunitaire qui apprendrait à réagir de manière adaptée au contact avec des allergènes dès les 2 premières semaines après la naissance.

Des souriceaux (2014) exposés à la naissance à des allergènes, tels des acariens, développent une réponse très forte. Cette réponse se « normalise » au fur et à mesure du développement et de la diversification du microbiote pulmonaire.

Quand le développement du microbiote pulmonaire est empêché ou perturbé, les souriceaux développent des symptômes inflammatoires semblables à ceux de l'asthme, réponse immunitaire inadaptée qui persiste à l'âge adulte.

Etude 2016: comparaison microbiote pulmonaire chez **souris dans conditions normales et souris axéniques demeurant en conditions stériles**: exposition plusieurs jours à des allergènes; expression de l'immunité innée est différente entre les 2 populations de souris: différence d'expression génique de l'immunité innée au niveau pulmonaire en fonction de la présence ou non d'un microbiote pulmonaire, qui serait capable de moduler les caractéristiques de l'asthme chez le souriceau;

étude aussi avec des souches bactériennes favorisant soit la population de Thelper 1 soit de Thelper 2; la souche modulant réponse en Th2 favorise production d'IgG1 et d'IgE en présence de l'aéro-allergène, favorise l'infiltration par les éosinophiles, l'augmentation de l'épaisseur de

l'épithélium bronchique, la prolifération de myofibroblastes et la production de mucus (Th1 favorisés: moindre inflammation, moindre infiltration éosinophiles, moindre épaisseur épithéliale) Dans des études chez des enfants, certaines bactéries recueillies par brosse bronchique semblent associées spécifiquement à l'hyperréactivité bronchique.

Paru dans sciences et avenir de janvier 2017

effets bénéfiques de certaines bactéries contre l'asthme

étude de INRA en collaboration avec Université de Gand. L'asthme touche 4 millions de personnes en France dont 9% d'enfants (à moduler car article *Lancet* 1/3 d'asthme diagnostiqué n'en sont pas...)

Inra: étude comparative souris « stériles » versus souris « classiques » (= en contact avec des microorganismes). Il ont noté la différence d'expression génique des poumons entre les 2 groupes: cela signifie une différence de capacités de défense des poumons. Les souris « classiques » sont bien plus résistantes aux infections pulmonaires.

La colonisation des poumons se fait dès la naissance, et accompagnent la maturation des défenses immunitaires des poumons.

étude: on prend trois **souches de bactéries trouvées dans les poumons des souris « classiques »**, **une souche par souriceau en inoculation nasale, puis respiration d'allergènes d'acariens: une n'a eu aucun effet, la deuxième a diminué les symptômes, la troisième a exacerbé les symptômes de l'asthme.**

ET interactions avec le microbiote digestif

Allergies ou Infections respiratoires

Progression majeure des allergies depuis la fin du XX siècle, avec actuellement 8% des enfants et 2% des adultes présentant des allergies alimentaires, liées à une baisse de la tolérance de notre système immunitaire vis à vis d'aliments théoriquement inoffensifs.

(Sciences juillet 2015, I Pasteur).

Le Microbiote intestinal joue un rôle-clef dans l'initiation et l'adaptation de la réponse immunitaire du tube digestif, mais aussi à distance au niveau des poumons.

L'altération du microbiote intestinal impacte le système respiratoire et favorise l'apparition de plusieurs maladies pulmonaires de type allergique ou infectieux.

La présence de certains microbes bloquent spécifiquement les cellules immunitaires responsables du déclenchement des allergies:

Théorie hygiéniste: la baisse de l'incidence des maladies infectieuses est corrélée à l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques dans les pays industrialisés, et de celle des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1.

Des études montrent que **les enfants vivant en contact avec des animaux de la ferme, donc plus de microbes, développent moins d'allergies;**

des souris traitées dès les premiers jours de vie par antibiotique détruisant le microbiote ont une plus grande sensibilité aux allergies

Un des Mécanisme en jeu:

Les cellules immunitaires sollicitées en présence de microbes type bactéries ou champignons sont nommées type 3; elles s'organisent pour phagocyter et tuer ces microbes.

En présence de pathogènes de trop grande tailles, type vers parasites ou certains allergènes, ce sont les cellules immunitaires dites de type 2 qui sont sollicitées.

Dans une étude de l'Institut Pasteur, les chercheurs ont montré que les cellules de type 3 agissent directement sur les cellules de type 2 pour bloquer leur action, celles-ci ne peuvent alors entreprendre des réactions allergiques. Ainsi le **microbiote régule indirectement les réponses immunitaires de type 2 par l'induction des cellules de type 3.**

Le moindre déséquilibre du microbiote peut conduire alors à une exacerbation de l'immunité de type 2, protégeant contre les gros parasites, mais pouvant se traduire par des réponses allergiques.

Novembre 2015, INSERM

la consommation de prébiotiques, sucres favorisant la croissance des bactéries, permet de modifier le microbiote et d'améliorer la tolérance du système immunitaire vis-à-vis d'allergènes: Chez la souris on a pu ainsi réduire l'allergie au blé.

Jusque là, on avait testé des probiotiques sans succès dans la prévention des allergies.

L'idéal serait d'intervenir de façon très précoce avant la naissance et pendant les premiers mois de vie.

administration quotidienne de complément en sucres (galacto oligosaccharides et inuline) à des souris en gestation, et pendant la phase d'allaitement.

Trois semaines après le sevrage, exposition à des protéines de blé potentiellement allergisantes; les souriceaux de mère ayant reçu des prébiotiques pendant la gestation réagissaient moins que les autres aux allergènes; ceux qui étaient malgré tout allergiques, avaient des symptômes minimes, avec des taux bas d'histamine et d'IgE;

par ailleurs les chercheurs ont constaté un rétablissement de la fonction immunitaire en faveur de l'expression de lymphocytes T régulateurs impliqués dans la tolérance aux substances exogènes

Une étude est actuellement en cours à l'échelle humaine chez des femmes enceintes pour lesquelles il existe un terrain allergique familiale; les résultats sont attendus pour 2018. Prébiotiques en gélule pendant la grossesse et l'allaitement, (sinon complément ajouté dans lait artificiel); évaluation ensuite de l'incidence et de la sévérité des dermatites atopiques chez les enfants.

DIAPO 18

La flore digestive est la plus abondante et la plus importante. Elle varie en fonction des différents étages du tube digestif. 1000 au niveau buccal, 100 milliards au niveau du colon, 1000 espèces bactériennes différentes. 3 grands phylla majoritairement représentés: Bactéroïdètes (Bactéroïdes), Firmicutes (Clostridia, Lactobacillus/ Bifidobactéries), Protéobactéries. Il existe un corps commun pour tous, mais chaque individu a cependant un microbiote unique.

Il pèse entre 1 et 5 kg (*in le journal du cnrs*), son poids n'est pas dépendant du poids de l'individu, mais de son type d'alimentation; cependant si l'**alimentation joue un rôle déterminant**

essentiel dans sa biodiversité, elle n'explique pas tout, entre autres notre système immunitaire, via son rôle de tolérance ou de rejet de certaines espèces y contribue

Au niveau de la bouche peuvent se trouver la plupart des germes présents dans le rhinopharynx avec comme particularité l'abondance des streptocoques surtout non groupables, la présence éventuelle d'entérobactéries et d'anaérobies. Les streptocoques jouent un rôle important dans la genèse de la plaque dentaire et, s'ils essaient, dans le développement des endocardites. On dénombre habituellement 10^8 à 10^9 germes par ml de salive.

L'estomac (*H pylori*) possède une flore très pauvre, et difficile à étudier, du fait de son acidité. L'intestin grêle possède aussi une flore pauvre en raison du péristaltisme et de l'abondance des sécrétions. Les germes présents sont essentiellement des streptocoques, staphylocoques et lactobacilles.

DIAPO 19

La flore colique est en revanche extrêmement variée et abondante. Elle comprend 10^{11} - 10^{12} bactéries/gr avec une nette prédominance des anaérobies stricts (99,9 %), surtout Bactéroïdes ($\approx 10^{11}$ par gramme de selle), Bifidobactérium, Clostridium. Viennent ensuite les Entérobactéries (E.coli, 10^8 /gr, Proteus, Klebsielle...), Entérocoques et Staphylocoques. Cette flore est habituellement stable et limite l'implantation d'espèces pathogènes telles que Salmonelle, Shigelle ou Campylobacter et le développement de bactéries commensales potentiellement dangereuses. Les souches bactériennes possèdent des capacités d'adhésion soit aux mucines, soit aux cellules coliques par des systèmes spécifiques (adhésines) et non spécifiques (liaisons ioniques, liaisons hydrogènes)

A noter la différence entre les flores buccale et nasale!

DIAPO 20

Il se constitue selon le microbiote familial, l'alimentation et l'environnement jusque vers 2-3 ans, (avec une stabilisation définitive vers 6/7 ans? - variable selon études).

L'absence de 4 types de bactéries durant les 3 premiers mois de vie favorise à elle seule l'apparition d'un asthme allergique.

La séquence d'acquisition des différentes espèces bactériennes dans les mois qui suivent la naissance est cruciale pour la maturation du système immunitaire, avec la production de métabolites par certaines bactéries permettant l'éducation des cellules de l'immunité et la mise en place d'une tolérance immunitaire entre le microbiote et son hôte.

Cette séquence est différente entre un enfant né par césarienne ou par voie basse, mais badigeonner un nouveau né avec une compresse imprégnée du fluide vaginal maternel entraîne la restauration d'une séquence d'acquisition identique à celle des enfants nés par voie basse.

Les premières bactéries intestinales ont besoin d'oxygène pour se multiplier (bactéries aérobies: *entérocooccus*, *staphylococcus* ...); en consommant l'oxygène présent dans l'intestin, elles favorisent ensuite l'implantation de bactéries ne proliférant qu'en absence de ce gaz (bactéries anaérobies: *bactéroïdes*, *clodtridium*, *bifidobacterium*...)

plus le microbiote est diversifié, plus les fonctions qu'il peut assurer sont variées et complémentaires.

Le microbiote a un rôle dans la croissance, la physiologie, la nutrition, le métabolisme et l'immunité.

DIGESTION

Fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles

Facilite **assimilation des nutriments** grâce à un ensemble d'enzymes dont l'organisme n'est pas **pourvu** et apporte ainsi des activités enzymatiques non codées par le génome de l'hôte, modifiant son métabolisme, permettant d'extraire l'énergie de l'alimentation

Métabolisme des acides biliaires, avec absorption des acides gras: hydrolyse des lipides alimentaires non absorbés grâce aux lyases bactériennes et à la conjugaison des acides biliaires primaires, indispensables pour la bonne absorption des graisses

dégradation de certaines protéines et de certains acides aminés (tryptophane) permettant la récupération de l'azote

Assure **hydrolyse de amidon, cellulose, polysaccharides**

dégradation des hydrates de carbone non absorbés (amidon, pectine, glycoprotéine) aboutissant à la production d'acides organiques assimilables par l'hôte (acétate, propionate, butyrate) et de gaz (CO₂, H₂)

dégrade les sucres végétaux complexes (fibres) produisant de **petits lipides***, acides gras à courtes chaînes (propionate, butyrate), **stimulant la production de glucose par l'intestin**

Synthèse de vitamine: exemple de la vitamine K injectée au nouveau né pour éviter sd hémorragique; vitamine K, B12, B8

certaines bactéries anaérobies facultatives (ex: *E coli*, *E aerogenes*) sont capables de synthétiser in vitro un large éventail de vitamines (biotine, acide panthoténique, pyridoxine, vitamine K)

des bactéries anaérobies strictes (*C butyricum*, *Veillonella*) sont capables de synthétiser la vitamine B12, utile à l'hôte, mais aussi d'une grande utilité pour la croissance bactérienne

Régulation de plusieurs voies métaboliques

du calcium, du magnésium...

le métabolisme du fer est très important, que ce soit un déficit ou une surcharge, le déséquilibre engendre des troubles de santé pour l'individu. Quand l'organisme a besoin de fer son absorption est favorisée par les cellules intestinales, et quand les besoins baissent ces cellules diminuent leurs capacités d'absorption; ces mécanismes fins de régulation répondent en outre à une hormone, l'hepcidine (découverte par l'Inserm depuis peu d'années).

septembre 2015: Des chercheurs de Inra, Inserm/CNRS se sont intéressés au **rôle du microbiote dans l'absorption du fer, indépendamment des facteurs hormonaux:** ils ont comparé des animaux axéniques à des animaux avec microbiote contrôlé;

en absence de microbiote, les cellules intestinales présentent des stocks de fer très faibles et les systèmes de transport vers l'organisme sont très peu abondants;

dès que le microbiote s'installe dans l'intestin, les cellules intestinales acquièrent une très grande capacité de stockage du fer sous forme de ferrite, et favorisent le transport vers l'organisme (augmentation de la ferroportine)

des animaux élevés sans microbiote (=axéniques) ont des besoins énergétiques 20 à 30 fois supérieurs à ceux d'un animal normal (in Inserm)

AUTRES:

Production d'acides gras (*cf supra) impliqués dans le contrôle de la satiété en particulier production d'acide gras à chaîne courte diminuant la synthèse hépatique du cholestérol, et l'un d'eux, l'acide butyrique, est la principale source d'énergie de la muqueuse colique, qui le transforme en glucose

Il aurait un rôle dans l'expression de certains de nos gènes (in le journal du cnrs)

Le microbiote joue un rôle **homéostatique**:

- il participe au bon fonctionnement de notre **immunité** en constituant une barrière contre les agents pathogènes externes,.

- il régule le niveau **d'inflammation** pour que les réponses immunitaires soient adéquates.

Il permet la **maturation du système immunitaire du nouveau-né** au niveau du tube digestif, soumis dès la naissance à un flot d'Antigènes d'origine alimentaire ou microbienne.

Barrière contre les bactéries pathogènes: par exemple *Escherichia coli* lutte contre la colonisation du tube digestif par des bactéries pathogènes par **phénomène de compétition et par production de bactériocines**

le microbiote agit sur le **fonctionnement intestinal** (in Inserm): des animaux axéniques ont une motricité du tube digestif ralentie, la différenciation des cellules de épithélium intestinal est inachevée, et le réseau sanguin qui l'irrigue moins dense que chez animal normal. Renouvellement cellulaire et index mitotique sont réduits

Ce système vasculaire a un rôle déterminant dans le métabolisme nutritionnel et hormonal , et dans l'arrimage de cellules immunitaires dans la paroi intestinale.

Le système **immunitaire** de ces animaux axéniques est immature et incomplet par rapport à des animaux normaux: plaques de Peyer immatures et nombre réduit de lymphocytes; la rate et les ganglions, organes immunitaires importants pour l'immunité générale de l'organisme, présentent des anomalies structurelles et fonctionnelles.

Activités défavorables pour l'hôte :

- métabolisme glucidique : les activités de type β -glucuronidase libèrent à partir des β -glucuronides des aglycones à pouvoir **cancérogène**,
- métabolisme azoté : la dégradation par la microflore des nitrates et des amines secondaires aboutit à la production de nitrosamines **cancérogènes**,
- métabolisme des xénobiotiques* : possibilité d'**inactivation de médicaments** (inactivation de la digoxine par *Eubacterium lentum*) ou de **production de métabolites toxiques**. Ainsi les myrosinases d'origine bactériennes, capables d'hydrolyser les glucosinolates des crucifères (choux, choux de bruxelles, navets...) peuvent être responsables de diarrhées. De même, après consommation importante et prolongée de choux, les métabolites dérivés de la 5-vinyl-oxazolidine-2-thione (goitrine) sont responsables d'une diminution importante de la captation de l'iode par la thyroïde.

DIAPO 21

DYSBIOSES

On connaît depuis longtemps le pouvoir pathogène de bactéries de manière isolée, mais avec le métagénome, on sait maintenant qu'**un déséquilibre du milieu dans son ensemble peut favoriser certaines maladies.**

Dysbiose induite par:

mode alimentaire, antibiothérapie, hygiène excessive surtout dans la première année de la vie entrainerait une prédisposition à: *diabète, obésité, MICI, asthme, allergies - eczéma*
d'ailleurs à terme l'analyse du microbiote d'un individu pourrait s'inscrire dans une démarche diagnostique (en particulier pour l'obésité)

cependant faire attention: on ne sait pas si plus faible proportion de microorganismes dans certaines pathologies est une **cause ou une conséquence**, associée à la génétique et à l'environnement. D'autre part, certaines jouent un **double jeu: *Helicobacter pylori* trouvé dans ulcères, est un facteur de risque de cancer estomac, mais protégerait du cancer de l'oesophage chez les personnes âgées**

En cas d'antibiothérapie

perte de bactéries en quantité et en diversité: porte ouverte aux bactéries pathogènes et aux gastro-entérites;

A noter que l'arrêt des antibiotiques n'entraîne pas une résilience totale du microbiote, qui tend à revenir à son état antérieur aux antibiotiques, mais de façon imparfaite, surtout quand l'antibiothérapie est répétitive.

Le plus typique en est la Colite pseudo membraneuse à *Clostridium difficile*, infection récurrente induite par des antibiothérapies répétées. La **Transplantation fécale**: en est le traitement (efficacité démontrée en 2013 par une équipe néerlandaise, à tel point que interruption des tests lors de l'essai clinique), efficace et pérenne, avec un taux de réussite de 90%, fait en milieu hospitalier à partir de prélèvements de donneurs sains, on administre une suspension bactérienne par sonde nasogastrique ou par lavement. Une formulation en gélule à partir d'un donneur sain unique et contrôlé est à l'étude dans de nombreux laboratoires.

société américaine de Gastroentérologie et société européenne de microbiologie clinique et d'infectiologie: recommandation de la transplantation fécale en alternative de antibiothérapie dans les infections récidivantes

le risque de cette thérapeutique réside dans les risques d'infection et de réactions allergiques.

Alimentation

La diversité de notre alimentation reflète la diversité de notre microbiote

Impact important de la généralisation d'une alimentation industrielle sur la diversité bactérienne

En particulier les additifs alimentaires:

la lécithine et les émulsifiants altèrent la couche de mucus protectrice de l'intestin

les édulcorants (aspartame, saccharine): augmentent le risque de prédiabète

Les régimes réduits en fibres (fibres alimentaires= oligopolysaccharides) type fast-food modifie nt les ratios des populations bactériennes

mais on peut également avoir un impact positif sur le microbiote avec certaines modifications de l'alimentation:

Compléments alimentaires

Prébiotiques:

oligo-polysaccharides (= fibres non digestibles, fibres solubles)

digérés seulement par nos bactéries au niveau du colon par fermentation anaérobie

Probiotiques :

bactéries apportant un bénéfice à l'hôte

en majorité des bactéries lactiques (lactobacilles et bifidobactéries)

exemple: chez la souris infectée par Listeria monocytogène, l'utilisation de Lactobacillus paracasei et L casei diminue la dissémination de Listeria dans l'organisme , probablement en lien avec une compétition sur la nourriture

mais attention cela a aussi des effets négatifs: E coli utilisé comme traitement préventif alternatif des MICI a une activité anti-inflammatoire positive, mais en produisant la colibactine peut conduire au développement du cancer du colon, car est capable de casser l 'ADN des cellules intestinales et d'entraîner leur mort.

Symbiotiques:

Prébiotique+Probiotique: bactéries et nutriment favorisant la croissance des bactéries; exemple : yaourt, c'est lactose avec bactéries lactiques qui le fermentent (*Lactobacillus bulgares et Streptococcus thermophilus*)

Prévention des dysbioses:

une réflexion est mise en place de façon plus intense concernant les antibiothérapies et le rapport bénéfices/risques; en particulier en période néonatale. L'idéal serait d'arriver à cibler les « mauvaises » bactéries et à :

soit introduire certaines espèces, le problème étant que certaines sont ambivalentes avec un rôle parfois bénéfique, parfois nocif selon les pathologies.

soit augmenter certaines espèces avec des probiotiques
et/ou modifier l'alimentation en l'enrichissant en fibres par exemple (prébiotiques);

Prébiotiques février 2017

problème des prébiotiques : ils fermentent rapidement dans le colon proximal;

in vitro et chez l'animal l'arabinoxylans, glucide non digestible le plus abondant du blé, pourrait avoir un rôle protecteur en modulant le microbiote intestinal et la barrière intestinale.

En raison de sa structure la dégradation de l'arabinoxylans repose sur un large spectre d'enzymes microbiennes, sa fermentation au niveau du colon est plus graduelle et plus distale.

Etude de : perméabilité intestinale, gène de transcription et expression des protéines des jonctions serrées, composition du microbiote, réponse immune et marqueurs métaboliques chez des sujets en surpoids ou obèses.

Résultat: profil de fermentation de l'arabinoxylans plus intéressant, il augmente la transcription génétique de plusieurs protéines membranaires, bien qu'aucun changement sur la perméabilité intestinale n'ait été démontré; il pourrait également réduire l'inflammation.

Seulement les modifications enregistrées, si elles sont réelles, sont réversibles à l'arrêt du régime alimentaire.

DIAPO 22

Pistes thérapeutiques d'un nouveau genre

AFRIBIOTA

Inserm 2015: microbiote intestinal nécessaire à une croissance postnatale optimale, et contribue à la détermination de la taille des individus adultes, notamment en cas de sous-alimentation; l'élément clef de cette relation est l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1), dont l'activité et la production sont en partie contrôlées par le microbiote.

Certaines souches de bactéries intestinales appartenant à l'espèce *Lactobacillus plantarum*, peuvent favoriser la croissance post-natale des animaux.

une **sous-nutrition aiguë de quelques jours chez la souris entraîne une perte de poids importante attribuée entre autres à une perturbation du microbiote intestinal** (documenté par d'autres études); Lors d'une **sous-nutrition chronique un retard de croissance** se manifeste. Ses mécanismes, complexes, mettent en jeu un **état de résistance à l'action d l'hormone de croissance** sécrétée par l'hypophyse, **stimulant la production de facteurs de croissance comme l'IGF-1 par de nombreux tissus**.

Etude comparant des **souris avec un microbiote normal et des souris axéniques: que ce soit en régime normal ou en sous-nutrition, les souris axéniques prennent moins de poids et restent plus petites que les souris standards**.

Chez les souris axéniques:

- de nombreux paramètres de la croissance osseuse (comme longueur et épaisseur des os) sont réduits sans que la densité minérale osseuse (quantité de calcium dans les os) soit affectée.

- taux et activité de l'IGF-1 est plus bas que les autres souris;
en interférant avec l'activité de l'IGF-1 chez les souris normales, ou en injectant de l'IGF-1 à des souris axéniques, on montre l'importance du microbiote intestinal dans la croissance puisqu'il influence la production et l'activité de ce facteur de croissance

- les souris mono-colonisées avec une souche particulière de *Lactobacillus plantarum** (LpWJL) élevées en condition de nutrition standard ou en sous nutrition chronique, produisent plus d'IGF-1, prennent plus de poids et grandissent mieux que des souris axéniques ou monocolonisées par autre microorganisme

*démontré précédemment comme facteur de croissance chez la drosophile

La sous-nutrition chronique affecte 150 millions d'enfants de moins de 5 ans dans les pays à faibles revenus

AFRIBIOTA est née de constatation qu'un enfant sur quatre de moins de 5 ans dans le monde souffre de malnutrition. Avec une mortalité de plus de 3 millions d'enfants de moins de 5 ans chaque année.

La malnutrition est également responsable d'importantes anomalies de développement physique et mental. Donc performances cognitives amoindries et graves difficultés d'apprentissage alimentant le cercle vicieux de la pauvreté, en pesant lourdement sur les possibilités de développement socio-économique des générations futures.

Dans les pays à ressources limitées, **manque de nourriture ou mauvaises pratiques alimentaires s'additionnent à des conditions sanitaires et d'hygiène dégradées, exposant les enfants à des agents infectieux de façon continue.**

Ceux-ci affaiblissent le système immunitaire de façon permanente et provoquent une inflammation chronique de l'intestin: **l'entéropathie environnementale pédiatrique (=PEE)**, on estime que **75% des enfants des pays en voie de développement** en souffrent à des degrés divers. Ce syndrome perturbant le fonctionnement de l'intestin est actuellement reconnu comme une des causes majeures de la malnutrition, il est également associé à une mauvaise efficacité des vaccins.

AfriBiota est un projet développé en partenariat avec les instituts Pasteur de Madagascar et de Bangui, dans 2 pays où la proportion d'enfants malnutrition est particulièrement élevée.

Ce projet pluridisciplinaire a pour objectif d'identifier des marqueurs pour diagnostiquer la PEE, et mieux comprendre les mécanismes biologiques qui en sont à l'origine. Ces résultats serviront à développer des stratégies de prévention et de traitement afin d'améliorer le statut nutritionnel, le développement et l'immunité des enfants malnourris.

La PEE se caractérise par une modification de la structure de l'intestin grêle, en particulier un raccourcissement des replis (villosité) de la muqueuse intestinale et une augmentation de la perméabilité. La barrière intestinale ainsi altérée laisse passer des agents microbiens qui provoquent une activation chronique du système immunitaire des enfants, très délétère pour leur santé. Le diagnostic de la PEE se fait actuellement au moyen d'un test de perméabilité intestinal qui mesure l'absorption de différents sucres. Il requiert des ressources et des connaissances techniques qui font souvent défaut dans les pays à faibles revenus. Il est donc essentiel d'identifier de nouveaux biomarqueurs plus simples à mesurer, et à partir desquels des tests de diagnostic mieux adaptés à une utilisation sur le terrain pourront être développés.

DIAPO 23

MICI: maladies inflammatoires chroniques intestinales, atteintes intestinales inflammatoires sévères sans cause clairement identifiée comprenant deux maladies la **maladie de Crohn**, et la **Rectocolite Hémorragique: 5 nouveaux cas par an pour 100000 habitants.**

Plus la flore intestinale est diversifiée, plus notre organisme est tolérant et en meilleure santé. On observe **dans les MICI une baisse de la diversité du microbiote**, qui est également **corrélée à un risque plus élevé d'évolution de la maladie.**

L'INFLAMMATION est corrélée étroitement à l'immunité. Un niveau d'inflammation physiologique est indispensable, contrôlant le microbiote, mais aussi des réactions inflammatoires importantes déclenchées en présence d'espèces pathogènes. Ce dernier mécanisme repose notamment sur la présence de **composants bactériens inflammatoires**, comme les LPS (=lipopolysaccharides) présents à la surface de certaines bactéries Gram-. Ces antigènes provoquent une réaction des cellules immunes de l'intestin, qui produisent alors des médiateurs pro inflammatoires (**cytokines**), qui eux déclenchent une inflammation locale et **augmentent la perméabilité de la paroi intestinale: les LPS peuvent alors traverser** cette dernière, passer dans la circulation sanguine et provoquer un phénomène inflammatoire dans d'autres tissus cibles.

Les lymphocytes T CD4+ se divisent en plusieurs sous-populations, en fonction des cytokines produites:

- en présence de microbes pathogènes intracellulaires (ex: *Leishmania major* au niveau cutané, ou *Toxoplasma gondii*) sécrétion majoritaire d'interféron gamma, cytokine proinflammatoire stimulant l'activité antimicrobienne des macrophages,
- mais si microbes extracellulaires, induction de production d'Interleukine 17, permettant le recrutement et l'activation des neutrophiles; après élimination du pathogène,

Seule une petite population des sous espèces de CD4 spécialisés demeure après l'infection.

La nécessité d'un maintien d'une tolérance et d'un équilibre microbiote-flore commensale/ est indispensable pour éviter les lésions inflammatoires intestinales (MICI!)

cf figure

La rupture de la barrière intestinale entraîne une perte de tolérance vis-à-vis du microbiote intestinal.

A. En conditions d'homéostasie, certains lymphocytes T CD4+ présents dans les organes lymphoïdes, tels que la rate ou les ganglions lymphatiques, sont spécifiques des antigènes commensaux. Cependant, la plupart du temps, ces cellules T ignorent la présence des bactéries commensales et demeurent donc dans un état naïf.

B. À la suite de l'infection par un pathogène gastro-intestinal, l'intégrité de la muqueuse intestinale peut être compromise, permettant la **translocation des bactéries commensales vers d'autres organes. Ceci a pour conséquence l'activation et la prolifération des lymphocytes T spécifiques du pathogène** (non représentés sur cette figure), **mais aussi** celles des cellules T spécifiques **des bactéries commensales**. Ces cellules migrent alors depuis les organes lymphoïdes vers la muqueuse intestinale.

C. Après l'élimination de l'agent infectieux et le rétablissement de la barrière intestinale, une population de lymphocytes T spécifiques des antigènes commensaux persiste au niveau de la muqueuse intestinale en tant que cellules T mémoires.

étude de 2015: Inserm, une souche particulière d'*Escherichia coli*, nommée AIEC (Adherent Invasive Escherichia coli), produit une protéine capable de dégrader le mucus intestinal pour le traverser plus facilement, pouvant alors infecter le colon ou l'iléon (dernier segment du grêle) en générant une forte inflammation intestinale. de la même façon que d'autres bactéries comme les *Shigelles* ou le *Vibrio cholerae*, qui sécrètent des mucinases, enzymes dégradant les molécules constituant le mucus (les mucines). Les chercheurs ont donc étudié les génomes de ces dernières et fait des comparaisons avec E coli AIEC (avec quête d'analogie de séquences); lorsque ce gène, baptisé Vat-AIEC, est supprimé du génome des AIEC, ces bactéries perdent alors leur capacité à dégrader le mucus. Ce gène a par ailleurs été retrouvé chez la moitié des E coli responsables d'infections urinaires. cible thérapeutique potentielle: inhibiteur de cette mucinase?

CROHN ET RCH sont liées à une activation inappropriée du système immunitaire dans l'intestin. **Leur survenue est liée à des facteurs génétiques et environnementaux, mais l'amélioration des symptômes chez des patients sous antibiotiques, ou encore la disparition de lésions inflammatoires intestinales chez des personnes dont la paroi intestinale n'est plus en contact avec les fécès (dérivation fécale) ont permis de suspecter le rôle du microbiote.**

On observe un déséquilibre du microbiote en espèces bactériennes pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, tout comme la prédominance de certaines familles de bactéries (*Entérobactéries*, *Fusobactéries*) et/ou la raréfaction d'autres espèces (*Clostridia*, *Faecalibacterium*);

On ne sait pas encore si cette dysbiose est innée, ou consécutive à la maladie. Une hypothèse est que cette dysbiose apparait sous l'effet de facteurs génétiques et environnementaux, et joue un rôle dans l'initiation, le maintien ou la sévérité de l'inflammation, avec un véritable cercle vicieux.

étude de 2015: utilisation de **souris hébergeant seulement 2 types de bactéries dans le tractus digestif**; suite à un traitement provoquant une inflammation la présence de ***Faecalibacterium prausnitzii* est, à elle seule, protectrice du développement d'une inflammation intestinale**; sa présence est **associée à de nombreuses molécules anti-inflammatoires dans l'intestin et dans le sang** des animaux; par exemple l'acide salicylique, précurseur de molécules utilisées dans le traitement des patients atteints de MICI, est retrouvé dans l'intestin de souris portant *Faecalibacterium prausnitzii*

L'étude des gènes de susceptibilité (2010) suggère un défaut de la détection des composants bactériens et de la régulation de la réponse immunitaire.

Dans la Maladie de Crohn, mutation du gène du récepteur NOD2 (*cf infra page 33*), avec un cofacteur aggravant qui est le tabac, contrairement à la RCH où le tabac a un effet bénéfique. Ce gène code pour un récepteur de l'immunité innée chargé de détecter un composant de la paroi bactérienne. Muté, il ne peut jouer ce rôle et favoriser le maintien de la barrière intestinale.

Autres mutations rapportées dans les MICI:

gène ATG16L1: impliqué dans l'autophagie des cellules immunitaires en présence de bactéries

gène MUC2: impliqué dans la synthèse du mucus intestinal

le rôle du microbiote intestinal a été bien établi en particulier dans la maladie de Crohn:

***E coli AIEC* en plus grand nombre dans le Crohn**, passent le mucus, parviennent aux cellules intestinales déclenchant une réaction immunitaire ainsi qu'une inflammation exacerbée contribuant aux symptômes de la maladie

Faecalibacterium prausnitzii, bactérie associée à une fonction antinflammatoire, est **diminuée chez les patients atteint d'un Crohn, et anormalement basse chez ceux qui récidivent après chirurgie**; cette bactérie induit le développement d'une population lymphocytes T régulateurs (baptisés TregDP8a, et découverts en 2014 seulement) ces derniers sont diminués dans les MICI à la fois dans la muqueuse colique et dans le sang, ces LT ont un rôle majeur pour préserver le gros intestin d'une inflammation

des essais cliniques sont en cours:

transplantation fécale, dont le rôle est clairement bénéfique, voire curatif?

développement en cours de traitement par *Faecalibacterium prausnitzii*,

des essais cliniques avec probiotiques et prébiotiques n'ont pas été concluants, mais de nouvelles études sont attendues avec une sélection plus rationnelles des microorganismes ou composés à mettre en oeuvre;

tentatives de créer des probiotiques génétiquement modifiés, permettant d'implanter un microorganisme d'intérêt tout en le dotant de propriétés supplémentaires, comme la sécrétion de médiateurs immunomodulateurs.

février 2016: étude sur la **part fongique du microbiote et les MICI**

dans les MICI observation d'un ratio plus important Basidiomycota/Ascomycota, proportion plus forte de *Candida albicans*, diminution de *Saccharomyces cerevisiae* dans RCH pas dans Crohn, par rapport à sujets en bonne santé. **Perturbation du réseau de connections entre bactéries et champignons.**

Crohn: diversité champignons augmentée relativement à celle des bactéries, mais pas dans RCH.

**"Une importante avancée dans notre compréhension du rôle de cette levure dans la maladie de Crohn » ,
Février Mars 2017**

Les auteurs ont déterminé que cette souche de levure, appelée *Saccharomyces cerevisiae* ou levure du boulanger, "aggravait l'inflammation intestinale chez ces souris" de laboratoire chez lesquelles les chercheurs ont induit l'équivalent de la maladie de Crohn. Ils ont également constaté que ces rongeurs avaient des taux d'acide urique plus élevés dans leurs intestins. Ces scientifiques ont traité ces animaux avec de l'allopurinol, un traitement pour réduire l'acide urique utilisé depuis cinquante ans contre la goutte, réduisant très nettement l'inflammation.

Pour déterminer si cette même souche de levure provoquait les mêmes effets chez les humains, ces scientifiques ont testé du sérum sanguin provenant de 168 volontaires en bonne santé et observé une corrélation entre des taux d'acide urique élevé et la concentration d'anticorps à cette levure. Depuis des décennies, les médecins utilisent la présence d'anticorps aux différentes levures dont la *Saccharomyces cerevisiae* pour différencier entre la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, deux variantes du syndrome inflammatoire de l'intestin. Mais le rôle joué par *Saccharomyces cerevisiae* dans ce syndrome n'avait jamais été bien éclairci.

"Cette découverte représente une importante avancée dans notre compréhension du rôle de cette levure dans la maladie de Crohn et notre santé", estime June Round, professeur adjointe de pathologie à la faculté de médecine de l'université d'Utah (États-Unis) et principal auteur de cette étude. "Nos travaux suggèrent que si l'on peut bloquer le mécanisme qui produit de l'acide urique, peut-être avec de l'allopurinol, les personnes souffrant de la maladie de Crohn ayant une forte concentration d'anticorps contre *Saccharomyces cerevisiae* pourraient disposer d'un nouveau traitement pour réduire l'inflammation et permettre une guérison de l'intestin", explique June Round. Mais des essais cliniques seront nécessaires pour déterminer si cette levure exacerbe les symptômes de la maladie de Crohn (diarrhées, douleurs, fatigue, perte de poids...) aussi chez les humains, souligne-t-elle.

syndromes digestifs

la maladie coeliaque: réaction immunitaire avec inflammation de la paroi intestinale et douleurs associées (anticorps antigliadine: absorption de gluten impossible, entraînant une réaction autoimmune et des troubles de la croissance staturo-pondérale chez l'enfant)

syndrome de l'intestin irritable: 10 à 20% de la population adulte occidentale; pas d'inflammation intestinale franche, mais une **dysbiose intestinale présente; on a observé une dysbiose, avec absence de certaines espèces, alors que d'autres productrices de sulfure sont plus nombreuses, or les sulfures sont potentiellement toxiques et capables d'activer les récepteurs à la douleur**

Les FODMAPs (fructo-oligosaccharides) ont un rôle dans l'aggravation des symptômes; ils sont utilisés comme sucres non cariogènes (polyols), mais sont à consommer avec modération, voire à éradiquer; à modérer également certains aliments ou le fructose est plus présents que le glucose (cerise, pastèque, abricots, asperges, oignons, choux)

un régime pauvre en gluten peut être bénéfique

de même que la prise de Probiotiques, surtout lactobacilles associés à des bifidobactéries

pour chaque patient atteint de ce syndrome la liste des aliments à éviter et des probiotiques à favoriser est différente et nécessite un suivi diététique très rapproché

janvier 2016: Inserm: ***Faecalibacterium prausnitzii* et douleurs**

Faecalibacterium prausnitzii diminue dès l'apparition d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Les **douleurs abdominales chroniques** sont un symptôme fréquent dans le **Syndrome de l'Intestin Irritable** et les **MICI**.

Modèles animaux de stress, développant une hypersensibilité viscérale d'origine colique: **une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii* est liée à l'apparition d'une hypersensibilité viscérale; en administrant *Faecalibacterium prausnitzii* à ces animaux, ils retrouvaient une sensibilité colique normale.**

Donc : utiliser des probiotiques contenant *Faecalibacterium prausnitzii* pourrait diminuer les douleurs des MICI et SII (= syndrome de l'intestin irritable)??

DIAPO 24

Obésité et Diabète..... et Inflammation!...

multifactorielle: génétique, nutritionnelle et environnementale

mais ces **maladies métaboliques** sont caractérisées par une **inflammation chronique, dans laquelle le microbiote est impliqué.**

Une **augmentation des graisses** dans l'alimentation habituelle **augmente la proportion des BG-**, donc **une augmentation de la présence de LPS inflammatoires** au niveau local, puis après passage des LPS dans la circulation sanguine, dans le foie, les tissus adipeux, musculaires...

Une **inflammation à bas bruit s'installe alors dans ces tissus de façon chronique, favorisant l'insulinorésistance préalable au diabète et à l'obésité.**

Hormis les **LPS**, l'**augmentation de la perméabilité épithéliale** pourrait laisser passer des **bactéries entières: leur implantation durable au niveau des tissus adipeux, musculaires et hépatiques, favoriserait le maintien *in situ* de l'inflammation.*** mal cardiovasculaire

une modification de l'alimentation peut avoir un effet très rapide sur la composition du microbiote, que ce soit absence de nourriture, apport de protéines ou de fibres solubles, pouvant induire une dépense d'énergie plus importante, un stockage de graisses diminué avec une sensation de satiété, effets bénéfiques sur obésité ou diabète

associé aux effets satiétogènes de l'Axe intestin-Cerveau, et du glucose produit par intestin suite à libération de petits lipides lors digestion des fibres et sucres complexes par les bactéries: effets anti-obésité et anti-diabète

DIAPO 25

Diabète

Des bactéries pour contrecarrer le **diabète de type 1**, INSERM, Immunity aout 2015
équipe suédois/chinoise/inserm, CNRS, Paris Descartes

les peptides antimicrobiens, protéines naturelles, détruisent les bactéries pathogènes en rompant leur membrane cellulaire; ils sont produits par des cellules immunitaires, mais aussi par des cellules dont les fonctions ne sont pas liées à l'immunité.

Etude de **peptides antimicrobiens particuliers: les cathélicidines, qui en plus de leurs fonctions protectrices, ont montré dans plusieurs maladies auto-immunes des capacités de régulation du système immunitaire**.

Le diabète de type 1 est dû à l'attaque des cellules bêta du pancréas productrices d'insuline, par certaines cellules du système immunitaire.

Chez les souris saines les cellules bêta du pancréas produisent des cathélicidines, et cette production est diminuée par contre chez des souris diabétiques.

L'injection de cathélicidines aux souris dont la production est défectueuse prévient la mise en place de l'inflammation au niveau du pancréas, et réprime ainsi le développement du diabète auto-immun chez la souris.

Vous ne voyez pas le rapport avec le Microbiote?...

.... Et là il faut savoir que la **production de cathélicidines est stimulée par les acides gras à chaîne courte produits par le microbiote intestinal** (rappelez vous: fermentation des fibres, dégradation des sucres végétaux complexes avec formation de ces acides gras, en particulier propionate et butyrate); les chercheurs s'interrogent donc sur l'implication des acides gras à chaîne courte dans la diminution de la production de cathélicidines, d'autant que les souris diabétiques présentent un taux d'acides gras à chaîne courte inférieur à celui des souris saines.

Une **Transplantation fécale de souris saines aux souris diabétiques réussit à rétablir un taux normal de cathélicidines chez ces souris, et réduit en parallèle l'incidence du diabète !!!**

diabète et insulino-résistance

2014: rongeurs soumis à un régime **enrichi en fibres fermentescibles***, ou en propionate ou en butyrate: on observe alors une forte induction de l'expression des gènes et des enzymes de la synthèse du glucose dans l'intestin; l'intestin de ces animaux augmente sa production de glucose en utilisant le propionate/butyrate comme précurseur; (*cf supra petits acides gras à chaîne courte issus de la digestion des fibres)

alimentés avec un régime riche en graisses et en sucres, mais supplémenté en fibres, ces animaux ont moins grossi que les animaux témoins, et ont été protégés du développement du diabète par une sensibilité très augmentée à l'insuline

La même expérience avec des souris manipulées génétiquement, dont l'intestin ne produit pas de glucose: pas d'effet protecteur contre obésité et diabète; c'est donc bien la production de glucose par l'intestin, qui est à l'origine des effets positifs des fibres fermentescibles.

On note par ailleurs

- le rôle du **microbiote intestinal qui en fermentant les fibres alimentaires, fournit à l'intestin les précurseurs pour produire du glucose**
- l'importance de l'intestin dans la régulation du glucose de l'organisme

Alimentation grasse, diabéto-gène mais pas obésito-gène, pendant 3 mois sur des souris mâles ayant même âge et même fond génétique

La plupart sont devenues **diabétiques en restant maigres, mais quelques unes, tout en restant maigres, sont restées non diabétiques**;

les chercheurs ont alors comparé le microbiote des souris maigres diabétiques et des maigres non diabétiques. Le microbiote des **souris maigres diabétiques** est composé **majoritairement de bactéries de type *Bacteroidetes***, alors que celui des **souris maigres non diabétiques** est composé **majoritairement de bactéries de type *Firmicutes***.

est-ce cause ou conséquence?: l'ajout de fibres alimentaires (glucooligosaccharides) à un régime initial à haute teneur en graisses: les souris ayant ce régime ont un métabolisme proche de celui des maigres non diabétiques, mais leur microbiote est devenu très différent des deux autres phénotypes

NOD2 mars 2015 INSERM (et unie Hamilton, Ontario)

bactéries intestinales prodiabétiques et résistance à l'insuline dans plusieurs tissus de l'organisme défaut de fonctionnement d'un récepteur aux antigènes bactériens, à la surface des cellules de l'intestin

Il existe des bactéries prodiabétiques chez tous les individus; chez certaines personnes, souvent corrélé avec un régime riche en graisses, un déséquilibre se crée en faveur de ces souches, qui deviennent majoritaires et entraînent un diabète.

étude: Transplantation microbiote d'une souris diabétique sur souris normale, déclenchement diabète.

Les chercheurs ont montré que **chez la souris, les bactéries prodiabétiques sont reconnues par le récepteur NOD2** présent à la surface des cellules épithéliales qui tapissent l'intestin: des molécules de la paroi bactérienne se fixent à NOD2 et cette fixation déclenche le recrutement de phagocytes, capables de capturer la bactérie et de la détruire.

Mais **lorsque NOD2 dysfonctionne, les phagocytes deviennent incapables de digérer entièrement la bactérie. Cette dernière est alors comme encapsulée, et, véhiculée par la cellule immunitaire, elle peut migrer à travers la paroi de l'intestin vers d'autres tissus: foie, muscles, ou tissu adipeux.**

Cette translocation bactérienne propage une inflammation à tous ces tissus cibles, avec la production de cytokines associée à une baisse de sensibilité des cellules à l'insuline.

Ce récepteur apparaît comme une clé qui ouvre ou ferme la porte aux bactéries prodiabétiques.

Ce récepteur NOD2 est également impliqué dans l'apparition de la maladie de Crohn (développement en cours d'anticorps neutralisants pour cette indication). On pourrait peut être, en passant par ce récepteur, bloquer l'apparition du diabète et réduire aussi les phénomènes inflammatoires chez les personnes obèses.

DIAPO 26

REGIME RICHE EN GRAISSE

septembre 2016

souris: certaines nourries avec un régime composé de **70% de lipides; 1 mois seulement après le début de ce régime riche en graisse apparaissent des changements dans la composition du microbiote**; certaines espèces prolifèrent, tandis que d'autres diminuent, l'espèce *Candidatus*

arthromitus ayant même complètement disparue; par ailleurs **la localisation** des bactéries avait changé, avec une **concentration massive entre les villosités** de l'épithélium intestinale.

D'ordinaire les microbes ne passent pas la barrière puisque l'épithélium libère des peptides antimicrobiens et est tapissé d'un mucus protecteur. Suite à **l'ingestion massive de lipides la production de peptides antimicrobiens chute et la couche de mucus s'affine**.

Ainsi suite seulement à ce régime riche en graisse, le microbiote se réorganise et l'intestin subit des modifications;

des mesures complémentaires ont mis en évidence une **augmentation de la perméabilité de l'intestin grêle et une diminution de l'activité de PPAR-γ***, molécule jouant un rôle important dans le métabolisme des acides gras, mais aussi dans l'inflammation et le développement embryonnaire. Cette chute semble directement liée à celle des peptides antimicrobiens.

A noter que **si les souris retrouvent un régime équilibré, tout rentre dans l'ordre au bout d'un mois**.

*PPAR-γ: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes appartiennent à la grande famille des récepteurs nucléaires d'hormones. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription dont l'activité est modulée par l'interaction avec un ligand spécifique. Ils ont une grande importance dans divers métabolismes, notamment l'homéostasie lipidique et glucidique ou encore dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaires.

alpha: tissus avec potentiel catabolique important pour les acides gras, surtout le foie

beta: plutôt ubiquitaire

gamma: surtout exprimé dans le tissu adipeux

syndrome métabolique: 2013

Transplantation de microbiote intestinal chez des souris axéniques; un groupe avec le microbiote de **souris présentant une insolinorésistance et NASH***, un autre groupe avec le microbiote de **souris saines**. **NASH: stéatose hépatique non alcoolique, liée à accumulation de lipides dans le tissu hépatique*

Nourries 16 semaines avec un régime hyperlipidique, tous les animaux sont devenus obèses, mais les premiers ont développé également une hyperglycémie avec hyperinsulinémie; la NASH est plus importante dans le premier groupe; les **espèces bactériennes sont différentes**

Le syndrome métabolique décrit un état qui est considéré comme préfigurant plusieurs maladies graves : diabète de type 2, troubles cardiovasculaires, accident vasculaire cérébral (AVC).

L'insulino-résistance est caractéristique de l'obésité. Pendant la période d'insulino-résistance, le pancréas des personnes obèses sécrète toujours de l'insuline mais celle-ci n'agit plus sur ces récepteurs : c'est le phénomène d'insensibilisation. Malgré l'insuline, le glucose ne pénètre donc plus autant dans les cellules et s'accumule dans la circulation sanguine ; d'où l'augmentation de la glycémie (hyper-glycémie). Cette augmentation stimule une hypersécrétion de l'insuline du pancréas (hyper-insulinémie).

DIAPO 27

Pauvre ou riche en bactéries: pas tous égaux face aux maladies liées à l'obésité

dès 2004 de J Gordon et al, université de Washington: souris dépourvues de microbiote intestinal, maigres: **transplantation de flore de souris obèses, les souris maigres deviennent obèses**;

de même plusieurs études ont montré que si on transfère la **flore d'un animal normal sur un animal obèse, il maigrit**, mais l'effet de ce transfert de flore est **temporaire, et s'estompe si sa nourriture est trop riche**

Microbiote de jumeaux de corpulence différente: on transfère leur microbiote chez des **souris, celles qui ont reçu le microbiote du jumeau obèse prennent significativement plus de masse grasse**, que celles ayant reçu le microbiote du jumeau non obèse.

déc 2013

Les personnes obèses ont un microbiote différent du reste de la population.

Diminution de la proportion de Bactéroidetes en faveur des Firmicutes.

Perte de diversité bactérienne dans le microbiote intestinal des obèses. Dans la population générale: environ **1 individu sur 4 est pauvre en gènes (du microbiote), et 80% des déficitaires sont obèses**

Plus la diversité des gènes bactériens est faible, plus le pronostic de réversibilité de cette obésité est mauvais. Parmi la population obèse, ces personnes pauvres en gènes **prennent plus de poids** avec le temps, et développent **plus souvent des complications** comme le diabète ou les maladies cardio-vasculaires, mais aussi problèmes lipidiques, hépatiques, et peut-être certains cancers.

Après chirurgie bariatrique, la perte de poids la plus grande sur le long terme est associée à une réaugmentation de la diversité des gènes bactériens. Ceci a été aussi prouvée par une étude menée à la Pitié Salpêtrière (janvier 2016) avec une alimentation adaptée, comprenant réduction calorique+ enrichissement en protéines, fibres et glucides, cette alimentation entraînant une augmentation de 30% environ de la richesse bactérienne (associée également à des améliorations métaboliques et inflammatoires);

L'une des hypothèses serait que la présence de certains groupes entraîne une modifications des fonctions bactériennes influant sur le stockage des graisses.

8 espèces bactériennes spécifiques sont en plus faible quantité, voire manquantes, chez les « personnes déficitaires ».

6 espèces suffisent à distinguer les « pauvres » des « riches », avec une précision de 95%.

Régime riche en protéines et fibres et pauvre en calories: après 6 semaines augmentation de la richesse des communautés bactériennes, corrélée à la réduction de poids, du tissu graisseux, une amélioration de paramètres métaboliques (triglycérides, cholestérol) et inflammatoires.

Cependant l'inflammation chronique n'a pas pu être corrigée par ce régime chez les « pauvres » aussi efficacement que chez les « riches ».

Microbiote, Obésité, Diabète... Quid des dernières actualités sur un lien potentiel ?

12 janv. 2017

Univadis Résumés Cliniques

RÉSUMÉ PAR Nathalie Barrès

L'ensemble du microbiote humain constitue 250 à 800 fois plus de gènes (microbiome) que les cellules humaines ! De nombreux gènes du microbiome humain génèrent des protéines, incluant des hormones, des neurotransmetteurs et des molécules de l'inflammation qui peuvent rejoindre la circulation sanguine et affecter la santé. À la lumière de ces informations, certains experts se sont demandés si les gènes du microbiome ne pouvaient pas jouer un rôle plus important pour la santé que les gènes humains... De récentes études suggèrent que le microbiome pourrait affecter la

probabilité de survenue de maladies majeures incluant l'obésité et le diabète. Anthony L. Komaroff médecin à la *Harvard Medical School* de Boston revient sur le sujet dans un article publié par la revue JAMA.

Comment le microbiote peut-il avoir un impact sur l'obésité ?

- Le microbiote peut influencer le niveau des calories absorbées par le corps. Or, le poids est plus affecté par les calories absorbées par le corps que par les calories ingérées par l'alimentation, tout ce qui est ingéré n'étant pas absorbé...
- Si nous sommes capables de convertir l'amidon en sucres simples assimilables, nous ne sommes pas capables de digérer de nombreux polysaccharides présents dans l'alimentation sans l'aide d'enzymes microbiennes qui les transforment en monosaccharides et acides gras à chaînes courtes, source d'énergie facilement assimilable.
- Environ 90% du microbiote intestinal est constitué de 2 phyla : *Bacteroidetes* et *Firmicutes*. Les *Firmicutes* génèrent plus d'énergie pour l'homme que les *Bacteroidetes*. Des études¹ ont montré que les individus humains obèses avaient une proportion relativement plus importante de *Firmicutes* que les rongeurs placés sous un régime riche en matière grasse. La transplantation de microbiote de souris obèses chez des souris axéniques minces a induit une obésité chez ces dernières deux semaines après la transplantation. Alors que la transplantation de microbiote de souris minces chez des souris axéniques minces n'a pas induit de modification de poids.
- Dans une autre étude², des chercheurs ont étudié des paires de jumeaux (monozygotes pour la plupart), dans lesquelles l'un était obèse, l'autre non. Les fèces de chaque individu ont ensuite servi de nourriture à des souris axéniques qui présentaient un poids normal. Les souris ayant reçu les fèces d'individus obèses le sont devenues alors que les autres sont restées minces. Les fèces des souris obèses ont ensuite servi de nourriture aux souris minces et vis-versa. Les premières sont peu à peu redevenues minces et leur flore intestinale ressemblait à celle des souris initialement minces. Cette expérience suggère que la flore des souris minces est peut-être capable de dominer la flore des souris obèses...
- Ainsi, si la composition du microbiote peut influencer l'obésité, d'autres études² montrent que cette dernière pourrait influencer la composition du microbiote intestinal. En effet, lorsque des personnes obèses perdent du poids, la proportion de *Bacteroidetes* augmente par rapport aux *Firmicutes*. Inversement, lorsqu'elles regagnent du poids, la proportion de *Firmicutes* augmente. Ces expériences suggèrent que le microbiome pourrait être un reflet de l'obésité ou de la minceur, ainsi qu'une cause de ce statut.
- De plus, une inflammation de bas grade causée par le microbiote intestinal pourrait augmenter le risque d'obésité et de diabète de type 2.

Comment le microbiote influencerait-il le diabète de type 2 ?

- Une proportion plus importante en *Firmicutes* qu'en *Bacteroidetes* peut avoir un impact sur le métabolisme des glucides et sur la production d'acides gras à chaînes courtes.
- Une étude a montré que l'augmentation des taux sanguins d'acétate provoquait une résistance à l'insuline et augmentait les taux de ghréline dans l'estomac (hormones stimulant l'appétit)³. Et des niveaux bas en butyrate dans l'intestin favorisaient l'inflammation de bas grade évoquant une insulino-résistance⁴.
- L'inflammation intestinale a un autre effet... en effet, elle affaiblirait les jonctions serrées des cellules épithéliales de la muqueuse intestinale, facilitant ainsi le passage d'endotoxines bactériennes dans le sang et la stimulation de l'immunité innée conduisant à la résistance à l'insuline et à la prise de poids.⁵
- Les sujets atteints de diabète de type 2 auraient pour la plupart une proportion plus réduite d'espèces bactériennes productrices de butyrate, ce qui favorisait l'inflammation de bas grade dans les intestins⁶. D'autres études ont montré que le microbiote intestinal pourrait également jouer un rôle dans le diabète de type 1⁷.
- Bien qu'il soit peu probable qu'une seule espèce joue un rôle dominant dans le risque de diabète de type 2, plusieurs études ont montré qu'une proportion accrue d'*Akkermansia muciniphila* réduisait l'inflammation des tissus adipeux et améliorait la signalisation de l'insuline.
- Enfin, chez des hommes présentant un syndrome métabolique et naïfs de tout traitement, après élimination de la flore intestinale par lavage intestinal à base de polyéthylène glycol, l'administration d'infusions intestinales provenant de donneurs minces induisait une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Cet effet diminuait cependant avec le temps et présentait de fortes variabilités individuelles.

À retenir

Il est plausible que le microbiote intestinal puisse affecter le risque d'obésité et de diabète de type 2, ainsi que d'autres maladies comme l'athérosclérose. Les manipulations du microbiote pourraient réduire ce risque. Cependant, des défis de taille restent à résoudre : les gènes humains influencent la composition du microbiote intestinal tandis que les gènes microbiens influencent l'expression des gènes humains. Par ailleurs, le métabolisme de certaines espèces modifie le métabolisme d'autres espèces, et les régimes alimentaires influencent le microbiote et éventuellement l'expression des gènes humains. Au cours de la dernière décennie, les scientifiques ont découvert que le microbiote pourrait être le facteur de risque modifiable le plus important pour l'obésité et le diabète de type 2.

StéatoHépatite Non Alcolique

NASH:

liée au stockage des lipides dans le foie, elle affecte 80% des personnes obèses, évoluant jusqu'à la cirrhose pour 20 à 30% d'entre elles.

tous les patients obèses ou présentant un syndrome métabolique ne développent pas de NASH.

Le risque est clairement dépendant du microbiote intestinal, de sa diversité et de sa nature.

Les chercheurs de l'INRA ont réussi à mettre au point un **test diagnostic de cirrhose du foie**, non invasif, sur les selles du patient, **fiable à plus de 90%**. Il consiste à étudier l'**abondance relative de 7 espèces bactériennes normalement fréquentes dans la bouche, mais rares dans l'intestin chez les personnes saines**.

Hypothèse: la bile des personnes malades ne serait plus à même d'empêcher le passage des bactéries de la bouche vers l'intestin.

Ces 7 espèces seraient également plus fréquentes dans le Crohn et les cancers colorectaux:

Intérêt pour une éventuelle thérapeutique?

Alcool et Microbiote

univadis février 2017: sur étude inserm de décembre 2015

2 individus ayant une consommation excessive d'alcool, l'un développera une hépatite alcoolique aiguë puis une cirrhose, l'autre restera au stade de stéatose, cette différence étant directement en lien avec leur microbiote.

En comparant stéatose hépatique et hépatite alcoolique aiguë, les chercheurs se sont aperçus que la flore intestinale des deuxièmes était très perturbée.

Souris axéniques: 2 groupes à qui on transplante un microbiote intestinal, l'un de personnes souffrant d'hépatite AA, l'autre de stéatose; puis on leur fait consommer de l'alcool; seuls les souris du premier groupe ont développé une inflammation du foie et des tissus adipeux, préliminaire à la cirrhose, ainsi qu'une augmentation de la perméabilité intestinale supérieure aux autres; certaines espèces bactériennes étaient associées au fait d'être sensibles ou non à l'alcool; ils ont répété exactement la même expérience sur des souris élevées en milieu ordinaire: le résultat a été identique.

La différence est notamment liée à la production plus importante d'acide ursodésoxycholique par le microbiote protecteur. C'est un acide déjà utilisé dans le traitement de certaines maladies chroniques du foie (cholestase, lithiase)

On pourrait alors envisager de réduire les lésions hépatiques par la consommation de prébiotiques ou en remplaçant le microbiote pathogène par un microbiote sain, ou par un changement des habitudes alimentaires...

DIAPO 28

Maladies Cardiovasculaires

Leur prévention passe par la prise en charge de l'Obésité et du syndrome métabolique

Concernant le Diabète: rapport de causalité entre des niveaux réduits de bactéries produisant du butyrate et le diabète de type 2, alors que l'inverse a été découvert pour les taux de souches de l'espèce *Lactobacillus*.

Certains métabolites bactériens circulants dans l'inflammation chronique du syndrome métabolique (*cf supra**) auraient un rôle déterminant dans le mécanisme de régulation de la pression artérielle par le rein, ou dans le développement de la plaque d'athérome.

Tous les patients ayant une hypercholestérolémie ne développent pas nécessairement des plaques d'athérome.

Des études ont montré que la consommation d'un **régime riche en lécithine** (oeufs, viandes rouges, plats industriels enrichis en lécithine) va, en **présence d'un certain type de microbiote**, engendrer la **formation de Tri Méthyl Amine**, transformé par le foie en **Tri Méthyl Amine-N-Oxyde**. C'est le **TMAO** qui, en **présence de cholestérol** favorise l'apparition de **plaques d'athérome ou les aggrave**.

Un taux élevé de TMAO plasmatique est corrélé à une augmentation des accidents cardiovasculaires, le TMAO étant donc produit par le foie, mais sous la dépendance directe du microbiote intestinal.

DIAPO 29

Axe Intestin-Cerveau

en réalité assez récent, bien qu'on en parle beaucoup

Le **système nerveux qui régit l'intestin** contient à lui seul **200 millions de neurones**. Sa fonction première est d'assurer la **motricité intestinale**, mais **80% de ces cellules nerveuses sont afférentes**, portant l'information dans le sens intestin-cerveau, d'où le nom de « deuxième cerveau » pour le système nerveux entérique. (ganglion d'Auerbach)

la digestion est gouvernée par le système nerveux autonome

l'**impact des produits bactériens fabriqués dans l'intestin** se ferait:

soit **via une diffusion systémique** (métabolites bactériens, cellules paroi intestinale: neuropeptides, cellules immunes: cytokines)

soit **via l'interaction avec des récepteurs à médiation neuronale**

Le « **cerveau entérique** » **produit 95% de la sérotonine**, neurotransmetteur gérant nos **émotions**. Une colonie de 100 milliards de bactéries de l'intestin dont l'activité influencerait ainsi notre personnalité, nos choix, nous rend timide ou au contraire téméraire?...

On sait que des **Manifestations Psychologiques ou Psychiatriques** sont associées à une **Dysbiose intestinale**. Ces éléments viendraient s'ajouter aux nombreux autres facteurs (génétiques, épigénétiques, environnementaux, psychologiques...)

Troubles **bipolaires** - **Schizophrénie**

A été observée une perturbation de l'équilibre entre les cytokines pro inflammatoires ou anti-inflammatoires dans le sang; cette perturbation est médiée par le LPS et d'autres marqueurs de translocation bactérienne

Troubles du **Spectre Autistique**: **plusieurs expériences ont été rapportées; dont amélioration significative des symptômes autistiques par un traitement antibiotique**, étude montre que des **souris peuvent développer un comportement d'anxiété et d'automutilation si la composition du microbiote est significativement modifié durant une période précise de leur croissance**; les chercheurs ont comme hypothèse qu'un phénomène identique surviendrait chez l'enfant, favorisant ainsi le développement de l'autisme, parmi d'autres facteurs

Anxiété, Dépression,

D'après certaines études, une Transplantation fécale de microbiote de patients en dépression sur des animaux induit chez ceux-ci des symptômes statuant sur le rôle causal du microbiote dans cette pathologie.

Des **maladies neurodégénératives sont associées à une Dysbiose intestinale**, telles que la SEP (= sclérose en plaques), la maladie de Parkinson. Le microbiote serait impliqué dans l'inflammation cérébrale de la maladie d'Alzheimer.

Comparaison de ADN fécal de 60 sujets atteints de **SEP versus 43 témoins**:

dans SEP plus grande concentration de *Methanobrevibacter* et d'*Akkermansia*, et moindre concentration de *Butyricimonas*: ces **espèces bactériennes ont montré** dans des études antérieures leur **implication dans l'inflammation ou l'auto-immunité**;

ces **variations de la flore microbiennes sont liées** dans cette étude à des **modifications d'activité de gènes impliqués dans la maturation des cellules présentatrices d'antigènes et dans les voies de signalisation interféron et NF-kB des cellules T et des monocytes**.

Les **traitements de la SEP contribuent à une certaine normalisation de la flore intestinale**, par exemple en renforçant *Prevotella* et *Sutterella*, qui sont en général diminués par rapport aux témoins chez les sujets non traités; la modification du microbiote intestinal pourrait donc être un acteur du bénéfice thérapeutique.

La **gravité des symptômes de la maladie de Parkinson est corrélée à la concentration d'une espèce particulière, *Enterobacteriaceae***. Une hypothèse concerne le fait que la maladie de Parkinson commencerait par attaquer les neurones de notre intestin, si cela se vérifie on pourra dépister la maladie de façon plus précoce.

Le **ciblage du microbiote intestinal dans ce type de pathologies en particulier permettrait d'alléger les traitements médicamenteux**, et d'améliorer la prise en charge .Des études préliminaires ont déjà montrées que l'administration de certains probiotiques permet d'améliorer les symptômes d'anxiété ou de dépression chez des personnes saines comme malades, d'autres ont montré que l'adaptation du régime alimentaire peut améliorer le déclin cognitif.

AVC: accident vasculaire cérébral

juillet 2016 JIM

les ischémies cérébrales induisent des réactions locales neuro inflammatoires et une activation immune périphérique rapide et localisée des cellules T.

Etude des liens entre ischémie cérébrale aiguë/ altération du microbiote intestinal/ réponse immune après lésions cérébrales.

étude sur des **souris avec occlusions artères cérébrales**: observation d'**altérations de la composition du microbiote intestinal 3 jours après un AVC sévère**. Il y a une **diminution significative de la diversité des espèces et une croissance augmentée des *Bacteroidetes phylum*, identifiés comme signature de dysbiose intestinale post-AVC avec dysfonctionnement de la barrière intestinale et réduction de la mobilité intestinale**.

Des **souris axéniques** ont été colonisées par **Transplantation fécale**, soit de souris en ischémie cérébrale **post AVC**, soit de souris avec microbiote **normal**; puis **soumises à AVC expérimental**; dans le premier groupe le **volume lésionnel ischémique et les déficits fonctionnels neurologiques sont plus marqués**; de plus chez ces souris indication d'une **polarisation pro-inflammatoire cellulaire T dans le compartiment immunitaire intestinal et dans le cerveau ischémique**; l'équipe a pu prouver la **migration des lymphocytes intestinaux dans le cerveau ischémique**.

Autre étude: la transplantation de microbiote normal chaque jour après ischémie, réduit les lésions après AVC massif, associé avec une augmentation de cellules T reg Foxp3+ dans les organes immuns périphériques et les tissus ischémiques.

donc la transplantation de microbiote normal améliore les lésions, et donc le pronostic, des AVC;

Conclusion :

le microbiote intestinal serait la cible d'altérations systémiques induites par les AVC, la dysbiose intestinale est à l'origine de modifications dans l'homéostasie cellulaire T, dans l'induction d'une réponse pro inflammatoire, et dans la détérioration du pronostic des AVC.

Satiété

novembre 2015 INSERM

Le modèle de départ était : information par les hormones de l'intestin signalant aux neurones quand nous avons faim ou étions rassasiés.

Après **20 minutes passées à consommer des nutriments et à proliférer, les bactéries *E coli* présentes dans l'intestin de rats produisent des protéines différentes de celles sécrétées avant d'être nourries**. Cet intervalle de 20 minutes correspond au temps nécessaire à une personne pour commencer à ressentir satiété ou fatigue après un repas.

Le **protéines sécrétées par les bactéries « rassasiées » stimulent la libération de peptide YY, hormone associée à la satiété**.

les **protéines des bactéries « affamées » stimulent la production de peptide GLP1, hormone favorisant la sécrétion d'insuline (= libération de glucose des réserves)**

Une **protéine de « bactérie rassasiée » nommée ClpB**: son **taux plasmatique dépend de l'expression de l'ADN ClpB dans l'intestin**. Ceci suggère l'existence d'un lien entre la composition bactérienne et la régulation de l'appétit de l'hôte, sachant que **ClpB augmente l'activité des neurones réduisant l'appétit**.

Les bactéries participent donc à la régulation de l'appétit immédiatement après ingestion d'aliments en multipliant et stimulant la sécrétion d'hormones de satiété dans l'intestin. L'étude suggère également que des protéines produites par le microbiote intestinal seraient présentes dans le sang et moduleraient les circuits au niveau du cerveau.

octobre 2014 INSERM **Anorexie Boulimie**

Anorexie, Boulimie, Hyperphagie= concerne 5 à 10% de la population générale; avec des formes moins définies on monte à 15-20% de troubles du comportement alimentaire.

Caractéristique commune de ces troubles: dérégulation alimentaire.

une protéine produite par microbiote, en particulier par *E coli*: ClpB

des anticorps produits par l'organisme contre cette protéine ClpB, agiraient aussi avec la principale hormone de satiété, la mélanotropine, en raison d'analogies de structure.

Ainsi l'action de cette hormone est modifiée, avec une sensation de satiété atteinte (anorexie), ou pas atteinte (boulimie, hyperphagie); ClpB aurait elle-même des propriétés anorexigènes (*cf supra: étude de nov 2015*)

Dans les troubles du comportement alimentaire versus personnes saines, on note un taux plasmatique plus élevé d'anticorps dirigés contre ClpB et mélanotropine. La nature de la réponse immunologique va déterminer le développement des troubles vers anorexie ou boulimie.

DIAPO 30

De la Cancérogénèse à la Thérapie anticancéreuse

Cancérogénèse

une Dysbiose en faveur de certaines espèces :

- *Fusobacterium* augmente le risque de cancer colorectal
- *Helicobacter pylori* favorise survenue cancer gastrique

Chez l'animal (souris), des antibiothérapies fréquentes entraînent une augmentation de l'incidence et de la sévérité des tumeurs mammaires; ces données sont corrélées à une étude montrant que des femmes jeunes ayant reçu plus de 2 antibiothérapies par an, ont un risque de cancer du sein supérieur aux autres.

cancer du pancréas,

octobre 2016: une mauvaise hygiène bucco-dentaire associée à la présence d'anticorps circulants sélectionnant certains agents pathogènes oraux, seraient corrélées à une augmentation du risque de cancer du pancréas.

361 adénocarcinomes pancréatiques et 371 cas témoin : analyse de la composition du microbiote oral, avec lavements oraux et analyse par le gène d'ARN ribosomique 16S des bactéries

augmentation du risque de cancer du pancréas: présence de *Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

diminution du risque de cancer du pancréas: présence de *Fusobacterium* et *Leptotrichia*

Mais attention à la difficulté pour discriminer le rôle du microbiote et d'autres facteurs cancérigènes (tabac, alcool, ...) favorisant eux-mêmes une dysbiose.

Intérêt : Cible thérapeutique

2015: bloquer une toxine bactérienne pour lutter contre le cancer du colon?

Une souche particulière d'*Escherichia coli* produisant une toxine appelée colibactine est présente dans 50 à 60% d'échantillons de tissus coliques de malades contre 20% chez des sujets sains. Cette bactérie serait attirée par le microenvironnement inflammé de la tumeur, une fois en contact avec les cellules tumorales, elle induirait des dommages de leur ADN; elle contribue alors au cancer soit par accumulation de mutations, soit par induction de sénescence cellulaire, ces dernières ne se multipliant plus, mais sécrétant des facteurs de croissance favorisant la multiplication des cellules (cancéreuses en l'occurrence).

Les chercheurs ont donc trouvé un moyen de bloquer la toxine, permettant de diminuer de 98% les dommages à l'ADN générés par les bactéries productrices de toxines, de ralentir la prolifération des cellules cancéreuses, et de réduire par un facteur de 3,5 le nombre de tumeurs coliques chez des souris hébergeant cette bactérie.

Cependant cette bactérie ne peut à elle seule déclencher un cancer.

Efficacité des thérapies anticancéreuses

L'efficacité du Cyclophosphamide (anticancéreux utilisé dans plusieurs cancers: poumon, sein, ovaire, etc...) est influencée par le **microbiote qui favorise la perméabilité intestinale et la migration de bactéries immunogènes vers le système immunitaire tumoral**. Elles provoqueraient une réponse immunitaire en synergie avec le médicament antitumoral.

études faites en 2013 et octobre 2016:

en 2013 démonstration que des BG+ passaient la barrière avec le cyclophosphamide, augmentant son efficacité, et que chez des souris sans BG+ dans leur microbiote intestinal l'efficacité du cyclophosphamide était diminuée

en 2016: *Enterococcus hirae* et *Barnesiella intestinihominis*: efficacité de l'une ou l'autre de ces 2 bactéries en l'administrant par voie orale chez la souris; **mécanisme lié à un effet secondaire de la chimiothérapie: celle-ci augmente la perméabilité de la barrière intestinale et permet ainsi le passage des bactéries du microbiote intestinal dans la circulation sanguine et vers les ganglions lymphatiques, déclenchant alors une réponse immunitaire pouvant avoir des effets bénéfiques avec destruction de cellules tumorales;**

étude de patients présentant un cancer du poumon ou de l'ovaire à un stade avancé, et traités par chimioimmunothérapie: **présence de lymphocytes T spécifiques fabriqués en présence d *E hirae* et *B intestinihominis*, permet de prédire la période durant laquelle un patient vit avec sa tumeur sans qu'elle s'aggrave, pendant et après un traitement.** Dans ces deux cancers la présence de ces bactéries est liée à une meilleure réponse au traitement.

***E hirae* modifie l'environnement proche de la tumeur et rétablit une réponse adéquate des lymphocytes T contre la tumeur, contribuant à empêcher la progression de la tumeur.**

***B intestinihominis* est impliquée dans l'établissement d'une mémoire immunitaire contre les tumeurs.**

Donc *Enterococcus hirae* renforce la réponse immunitaire de l'organisme contre la tumeur, effet de façon transitoire, mais *Barnesiella intestinihominis* maintient cette réponse sur le long terme

développement d'«onco-microbiotiques»? plutôt que d'utiliser les bactéries elle-mêmes avec le risque infectieux, recherche de caractérisation des composants de ces bactéries impliqués

L'immunothérapie a pour objectif de réduire la taille des tumeurs, prolonger la survie des malades, voire de guérir les cancers métastatiques ou localement avancés; anti PD1 ou anti CTLA4 (pour « réveiller » le système immunitaire du patient), **mais 20% des patients sous antiCTLA4 ont des effets secondaires auto-immuns dont une colite inflammatoire**

Utilisé dans le traitement du mélanome et des cancers bronchiques et rénaux, ce traitement serait « aidé » par des bactéries du type *Bacteroides*, (*Bacteroides* et *Burkholderiales* sont sous-représentés dans un blocage par CTLA4) influençant la capacité du système immunitaire à résister naturellement au mélanome:

L'efficacité d'un traitement par ipilimumab (anticorps antiCTLA4) est **corrélée à la présence de l'une ou l'autre de 2 espèces de bactéries de la famille des *Bacteroides*: *Bacteroides thetaiotaomicron* et *Bacteroides fragilis***

étude de 2015 sur **souris axéniques ou après antibiothérapie à large spectre: l'ipilimumab n'est plus efficace, mais la colonisation par l'une ou l'autre de ces bactéries est nécessaire et suffisante pour restaurer l'effet de l'anticorps monoclonal et améliorer la symptomatologie de la colite inflammatoire chez ces souris.**

d'autre part **complémentarité de *Burkholderia C* et *Bacteroides fragilis* pour restaurer la sensibilité à l'antiCTLA4**

de même pour l'anticorps anti PD-L1, le nivolumab, d'autres bactéries jouent un rôle dans son efficacité

D'autres thérapeutiques (sels de platine) et d'autres cibles cancéreuses pourraient répondre aux mêmes mécanismes.

L'analyse du microbiote pourrait ainsi devenir un test systématique avant la mise en oeuvre d'un traitement, prédictif de la réponse thérapeutique. On pourrait y adjoindre des traitements spécifiques du microbiote, tels que des probiotiques connus pour être capables de booster les lymphocytes intra tumoraux.

..... « *Et si la médecine anti-âge passait par le Microbiote intestinal?* »

article février 2017, page suivante,

sur les liens entre Microbiote intestinal/ Vieillesse/ Maladies liées à l'âge

Et si la médecine anti-âge passait par le microbiote intestinal ?

3 févr. 2017

Univadis Résumés Cliniques

RÉSUMÉ PAR

Agnès Lara

Depuis plusieurs années, le microbiote intestinal fait l'objet de nombreux travaux visant à explorer son rôle dans la santé, le vieillissement et la longévité de l'hôte. Une revue de la littérature rend compte des résultats les plus récents sur la question et des perspectives thérapeutiques qu'ils ouvrent dans la prévention et la prise en charge des maladies liées à l'âge.

Les évolutions du microbiote intestinal avec le vieillissement

- Les modifications de la composition et des fonctions du microbiote intestinal avec l'âge sont aujourd'hui bien décrites et sont associées au processus de déclin immunitaire (ou immuno-sénescence) et à une inflammation chronique de bas grade qui accompagnent les pathologies liées à l'âge.
- Avec l'âge, on observe notamment une augmentation des protéobactéries, une réduction des bifidobactéries et une réduction du rapport *Firmicutes/Bacteroides*. En particulier, les bifidobactéries transmises de la mère à l'enfant par voie vaginale à la naissance et qui représentent 90% du microbiote présent dans le côlon du nouveau né, constituent moins de 5% du microbiote chez les personnes âgées ou atteintes de certaines pathologies.
- Ces modifications surviennent progressivement avec le vieillissement. Une perte de la diversité du microbiote accompagne ainsi l'avancée en âge et la fragilité qui lui est associée. Il existe également une association entre perturbations du microbiote intestinal et certains états pathologiques : inflammation chronique, neurodégénération, déclin cognitif, fragilité, diabète de type 1 et 2, stéatose non alcoolique, maladies cardiovasculaires et cancers.
- Les altérations des interactions avec l'hôte sont étroitement associées au mode de vie, à l'alimentation à la fragilité et à l'inflammation, qui évoluent avec l'âge.
- Les études réalisées chez les centenaires indiquent que l'évolution du microbiome avec l'âge se caractérise par une perte des gènes impliqués dans la synthèse des acides gras à chaîne courte et par une réduction du pouvoir sacharolytique. Dans le même temps, le « pathobionte », c'est-à-dire les bactéries opportunistes pro-inflammatoires présentes en faible quantité dans le microbiote des individus plus jeunes, devient plus prépondérant.

Moduler le microbiote intestinal pour lutter contre les méfaits de l'âge

- Les effets protecteurs du microbiote intestinal sur le vieillissement et la santé de l'hôte sont de plus en plus étudiés dans le cadre d'essais cliniques. Les résultats indiquent que la modulation du microbiote intestinal (prébiotiques/probiotiques) pourrait être efficace pour prévenir certaines pathologies chez les seniors, notamment en réduisant l'inflammation chronique de bas grade et en améliorant la réponse immunitaire adaptative, contrebalançant ainsi l'immunosénescence.
- D'autres mécanismes semblent avoir un effet protecteur comme le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, un niveau de production élevé d'acides gras à chaîne courte, l'augmentation de peptides impliqués dans la régulation du métabolisme glucidique et lipidique, etc.
- L'alimentation croisée entre bifidobactéries et les bactéries productrices de butyrate telles que *Faecalibacterium prausnitzii* et *Roseburia* joue un rôle essentiel dans la lutte contre les altérations liées à l'âge, car cet acide gras à chaîne courte exerce un effet trophique majeur sur la barrière intestinale. Il possède également des activités immunomodulatrices et anti-inflammatoires et pourrait avoir un effet thérapeutique potentiel sur le développement des pathologies liées à l'âge (pathologies d'origine immunitaire, cancers et troubles neurologiques, diabète de type 2), notamment en modulant l'expression des gènes de l'hôte par des processus épigénétiques.

L'intérêt thérapeutique des probiotiques

- Les bénéfices des probiotiques sur le microbiote intestinal et sur la santé de l'hôte sont aujourd'hui reconnus : ils renforcent la barrière intestinale, modulent le système immunitaire et agissent sur la production de neurotransmetteurs via l'axe intestin-cerveau.
- Chez les personnes âgées, les probiotiques peuvent atténuer les altérations du microbiote liées à l'âge et ainsi apporter un bénéfice dans le traitement des pathologies gastro-intestinales et respiratoires. Des bénéfices ont également été observés chez les seniors en bonne santé.
- Selon les chercheurs, l'effet des probiotiques passerait par le rétablissement ou le maintien du microbiote intestinal, plutôt que par une modification de sa composition.
- Aux côtés des nombreux résultats obtenus chez l'animal, des résultats cliniques montrent qu'une supplémentation en probiotiques pourrait améliorer le statut métabolique et cardiovasculaire en abaissant les taux de LDL-cholestérol et le rapport LDL/HDL, et en réduisant les médiateurs de l'inflammation, la glycémie, la pression artérielle et l'IMC.

- Les nombreux travaux réalisés chez l'animal et chez l'homme indiquent un bon profil de sécurité dans la plupart des populations. Des effets indésirables gastro-intestinaux, métaboliques, une stimulation immunitaire excessive ou des infections systémiques, ne peuvent cependant être exclus chez certains individus à risque.
- Par ailleurs, les bénéfices des probiotiques ne peuvent cependant être généralisés, car les propriétés sont spécifiques à chaque souche. Les effets sur la santé chez l'homme doivent donc être confirmés par des essais séparés.

Les transplantations de microbiote fécal, comme nouvelle approche thérapeutique

- La transplantation de microbiote fécal (TMF) ou bactériothérapie consiste à transférer un filtrat de fèces d'un donneur sain à un receveur pour restaurer le microbiote intestinal. Initialement développée pour traiter les infections à *Clostridium difficile*, la TMF commence aujourd'hui à être explorée dans d'autres domaines de pathologie comme l'athérosclérose, le syndrome métabolique, le diabète de type 2 ou encore les maladies neurodégénératives et constitue un champ de recherche très prometteur.
- **Infections à *C. difficile*** : Dans les infections à *C. difficile* (ICD), l'association d'une TMF à l'antibiothérapie a permis de multiplier par deux le taux de guérison à 3 mois par rapport à une antibiothérapie seule. Plus récemment, une revue de la littérature incluant 18 essais et 611 patients indiquait un taux de guérison des ICD de 91,2% avec la TMF, avec un faible taux de récurrence (5,5%).
- **Troubles métaboliques** : D'élégants travaux chez l'animal ont montré que la TMF pouvait impacter le métabolisme des receveurs. Ainsi, des souris supplémentées avec les fèces de femmes obèses augmentaient leur adiposité de 20% par rapport aux souris qui étaient supplémentées avec les fèces de femmes non obèses. Cette augmentation de la masse grasse était négativement corrélée avec le taux de fermentation des acides gras à chaîne courte et positivement corrélée avec le métabolisme d'acides aminés ramifiés. Chez l'homme, il a été montré que la TMF de donneurs minces à des receveurs présentant un syndrome métabolique pouvait améliorer de façon significative la sensibilité à l'insuline à 6 semaines. Mais cet effet était dépendant du donneur et probablement lié à la proportion de bactéries productrices de butyrate présentes dans les fèces.
- **Parkinson** : Les modifications du microbiote liées à l'âge semblent également jouer un rôle important dans le domaine des maladies neurodégénératives. Ainsi, les agrégats d'alpha-synucléine mal repliée (α-syn) impliqués dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson sont retrouvés dans le système nerveux entérique avant d'apparaître au niveau central, suggérant une origine intestinale de la maladie. Et des résultats récents chez l'animal désignent le microbiote intestinal comme un acteur majeur dans l'apparition du déficit moteur, l'activation de la microglie et l'apparition des agrégats d'α-syn. De nouvelles études sont attendues pour évaluer la TMF dans ce type de pathologie.
- **Alzheimer** : le rôle clé du microbiote a également été démontré dans la maladie d'Alzheimer qui, elle aussi, pourrait bien démarrer dans l'intestin ! L'activité pro-inflammatoire et la production d'amyloïdes par certaines bactéries intestinales pourraient être associées à l'inflammation périphérique présente chez les patients souffrant de troubles cognitifs et d'amyloïdose cérébrale. Ces résultats récents ouvrent de nouvelles perspectives pour prévenir ou retarder l'apparition de la maladie.

À retenir

Même si de nombreuses limitations, notamment méthodologiques, persistent pour apprécier ces résultats et établir des relations de cause à effet, le nombre de preuves soulignant le lien entre microbiote intestinal et pathologies liées à l'âge est grandissant. Ces travaux suggèrent que des interventions sur le microbiote intestinal pourraient être envisagées pour traiter certaines maladies liées à l'âge ou pour ralentir certains processus impliqués dans le vieillissement. Et ces perspectives pourraient être encore élargies en modifiant génétiquement certains micro-organismes, afin qu'ils produisent des substances aidant à lutter contre le vieillissement ou bénéfiques pour la santé. Un nouveau monde thérapeutique est en marche... à suivre.