

COLLOQUE 2018

**Le microbiote intestinal et son hôte :
entente ou mésentente ?**

**Acquisition et altération du microbiote intestinal
de la naissance à l'âge adulte : conséquences sur la santé
métabolique et neurologique**

Docteur Laura M Cox (Boston)
Ann Romney Center for Neurologic Diseases, Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston, MA, 02115

[Les notes renvoient à la page des références.](#)

INTRODUCTION

Le microbiote intestinal humain est reconnu pour avoir un rôle clé dans de nombreuses fonctions biologiques importantes, notamment la captation de nutriments dans les aliments, la synthèse des vitamines essentielles, le développement de l'immunité, la protection contre les agents pathogènes envahissants et le développement du cerveau.^[1] La composition du microbiome peut être altérée par un certain nombre de facteurs tels que l'utilisation d'antibiotiques, le mode de vie (activité physique ou sédentarité), l'alimentation (les glucides et les graisses, par exemple, peuvent avoir une profonde influence sur le microbiote intestinal) et l'hygiène. Cette altération a pour effet de limiter les types d'organismes capables de coloniser le tractus gastro-intestinal.^[1] Lorsque le microbiote est perturbé, tous ces facteurs peuvent contribuer aux maladies inflammatoires et métaboliques chroniques.

La majeure partie du microbiote humain s'établit après la naissance, la diversité et la stabilité de la composition microbienne augmentant progressivement jusqu'à l'âge adulte et restant relativement stable durant une grande partie de la vie d'un adulte en bonne santé.^[2] Avec l'âge, l'immuno-sénescence peut déstabiliser et modifier le microbiome, et contribuer à l'apparition d'une maladie neurologique.

L'allaitement maternel, l'accouchement par voie basse et les contacts par la peau et la bouche sont des facteurs d'influence sur le microbiome du nouveau-né. Les facteurs susceptibles de perturber le microbiome et d'affecter la maturation du microbiote comprennent l'administration d'antibiotiques au nourrisson ou à la mère - avant la naissance ou pendant l'allaitement - et l'accouchement par césarienne.^[3] Des expérimentations chez la souris et des études épidémiologiques indiquent que la perturbation du microbiote dans les premiers moments de la vie peut avoir des effets sur le développement immunologique ainsi que sur le comportement, la croissance et le métabolisme.^[3]

LE RÔLE DU MICROBIOTE DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'OBÉSITÉ

Turnbaugh et al. ont évoqué pour la première fois, il y a plus de 10 ans, le rôle potentiel du microbiote intestinal dans le développement de l'obésité. Leur conclusion a fait suite à une série d'expériences au cours desquelles le microbiote de souris génétiquement obèses était transféré à des souris axéniques, non obèses.^[4] En l'espace de deux semaines, les taux de graisse corporelle des souris receveuses avaient considérablement augmenté, apportant une première preuve du rôle que jouent les micro-organismes intestinaux dans l'obésité.

L'influence du microbiote sur l'obésité ainsi démontrée, il apparaît donc également plausible que des agents modulant le microbiote, tels que des antibiotiques, puissent affecter le poids corporel. De nombreux antibiotiques de différents types, en doses sous-thérapeutiques, ont été largement utilisés dans l'agriculture depuis les années 1950, pour favoriser la prise de poids et augmenter l'efficacité alimentaire chez divers animaux d'élevage.^[5] Cho et al. ont cherché à vérifier si l'administration à de jeunes souris de quatre antibiotiques différents, sous-dosés, modifierait la structure et les capacités métaboliques du microbiome intestinal.^[6] Leurs résultats montrent, à l'âge de 10 semaines, une augmentation de la masse grasse associée à plusieurs classes d'antibiotiques, les niveaux les plus élevés ayant été observés avec la pénicilline.^[6] D'autres études ont été menées dans l'objectif de déterminer à quel moment, au cours du développement, les perturbations du microbiote ont eu les effets les plus importants. Après administration de faibles doses de pénicilline à des souris, que ce soit à la naissance ou au moment du sevrage, les souris mâles recevant l'antibiotique à la naissance présentaient une masse grasse significativement plus importante à 20 semaines que celles qui recevaient l'antibiotique lors du sevrage.^[7] Ce résultat montre une période de vulnérabilité maximale dans le développement ultérieur d'une obésité quand la perturbation du microbiote intervient entre la naissance et le sevrage.

Dans une autre expérience contrôlée dans laquelle des souris recevaient ou non de la pénicilline à faible dose en association avec un régime alimentaire normal ou riche en graisses, l'augmentation la plus forte de la masse grasse a été observée chez les souris présentant une perturbation du microbiote induite par un antibiotique et recevant le régime riche en graisses.^[7] Ces résultats suggèrent un effet synergique entre la perturbation du microbiote et le régime alimentaire. Pour déterminer si cela serait également observé avec une exposition limitée aux antibiotiques, l'expérience a été répétée en administrant de la pénicilline pendant 4 semaines, 8 semaines ou toute la vie. Des augmentations significatives de la masse maigre ont été observées jusqu'à la semaine 20 environ chez les souris femelles, auxquelles ont succédé des augmentations significatives de la masse grasse. Ces résultats étaient indépendants de la durée de l'antibiothérapie, suggérant qu'une exposition de quatre semaines aux antibiotiques était suffisante pour causer des effets durables sur la composition corporelle.^[7] Malgré le rétablissement du microbiote 4 semaines après l'arrêt de l'exposition aux antibiotiques (à l'âge de 8 semaines), les modifications du phénotype persistaient, fournissant l'une des premières preuves de l'influence que peut avoir la perturbation du microbiote en début de vie sur le métabolisme à long terme.^[7]

Le microbiote intestinal de souris a été séquencé à 10 périodes différentes afin de déterminer quels microbes étaient affectés par un régime riche en graisses.^[7] Ce séquençage a montré que les taux d'*Allobaculum* chez les souris témoins étaient d'environ 5% en début de vie, et augmentaient jusqu'à près de 50% avec l'introduction d'un régime riche en graisses. En revanche, les taux d'*Allobaculum* étaient significativement réduits chez les souris sous antibiothérapie. Les autres espèces microbiennes affectées par la pénicilline à faible dose comprenaient notamment *Lactobacillus*, *Rikenellaceae* et *Candidatus Arthromitus*, suggérant que ces bactéries pourraient avoir un rôle protecteur dans la formation du métabolisme de l'adulte et dans l'activation de la défense intestinale.

Certaines études suggèrent qu'une défense intestinale affaiblie peut entraîner une inflammation de bas grade et une obésité.^[8] Le microbiote intestinal a un rôle clé dans le développement des réponses immunitaires intestinales. Il fournit, en particulier, des antigènes pouvant déclencher la différenciation des lymphocytes T auxiliaires. Ceux-ci agissent ensuite sur les effecteurs en aval qui sécrètent des peptides antimicrobiens, complétant ainsi la boucle avec le système immunitaire qui module le microbiote intestinal.^[9] Le traitement précoce des souris, avec de la pénicilline à faible dose, a entraîné une sous-régulation de plusieurs gènes immunitaires exprimés dans l'iléon et impliqués dans la présentation de l'antigène, la réponse cellulaire de type lymphocytes T auxiliaires 17 (Th17) et la production de peptides antimicrobiens.^[7]

Afin de déterminer si non seulement les antibiotiques mais également le microbiote modifié avaient un rôle causal dans l'obésité, les microbiotes de souris traitées à la pénicilline ont été transférés par gavage oral à des souris axéniques.^[7] En seulement 5 semaines, la masse totale et la masse grasse de ces souris ont significativement augmenté, montrant que les modifications métaboliques observées étaient dues au microbiote modifié par un antibiotique. Chez les souris donneuses comme chez les souris receveuses, une sous-régulation de l'expression des gènes de défense iléale, dont Th17 et peptides antimicrobiens, a été observée, démontrant que le phénotype immunologique et le phénotype métabolique ont été transférés. Les souris receveuses présentaient également des taux réduits de *Lactobacillus*, *Allobaculum* et *Rikenellaceae*.^[7]

COMMENT CELA SE TRADUIT-IL CHEZ L'HOMME ?

Le microbiote de l'enfant

Si la perturbation précoce du microbiote intestinal contribue à l'obésité chez l'animal, pourrait-il en être de même chez l'homme, expliquant l'épidémie d'obésité qui sévit actuellement dans le monde ? Plusieurs études épidémiologiques ont été menées pour vérifier l'hypothèse que l'utilisation d'antibiotiques au cours de la première année de vie pouvait augmenter le risque d'obésité chez les enfants et les adolescents. Des données internationales portant sur plus de 180 000 enfants montrent ainsi qu'une antibiothérapie donnée dans la petite enfance est associée à un surpoids ultérieur dans l'enfance.^[10-14]

Outre l'importance de l'intestin dans le métabolisme humain, un système de communication bidirectionnel, l'axe intestin-cerveau, permet à l'intestin et au système nerveux central de communiquer via les nerfs, le système endocrinien et le système immunitaire.^[15, 16] Il semble maintenant établi que le microbiote intestinal peut communiquer avec le cerveau via ce circuit pour influencer non seulement sur le développement du cerveau et le comportement, mais également sur un large éventail de maladies, notamment le syndrome du côlon irritable, les troubles psychiatriques et les maladies démyélinisantes telles que la sclérose en plaques. Parmi les effecteurs de cette communication, des produits microbiens tels que les acides gras à chaîne courte peuvent altérer la sécrétion des cellules entéro-endocrines et ainsi influencer l'humeur et le comportement.^[15] Les microbes eux-mêmes peuvent également produire des neurotransmetteurs, bien que la capacité de ceux-ci à réellement pénétrer dans la circulation et influencer le cerveau soit controversée.

Plusieurs sources de données montrent qu'une perturbation précoce du microbiote intestinal en développement peut avoir un impact sur le neuro-développement et potentiellement conduire à des résultats néfastes pour la santé mentale ultérieure.^[17, 18] Ceci a été démontré pour la première fois par Sandler et al. qui ont découvert qu'un traitement à court terme par vancomycine pouvait inverser de façon temporaire les symptômes de certaines formes d'autisme.^[17] Des recherches sur modèles animaux d'autisme suggèrent que la perturbation précoce du microbiote intestinal réduit l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale, entraînant une perte ultérieure de métabolites gastro-intestinaux dans le flux sanguin.^[18] Ces axes de recherche ont conduit à envisager des traitements tels que la transplantation fécale qui implique le transfert du microbiote intestinal d'individus en bonne santé à des patients autistes.^[19] En 2017, une étude prometteuse a été conduite avec des enfants atteints de troubles du spectre autistique, montrant une amélioration des symptômes gastro-intestinaux après transfert de microbiote.^[19]

Le microbiote du sujet d'âge moyen et de l'adulte

De nouvelles preuves suggèrent que la perturbation du microbiote pourrait avoir un rôle dans la pathogenèse de la sclérose en plaques. La démyélinisation à médiation immunitaire est provoquée par les cellules T et B qui infiltrer le système nerveux central et attaquent la myéline. Le rôle du microbiote intestinal dans la régulation de l'immunité, via la production de cellules pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, ayant été établi, des études ont été menées pour déterminer s'il existait des altérations du microbiote des patients atteints de sclérose en plaques. En utilisant le séquençage de l'ARN ribosomal, le microbiome de 60 patients atteints de sclérose en plaques a été comparé à celui de 43 témoins sains.^[20] Une augmentation des niveaux de *Methanobrevibacter* et d'*Akkermansia* a été observée chez les patients atteints de sclérose en plaques, ainsi qu'une diminution de

Butyricimonas, modifications corrélées avec la variation de l'expression de gènes impliqués dans la maturation des cellules dendritiques, la signalisation par interféron et les voies de signalisation NF- κ B dans les cellules T circulantes et les monocytes.^[20] Le *Methanobrevibacter* est également élevé dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et dans l'obésité, alors qu'il a été démontré qu'*Akkermansia* inversait l'obésité induite par un régime alimentaire riche en graisses^[21] et que *Butyricimonas* était un important producteur de butyrate, pouvant ainsi induire des cellules T régulatrices dans l'intestin.^[22] Les modifications du microbiote étaient plus importantes chez les patients atteints de sclérose en plaques non traitée et semblaient se normaliser chez les patients recevant un traitement de fond.^[20]

Dans une autre étude ayant impliqué des jumeaux humains monozygotes dont l'un était atteint de sclérose en plaques, le microbiote du jumeau malade a été transplanté dans un modèle murin transgénique d'auto-immunité cérébrale spontanée.^[23] Le microbiote du jumeau atteint de sclérose en plaques a induit une incidence d'auto-immunité significativement plus élevée que celle du jumeau sain, ce qui suggère un rôle causal du microbiote altéré dans la sclérose en plaques.^[23]

Le microbiote du sujet âgé

Chez le sujet âgé, des perturbations du microbiote sont associées à une augmentation des niveaux d'inflammation systémique. Une étude chez l'animal a montré que les souris âgées ne présentaient pas d'augmentation du nombre de cytokines pro-inflammatoires circulantes lorsqu'elles étaient maintenues dans des conditions d'axénie.^[24] Les macrophages obtenus à partir de ces souris âgées axéniques conservaient une activité antimicrobienne. En revanche, quand elles se trouvaient logées avec des souris âgées élevées de manière conventionnelle, un dysfonctionnement des macrophages apparaissait, ainsi qu'une élévation du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et de l'interleukine-6 (IL-6), suggérant un effet pathologique du microbiote âgé présent chez les souris élevées de façon conventionnelle.^[24] La colonisation de souris âgées axéniques avec le microbiote de souris jeunes a rétabli la fonction phagocytaire des macrophages et a entraîné une diminution des taux de TNF α et d'IL-6.

L'âge avancé, connu pour être l'un des facteurs de risque les plus importants de la maladie d'Alzheimer, soulève la question d'un éventuel rôle du microbiote âgé dans le développement de cette maladie neurodégénérative. Le microbiote intestinal d'un modèle murin transgénique de maladie d'Alzheimer est très différent de celui des souris de type sauvage, non transgéniques.^[25] Une étude a montré, chez des souris transgéniques APP (Amyloid Precursor Protein, protéine du précurseur bêta amyloïde) axéniques, un dépôt de bêta-amyloïde inférieur à celui trouvé chez des souris témoins. En outre, la colonisation de souris axéniques avec le microbiote de souris APP conventionnellement élevées a également aggravé la pathologie bêta-amyloïde.^[25] Dans une autre étude, le dépôt de plaques amyloïdes dans un modèle murin de maladie d'Alzheimer était considérablement réduit lorsque les antibiotiques étaient administrés entre l'âge de 2 semaines et 6 mois.^[26]

De nombreuses études ont montré que le microbiote peut affecter la santé métabolique et neurologique tout au long de la vie. La petite enfance et le grand âge sont des périodes où une perturbation du microbiote peut entraîner une susceptibilité accrue aux troubles et pathologies métaboliques. Des études en cours explorent la possibilité et les moyens de contrôler le microbiote pendant ces périodes de vulnérabilité.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Le microbiote intestinal qui s'installe au cours des premières années de la vie est essentiel à la santé métabolique et neurologique. Des études sur modèles animaux sont parvenues à définir deux périodes de vulnérabilité, la petite enfance avec le début du développement du microbiote et l'âge avancé, durant lesquelles la perturbation du microbiote peut avoir un impact critique sur la santé et la maladie. Le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal étant en communication bidirectionnelle constante, des perturbations du microbiote pendant ces périodes sont susceptibles d'entraîner des modifications de la chimie et du comportement du cerveau, ainsi qu'un risque accru de maladie. Les perturbations précoces du microbiote ont été identifiées comme étant impliquées dans l'obésité et l'autisme chez les enfants. Intervenant plus tard dans la vie, ces perturbations ont

été associées à la sclérose en plaques et à la maladie d'Alzheimer. Des travaux de recherche en cours portent sur le rôle du régime alimentaire ou de l'antibiothérapie dans la stabilisation du microbiote altéré dans ces maladies métaboliques et neurologiques.

RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. Nat Rev Microbiol. 2013;11(4):227-38.
2. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? Front Cell Infect Microbiol. 2012;2:104.
3. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(3):182-90.
4. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444(7122):1027-31.
5. Zimmerman DR. Role of subtherapeutic levels of antimicrobials in pig production. J Anim Sci. 1986;62(Suppl 3):6-16.
6. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature. 2012;488(7413):621-6.
7. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. Cell. 2014;158(4):705-21.
8. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut. 2009;58(8):1091-103.
9. Cox LM, Blaser MJ. Pathways in microbe-induced obesity. Cell Metab. 2013;17(6):883-94.
10. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sorensen TI, Jess T. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. Int J Obes (Lond). 2011;35(4):522-9.
11. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. Int J Obes (Lond). 2013;37(1):16-23.
12. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. Int J Obes (Lond). 2014;38(10):1290-8.
13. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. JAMA Pediatr. 2014;168(11):1063-9.
14. Murphy R, Stewart AW, Braithwaite I, Beasley R, Hancox RJ, Mitchell EA. Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study. Int J Obes (Lond). 2014;38(8):1115-9.
15. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. Ann Gastroenterol. 2015;28(2):203-9.
16. Cox LM, Weiner HL. Microbiota signaling pathways that influence neurologic disease. Neurotherapeutics. 2018;15(1):135-45.
17. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. J Child Neurol. 2000;15(7):429-35.
18. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. Cell. 2013;155(7):1451-63.
19. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. Microbiome. 2017;5(1):10.
20. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. Nat Commun. 2016;7:12015.
21. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(22):9066-71.
22. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. Nature. 2013;504(7480):446-50.
23. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(40):10719-24.
24. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. Cell Host Microbe. 2017;21(4):455-66 e4.
25. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. Sci Rep. 2017;7:41802.
26. Minter MR, Zhang C, Leone V, et al. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. Sci Rep. 2016;6:30028.