

COLLOQUE 2018

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

Rôle physiologique du microbiote intestinal et interactions avec son hôte

Docteur Nadine CERF-BENSUSSAN (Paris)

INSERM, UMR1163, Laboratoire Immunité Intestinale and Institut Imagine, F-75015 Paris, France.
Université Paris Descartes-Université de Paris F-75015 Paris, France

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

INTRODUCTION

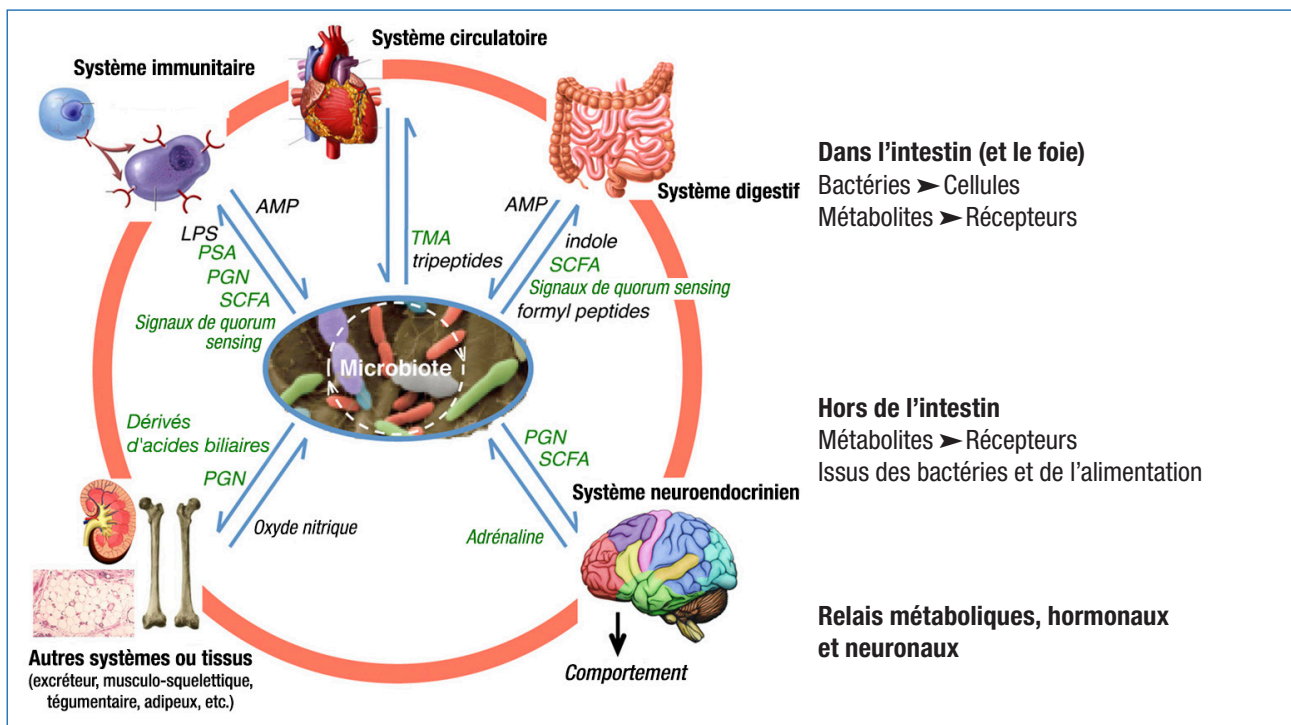
Il est désormais établi que les microbes forment plus de 95% de la masse vivante sur la planète et colonisent tous ses écosystèmes. Les bactéries ont notamment colonisé le tractus digestif des animaux, formant des communautés de complexité variable, maximale dans la partie distale de l'intestin des mammifères. Du fait de cette importante communauté microbienne, le côlon humain est décrit comme le site écologiquement le plus dense en bactéries sur terre, avec un total de bactéries estimé à environ 10^{13} , comparable au nombre total de cellules du corps humain.

Les bactéries intestinales suscitent depuis le début du 20^{ème} siècle un grand intérêt à la fois pour leur rôle physiologique (effet barrière contre les entéropathogènes), et pathologique à l'origine de différentes maladies gastrointestinales. Toutefois, leur étude s'est longtemps heurtée aux difficultés de leur culture. Les techniques de séquençage à haut débit des génomes ont permis de contourner cette difficulté et d'établir un catalogue des espèces composant le microbiote, puis un catalogue de l'ensemble des gènes bactériens codés par le microbiote. Le nombre de ces derniers est estimé à 600 000 chez chaque individu et à plus de 10 millions pour l'ensemble des microbiotes humains déjà étudiés. La comparaison entre le nombre des gènes bactériens codés par le microbiote et celui très inférieur des gènes présents dans le génome humain, estimé à 22 000, a conduit à proposer le concept de « super-organisme » formé par l'hôte et son microbiote. En effet, si une partie des gènes bactériens permettent aux bactéries de se développer dans l'écosystème intestinal, une grande partie d'entre eux semblent capables d'enrichir les capacités métaboliques de leur hôte et moduler nombre de ses fonctions.

LES EFFETS DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR SON HOTE

Des effets démontrés sur l'hôte

Le rôle clé du microbiote en physiologie et en pathologie a été suggéré par les très nombreuses études menées depuis plus de 15 ans, établissant des corrélations entre la composition du microbiote et la santé ou au contraire certaines maladies chez les hôtes humains ou animaux qui l'hébergent. Un nombre croissant de travaux a permis de démontrer des liens de cause à effet, et aussi plus récemment, d'identifier les mécanismes impliqués. La démonstration des effets du microbiote s'appuie notamment sur l'étude d'animaux, chez lesquels le microbiote est éliminé par une antibiothérapie orale à large spectre, ou sur l'utilisation d'animaux, le plus souvent des souris, élevés stérilement puis colonisés de façon contrôlée par des bactéries individuelles, par des microbiotes plus ou moins complexes ou par transfert de fèces d'origine murine ou humaine. Ces expériences ont révélé la diversité des effets du microbiote, d'une part dans le tractus intestinal où se trouvent les bactéries, mais aussi d'autre part à distance de celui-ci sur de nombreux organes, (Figure 1).^[1] Le microbiote se comporte en effet comme un bio-réacteur libérant de multiples métabolites capables de diffuser dans le sang et de moduler un grand nombre des fonctions de son hôte.

Figure 1. Les multiples effets du microbiote intestinal sur son hôte et les mécanismes en jeu^[1]

Effet barrière contre les entéropathogènes

La résistance à la colonisation par les bactéries entéropathogènes est un premier bénéfice considérable, conféré par l'installation d'une communauté complexe de bactéries symbiotiques dans l'intestin. L'effet protecteur du microbiote contre les entéropathogènes appelé effet barrière a été démontré dès les années 1950,^[2] en comparant la mortalité induite par *Salmonella typhi murium* chez des souris traitées ou non par la streptomycine. Alors que l'administration orale de plus de 10^6 salmonelles était nécessaire pour induire la mort des souris non traitées, une centaine de salmonelles suffisait à induire une infection létale chez les souris traitées, montrant que l'élimination partielle du microbiote par la streptomycine favorisait la colonisation par les bactéries pathogènes. L'apparition d'infections intestinales graves par des pathogènes tels que *Clostridium difficile* chez les patients traités par les antibiotiques démontre chez l'homme l'importance de ce rôle barrière du microbiote. De nombreux travaux (revus dans ^[3]) soulignent la complexité des mécanismes contribuant à cet effet protecteur. Ceux-ci incluent la compétition entre bactéries pour les nutriments, la production par les bactéries résidentes de substances de type antibiotique telles que les bactériocines ou celles de sidérophores qui captent le fer et peuvent s'opposer en cas d'inflammation à la prolifération de protéobactéries pathogènes. Un autre mécanisme plus récemment découvert s'apparente à la construction de niche. Ainsi la production de butyrate à partir des hydrates de carbone alimentaires non digestibles (fibres) permet aux bactéries symbiotiques anaérobies qui prédominent dans le colon normal (firmicutes et bacteroidetes) d'orienter le métabolisme des colonocytes vers la dégradation oxydative des acides gras, très consommatrice d'oxygène. Ces bactéries maintiennent ainsi des conditions d'anaérobiose propices à leur propre croissance mais moins favorables à celle des protéobactéries, une large famille de bactéries anaérobies facultatives dont de nombreuses espèces peuvent exercer des effets pro-inflammatoires ou pathogènes dans le colon lorsqu'elles se multiplient de façon excessive. Un quatrième mécanisme à travers lequel les bactéries symbiotiques protègent leur hôte des bactéries entéropathogènes implique la stimulation des défenses immunitaires de l'hôte. Il sera discuté ci-dessous. Ces différents mécanismes participent à créer et maintenir un écosystème digestif favorable à l'implantation d'espèces résidentes (symbiontes) et résistant à l'invasion par des bactéries pathogènes. Néanmoins, du fait de la croissance bactérienne très rapide, des modifications, même mineures, de l'écosystème intestinal, peuvent modifier les compétitions entre bactéries et favoriser l'émergence et la multiplication d'espèces pathogènes plus aptes à survivre et à se multiplier dans ces nouvelles conditions. L'inflammation colique est ainsi propice à l'expansion des protéobactéries aux dépens des firmicutes. Une

meilleure compréhension des mécanismes qui contrôlent l'écosystème intestinal devrait permettre d'améliorer les stratégies de lutte contre les bactéries pathogènes mais aussi contre les bactéries multirésistantes devenues un problème de santé publique avec l'utilisation massive des antibiotiques.^[3] Ceux-ci, en réduisant la diversité et le nombre des bactéries du microbiote, ouvrent en effet des niches accessibles à la colonisation par des bactéries résistantes et/ou pathogènes. Les altérations du microbiote varient selon l'antibiotique, la durée du traitement et sa répétition. Néanmoins, il est important de souligner que même des traitements de courte durée peuvent induire des changements de composition qui ne sont pas totalement réversibles. L'utilisation des antibiotiques participe ainsi vraisemblablement à la réduction de la diversité du microbiote et à l'émergence de souches aux effets plus pro-inflammatoires telles que les *Escherichia coli* B2 dans les pays industrialisés. Il faut néanmoins souligner que, si les bactéries protègent l'intestin contre les bactéries entéropathogènes, elles ne protègent pas contre tous les agents pathogènes. Ainsi certains virus utilisent les bactéries intestinales pour les aider à coloniser leur hôte.^[4]

Rôle du microbiote dans l'activation physiologique du système immunitaire

Rôle du microbiote dans l'activation des réponses immunes intestinales

Un dialogue très dynamique entre le microbiote et le système immunitaire de l'hôte s'établit lors de la colonisation intestinale après la naissance et se poursuit tout au long de la vie. Ce dialogue est particulièrement actif dans l'intestin où les bactéries, soit à travers des contacts directs avec l'épithélium, soit à travers des métabolites, peuvent moduler les propriétés de la barrière épithéliale et induire le recrutement d'un grand nombre de cellules immunitaires d'origine hématopoïétique qui viennent renforcer cette barrière. Le dialogue entre l'hôte et ses bactéries contribue ainsi à créer un état d'inflammation physiologique indispensable à la formation d'une barrière intestinale efficace, capable de circonscrire les bactéries du microbiote dans la lumière intestinale et d'éviter leur dissémination systémique. Une régulation très précise permet d'éviter une inflammation excessive qui serait délétère à la fois pour l'hôte et pour les bactéries résidentes du microbiote. Dans l'intestin, la colonisation par le microbiote induit ainsi un large éventail de réponses innées. Elle induit la production de mucus, de peptides microbicides et de radicaux libres (espèces réactives de l'oxygène) par l'épithélium. Elle favorise le recrutement de macrophages, de polynucléaires et de cellules lymphoïdes innées. En parallèle, la colonisation induit des réponses adaptatives en activant l'expansion et la différenciation de plasmocytes intestinaux produisant des IgA sécrétoires et celles de nombreux lymphocytes T à la fois pro-inflammatoires (notamment TH17) et régulateurs.^[5,6]

Rôle du microbiote dans l'activation des réponses immunes à distance de l'intestin

Chez un individu immunocompétent en bonne santé, très peu de bactéries peuvent traverser la barrière intestinale, et les bactéries peu nombreuses qui la franchissent sont arrêtées dans les ganglions mésentériques. Lorsque la barrière intestinale est altérée, un plus grand nombre de bactéries peuvent transloquer mais elles sont en majorité détruites dans le foie. Ainsi l'entrée des bactéries dans la circulation sanguine systémique est très limitée. Par contre, de nombreux produits d'origine bactérienne peuvent, eux, franchir la barrière intestinale et passer dans le sang. Il s'agit soit de métabolites issus des bactéries elles-mêmes, soit de métabolites issus de la transformation des aliments. A travers le sang, ces métabolites peuvent arriver au contact des cellules immunitaires, présentes dans la moelle osseuse, le foie ou la rate et moduler le fonctionnement du système immunitaire à distance de l'intestin. Les travaux chez la souris montrent notamment que la présence du microbiote exerce un puissant effet adjuvant sur les défenses anti-infectieuses et tend à inhiber les réponses allergiques. Cet effet du microbiote sur les réponses systémiques est influencé par l'alimentation. Une alimentation riche en fibres permet la production par le microbiote d'acides gras à chaîne courte dont les effets modulateurs sur les réponses allergiques pulmonaires ont été mis en évidence récemment.

Effets du microbiote sur le métabolisme de l'hôte

Un nombre toujours plus important de travaux atteste de l'impact considérable du métabolisme du microbiote sur celui de son hôte aussi bien dans l'intestin qu'à distance.

Comme déjà évoqué ci-dessus, le butyrate produit par les bactéries coliques résidentes capables de digérer les fibres alimentaires, stimule la dégradation oxydative des acides gras, très consommatrice d'oxygène, favorisant le maintien de conditions anaérobies dans la lumière colique.^[7,8]

Au niveau systémique, le microbiote module notamment le métabolisme glucido-lipidique et le stockage de graisses dans le tissu adipeux. F. Bäckhed et le groupe de J. Gordon^[9] ont été les premiers en 2004 à rapporter que les souris axéniques étaient plus minces que les souris élevées dans des conditions conventionnelles. Ils montraient à l'inverse, que la colonisation de ces souris par un microbiote complexe ou par certaines bactéries s'accompagnait d'une augmentation de 60% de leur masse grasse, et ce indépendamment d'une augmentation de la prise alimentaire. Ces auteurs montraient aussi que le microbiote, en favorisant I) la digestion des hydrates de carbone d'origine végétale, II) le transport de glucose dans l'entérocyte, et III) l'angiogenèse intestinale, augmentait la concentration de glucose dans la veine porte. Il s'ensuivait une augmentation de la synthèse des triglycérides dans le foie, puis leur accumulation dans le tissu adipeux. Ces effets étaient associés à une augmentation de la résistance à l'insuline. Le microbiote peut ainsi favoriser l'épargne énergétique chez son hôte. Un tel effet est vraisemblablement favorable si l'hôte a un accès limité aux ressources alimentaires et si celles-ci sont principalement à base de sucres non digestibles d'origine végétale (fibres), situation qui a prévalu largement au cours de l'évolution. Dans la situation de surconsommation alimentaire fréquente dans les pays occidentaux, cet effet pourrait au contraire favoriser syndrome métabolique et obésité. En outre, les régimes riches en graisses et en sucres qui prévalent dans ces pays peuvent aussi favoriser la sélection de bactéries aux effets pro-inflammatoires susceptibles d'aggraver les troubles métaboliques.

Les mécanismes à travers lesquels le microbiote module le métabolisme de son hôte font l'objet d'un nombre croissant d'études. Le travail très élégant récemment publié dans *Cell* par Koh et al^[10] a montré que le propionate d'imidazole produit par certaines bactéries à partir de l'histidine alimentaire, était responsable de la résistance accrue à l'insuline observée chez les souris colonisées, comparée aux souris sans germe, effet qui passe par l'activation de la voie mTORC1. De façon intéressante, le propionate d'imidazole est présent à des concentrations plus élevées dans le sang des sujets atteints de diabète de type 2 comparés à des sujets non diabétiques. En outre le microbiote fécal de sujets atteints de diabète de type 2 est enrichi en souches possédant l'enzyme permettant la conversion de l'histidine en propionate d'imidazole.^[10] Ces résultats permettent d'établir un premier mécanisme précis à travers lequel la composition du microbiote peut favoriser le développement du diabète de type 2.

COMMENTAIRES, CONCLUSIONS

Les interactions entre l'hôte et son microbiote peuvent s'envisager comme une symbiose, au sein de laquelle chacun des deux partenaires bénéficie d'avantages, notamment métaboliques, qui augmentent leur « fitness » respective. Le compromis établi au cours de la longue coévolution entre les bactéries et leurs hôtes s'est appuyé sur la mise en place d'un système immunitaire efficace et finement régulé capable de protéger l'hôte contre l'invasion des bactéries tout en préservant l'homéostasie tissulaire indispensable aux fonctions de digestion et d'absorption de l'intestin.

On constate aujourd'hui des modifications importantes de la composition du microbiote chez les individus vivant dans les sociétés industrialisées. Celles-ci ont été imputées à la transformation du style de vie, et plus particulièrement aux changements de l'alimentation humaine (appauvrie en fibres, enrichie en graisses et sucres rapides), à la consommation d'antibiotiques, et à l'exposition à divers polluants. Ces altérations se caractérisent par une réduction de la diversité bactérienne, la perte de bactéries symbiotiques exerçant des effets favorables sur le métabolisme ou le système immunitaire au profit de bactéries dites « pathobiontes » aux propriétés

souvent proinflammatoires. La réplication bactérienne rapide permet en effet aux populations microbiennes de s'adapter rapidement aux changements de leur environnement dans l'intestin. Ainsi des modifications de la composition du microbiote sont observées dans les mois qui suivent l'arrivée de migrants issus d'une société au mode de vie traditionnel dans un pays industrialisé. A l'inverse, il est plus difficile pour l'hôte d'adapter son métabolisme et son système immunitaire, et l'on suspecte aujourd'hui fortement que les modifications récentes du microbiote créent un déséquilibre des réponses immunitaires et métaboliques favorisant l'épidémie de maladies chroniques métaboliques et inflammatoires qui accompagnent l'industrialisation. Une connaissance approfondie des mécanismes qui sous-tendent les effets du microbiote, comme de ceux qui contrôlent sa composition, est aujourd'hui indispensable pour appréhender précisément son rôle dans ces pathologies invalidantes, et définir des stratégies thérapeutiques ou préventives capables de restaurer une composition du microbiote favorable à la santé humaine.

REMERCIEMENTS

Les travaux du laboratoire d'Immunité intestinale concernant les interactions hôtes microbiote sont financés par le projet européen ERC-2013-AdG-339407-IMMUNOBIOTA, par l'INSERM et le Programme Transversal Microbiote de l'INSERM. L'institut Imagine est financé dans le cadre des investissements d'avenir par le projet ANR-10-IAHU-01.

RÉFÉRENCES

 (Les références renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. McFall-Ngai M, Hadfield MG, Bosch TC, Carey HV, Domazet-Lošo T, Douglas AE, Dubilier N, Eberl G, Fukami T, Gilbert SF, Hentschel U, King N, Kjelleberg S, Knoll AH, Kremer N, Mazmanian SK, Metcalf JL, Neelson K, Pierce NE, Rawls JF, Reid A, Ruby EG, Rumpho M, Sanders JG, Tautz D, Wernegreen JJ. Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110(9):3229-36.
2. Miller CP, Bohnhoff M, Rifkind D. The effect of an antibiotic on the susceptibility tract to salmonella infection. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1957; 68: 51-58.
3. Schnupf P, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Modulation of the gut microbiota to improve innate resistance. *Curr Opin Immunol* 2018; 54:137-144.
4. Erickson AK, Jesudhasan PR, Mayer MJ, Narbad A, Winter SE, Pfeiffer JK. Bacteria facilitate enteric virus co-infection of mammalian cells and promote genetic recombination. *Cell Host Microbe* 2018; 23(1):77-88.e5.
5. Balmer ML, Slack E, de Gottardi A, Lawson MA, Hapfelmeier S, Miele L, Grieco A, Van Vlierberghe H, Fahrner R, Patuto N, Bernsmeier C, Ronchi F, Wyss M, Stroka D, Dickgreber N, Heim MH, McCoy KD, Macpherson AJ. The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med* 2014; 6(237):237ra66.
6. Macpherson AJ, Smith K. Mesenteric lymph nodes at the center of immune anatomy. *J Exp Med* 2006; 203(3):497-500.
7. Byndloss MX, Bäumlér AJ. The germ-organ theory of non-communicable diseases. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16(2):103-110.
8. Byndloss MX, Pernitzsch SR, Bäumlér AJ. Healthy hosts rule within: ecological forces shaping the gut microbiota. *Mucosal Immunol* 2018; 11(5):1299-1305.
9. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(44):15718-23.
10. Koh A, Molinaro A, Ståhlman M, Khan MT, Schmidt C, Mannerås-Holm L, Wu H, Carreras A, Jeong H, Olofsson LE, Bergh PO, Gerdes V, Hartstra A, de Brauw M, Perkins R, Nieuwdorp M, Bergström G, Bäckhed F. Microbially produced imidazole propionate impairs insulin signaling through mTORC1. *Cell* 2018; 175(4):947-961.e17.