

COLLOQUE 2018

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

Le microbiote intestinal : définitions, constitution et défis

Professeur Patrice DEBRE (Paris)
Sorbonne Université CIMI Paris, UPMC/ Inserm, U1135
Département d'Immunologie - Hôpital Pitié-Salpêtrière
83, boulevard de l'hôpital 75013 Paris

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

INTRODUCTION

Les microbes sont responsables de 25% de la mortalité dans le monde, avec 14 millions de décès par an, et la population infantile est particulièrement touchée.^[1] Cette mortalité par maladies infectieuses concerne principalement les pays à faible revenu où elles sont la première cause de mortalité.^[2,3]

Les données épidémiologiques mondiales indiquent également une émergence considérable de nouvelles pathologies infectieuses : entre 1940 et 2004, 335 nouvelles maladies infectieuses ont été identifiées.^[4]

Les microbes ne constituent pas un groupe scientifique homogène : en font ainsi partie les levures, les champignons, les virus et les bactéries. Le corps humain comporte environ 100 000 milliards de bactéries de plus de 500 espèces différentes. Le « microbiote » est l'ensemble des bactéries retrouvées chez l'homme et qui cohabitent avec lui, et ce, quelle que soit leur localisation. A l'instar de l'empreinte digitale, chaque individu a un microbiote qui lui est propre en fonction de la combinaison dont il a hérité à sa naissance et de l'ensemble de son vécu par la suite.^[5]

L'ensemble des bactéries formant le microbiote et l'Homme qui les abrite ont une vie commune aux multiples facettes, partenariale, animée de diverses corrélations et interactions. Le parasitisme, une interaction qui tue, en est un exemple comme la symbiose qui protège. Le système immunitaire apprend en effet, par les micro-organismes qu'il tolère, à résister à ceux qui lui sont dangereux. « D'un côté les parasites, microbes, champignons ou virus qui vivent aux dépens de l'hôte et le forcent à évoluer pour parer leurs attaques ; de l'autre les symbioses, l'alliance bénéfique entre deux espèces à la recherche d'une bonne entente, ou mieux, d'un bénéfice, autant pour le parasite que pour l'hôte ».

Le microbiote est aujourd'hui considéré comme un organe à part entière. Toutefois, plus étonnant encore que le fait d'être un organe, le microbiote nous met en présence d'un phénomène de coévolution, un phénomène beaucoup plus général que le seul fait de son contenu en bactéries. Nous sommes face à une interaction entre un nombre estimé à 10^{14} bactéries qui constituent cet organe et ce qui constitue véritablement l'être humain. Au terme d'une coévolution, deux êtres vivants ne font plus qu'un. Il s'agit là, probablement, d'un des facteurs dominants de l'évolution des espèces au cours de l'histoire de l'humanité. L'Homme doit en effet « aux multitudes de bactéries qui vivent pour lui et avec lui, d'avoir franchi les milliards d'années qui le séparent de leur première rencontre ».

LE MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote intestinal, autrefois et encore couramment appelé « flore intestinale », est le microbiote le plus important du corps humain. Entre la bouche et l'anus, sur une surface considérable de près de 400 m², plusieurs centaines de milliards de bactéries y cohabitent. C'est de fait dans le tube digestif qu'on trouve le plus grand nombre de bactéries, mais c'est aussi là que leur influence sur la physiologie de l'organisme semble déterminante.

En effet, à l'importance considérable des bactéries s'ajoutent des corrélations avec un certain nombre de pathologies, corrélations dont nous ne savons pas encore le rôle exact. Nous sommes face à une écologie microbienne,^[6] une répartition où se révèle, dans le microbiote intestinal, la prédominance de grands phyla de firmicutes et de bacteroidetes^[7] mais également d'autres bactéries telles que les actinobactéries et les protéobactéries qui prennent plus ou moins d'importance selon les études et dont certaines peuvent jouer un rôle physiologique ou pathologique important. On note également l'existence d'archaeobactéries. Ce phylum, qui fait l'intérêt de toutes les observations, permet de montrer à la fois le panel tant sur le plan de la répartition que sur les modifications capitales qui peuvent intervenir en termes de fonction et de nombre.

SA PRÉSENTATION

Le microbiote intestinal n'est qu'un des microbiotes du corps humain.^[7] Il se caractérise par une localisation préférentielle des différentes populations de bactéries le long du tube digestif, induite par des facteurs à la fois intrinsèques et extrinsèques qui régulent ces populations.^[8] Les bactéries subissent au fur et à mesure de leur passage dans le tube digestif une sorte de pression sélective ou attractive, en fonction du milieu qui s'y trouve. Le rôle spécifique du pH et de l'acidité de l'estomac est particulièrement important pour l'*Helicobacter* par exemple, ou l'oxygène pour la majorité des bactéries qui sont des anaérobies. La motricité du tube digestif et le mucus y ont également un rôle important, ainsi que d'autres sécrétions. Les peptides antimicrobiens peuvent avoir un important rôle à jouer, comme l'immunité avec les sécrétions d'IgA. Parallèlement à ces facteurs intrinsèques dont la panoplie complète reste encore à découvrir, des facteurs extrinsèques interviennent également dans la composition du microbiote. Parmi ceux-ci, l'alimentation est au premier rang : « nous sommes ce que nous mangeons ». Entre autres facteurs extrinsèques^[8] on a pu identifier les antibiotiques - un point capital dans le contexte de la lutte actuelle contre la résistance aux antibiotiques et leur prise répétée - et les laxatifs qui modifient la motilité. Cette importante diversité écologique varie selon les aliments, les régions et les populations.

SON DÉVELOPPEMENT ET SA COLONISATION

À la naissance, le microbiote est stérile. Sa colonisation par des bactéries aérobies puis bifides (flore bleue) est fonction de divers facteurs d'influence tels que le mode d'accouchement, l'alimentation, l'environnement, l'antibiothérapie ou l'âge.

Le microbiote intestinal se développe tout au long de la vie, dès la naissance.^[9] Ainsi, les conditions de la naissance puis celles des premiers âges de la vie ont une importance considérable. Les microbiotes diffèrent en effet selon le mode de délivrance : par voie basse, avec l'influence de la flore vaginale, ou par césarienne. Ils seront également influencés par l'alimentation de l'enfant, l'un des nombreux facteurs qui façonnent son microbiote. Celui du nouveau-né qui aura commencé son alimentation par l'allaitement maternel diffèrera de celui alimenté par lait maternisé. En effet, l'ingestion du lait maternel ensemence de micro-organismes issus du lait maternel le microbiote en devenir du nouveau-né et influence sa composition même lorsque l'allaitement n'est plus l'alimentation principale. L'allaitement favorise les bactéries bifides, plus de 130 molécules de sucres différents, et varie selon l'alimentation maternelle et selon les espèces. Par la suite, l'évolution des apports alimentaires chez l'enfant est un facteur d'influence primordial sur la composition de son microbiote.

En dépit de ces certitudes, cette disparité n'a pas été totalement approfondie et l'effet possible des premiers âges de la vie sur les différentes sessions plus tardives n'a pas encore été identifié de façon précise. Au fur

et à mesure de l'évolution de l'individu et de son alimentation jusqu'à 6-24 mois, il se crée une série de modifications et d'interactions avec divers facteurs, en particulier les cytokines.^[9]

À QUOI SERT LE MICROBIOTE

Microbiote et digestion

L'une des deux principales fonctions du microbiote est son rôle dans la digestion des aliments que l'hôte ne peut digérer. Le microbiote, en particulier, dégrade les amidons résistants présents dans un grand nombre d'aliments et les fibres alimentaires présentes notamment dans les fruits, contribuant à lui fournir de l'énergie et à produire des vitamines. Des populations bactériennes différentes offrent des familles d'enzymes capables, chacune, de couper différents sucres.

Outre leur action sur les glucides, les enzymes bactériennes ont aussi la capacité de dégrader les peptides. Neuf acides aminés essentiels sur 20 ne peuvent être synthétisés par l'homme ; le microbiote apporte une aide à cette synthèse, au-delà de la sécrétion des sucs digestifs, trypsine et pepsine.

Les enzymes bactériennes ont également une action sur les lipides et le métabolisme du cholestérol. Cette activité fait l'objet de recherches à l'heure actuelle, de même que leur interférence avec les vitamines dont les vitamines K et B12.

Microbiote et défenses immunitaires

Une problématique liée au microbiote consiste à déterminer comment les bactéries potentiellement pathogènes sont éliminées. Plusieurs possibilités ont été identifiées comme pouvant contribuer à l'inhibition des micro-organismes : inhibition directe, compétition avec les nutriments, et stimulation de la défense immunitaire (sécrétion des IgA).^[10]

Les interactions du microbiote intestinal avec le système immunitaire constituent une autre problématique du microbiote. La deuxième fonction du microbiote porte sur le développement des systèmes de reconnaissance du système immunitaire, pour l'adapter à la reconnaissance des signaux de danger par la différenciation et l'éducation du système immunitaire vis-à-vis de ces signaux. Il s'agit d'arriver à un équilibre très particulier qui correspond à une balance entre les capacités qu'ont ces bactéries commensales d'être pro- et anti-inflammatoires et le système immunitaire lui-même. Dans un système immun efficace et tolérant, cet équilibre (eubiose) s'associe à une robustesse du système immunitaire *T Reg*, les cellules T jouant un rôle important dans l'immunorégulation. Une dysbiose, ou déséquilibre bactérien, consiste en un excès de bactéries commensales pro-inflammatoires qui induit une diminution de la tolérance, ou une réduction de celles-ci, indiquant un système immunitaire inefficace. Dans l'un ou l'autre cas, le système immunitaire est altéré, provoquant ou exacerbant une inflammation locale ou systémique.

LES MENACES ET DÉFIS LIÉS AU MICROBIOTE

Les résultats de recherches dans diverses pathologies indiquent que le microbiote est sans doute responsable, au moins en partie, de leur apparition. Obésité^[11,12], cancer^[13], désordres neuropsychiatriques et troubles du comportement^[14,15], affections allergiques^[16,17], inflammatoires^[18] et auto-immunes^[19,20], sont autant de pathologies actuellement étudiées pour déceler l'origine de leur survenue ou de leur aggravation à travers l'étude des germes commensaux. Le microbiote intestinal est une interface entre l'immunité muqueuse, le métabolisme, l'homéostasie énergétique, la physiologie et la santé, et une série de pathologies et leurs corrélations.^[21]

COMMENTAIRES, CONCLUSIONS

Le microbiote représente un des principaux exemples de symbiose, indispensable à la vie de l'individu, en se comportant avec les cellules de l'hôte comme un super-organisme. Il contribue grandement à la digestion des aliments, fournissant à son hôte de l'énergie et des vitamines. Son rôle est considérable dans le développement du système immunitaire pour l'adapter à la reconnaissance des signaux de danger.

La métagénomique a permis de mieux caractériser le microbiote, confirmant l'importance numérique de ces populations bactériennes, leur diversité d'espèces et leur richesse fonctionnelle. Des phénomènes de dysbiose ont relié des anomalies du microbiote à diverses pathologies, cancers digestifs, désordres métaboliques, obésité, affections auto-immunes et troubles neuropsychiatriques. La caractérisation du microbiote, de ses fonctions et de ses anomalies représente ainsi un important défi et l'un des principaux enjeux pour l'étude de la physiologie de l'homme et de ses pathologies.^[5]

RÉFÉRENCES (Les références renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. Keller F. Les nouvelles menaces des maladies infectieuses émergentes: rapport d'information de Mme Fabienne KELLER, fait au nom de la Délégation sénatoriale à la prospective. Sénat 2012;638:2011-2012. <http://www.senat.fr/notice-rapport/2011/r11-638-notice.html>. Accessed 21 February 2019.
 2. Dye C. After 2015: infectious diseases in a new era of health and development. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369(1645):20130426.
 3. Bhutta ZA, Sommerfeld J, Lassi ZS, Salam RA, Das JK. Global burden, distribution, and interventions for infectious diseases of poverty. *Infect Dis Poverty*. 2014;3:21.
 4. Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451(7181):990-3.
 5. Debré P. L'homme microbiotique. Ed. Odile Jacob, 2015.
 6. Morgan XC, Segata N, Huttenhower C. Biodiversity and functional genomics in the human microbiome. *Trends Genet*. 2013;29(1):51-8.
 7. Microbiote, ce nouveau monde intérieur. <http://vaincre.fr/microbiote-votre-nouveau-monde-interieur>. Accessed 29 February 2019.
 8. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159-76.
 9. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012;148(6):1258-70.
 10. Stecher B, Hardt WD. Mechanisms controlling pathogen colonization of the gut. *Curr Opin Microbiol*. 2011;14(1):82-91.
 11. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):747-56.
 12. Schugar RC, Shih DM, Warriar M, et al. The TMAO-producing enzyme flavin-containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beiging of white adipose tissue. *Cell Rep*. 2017;19(12):2451-61.
 13. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015;348(6230):80-6.
 14. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol*. 2017;23(30):5486-98.
 15. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451-63.
 16. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(6):842-50.
 17. Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, et al. Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy. *Nutrients*. 2017;9(7).
 18. Sheehan D, Moran C, Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2015;50(5):495-507.
 19. Burcelin R. Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. *Biol Aujourd'hui*. 2017;211(1):1-18.
 20. Abdelhamid L, Luo XM. Retinoic acid, leaky gut, and autoimmune diseases. *Nutrients*. 2018;10(8).
 21. de Wouters T, Doré J, Lepage P. Does our food (environment) change our gut microbiome ('in-vironment'): a potential role for inflammatory bowel disease? *Dig Dis*. 2012;30 Suppl 3:33-9.
-