

Les secrets du microbiote

Pr Jacques Amar

Des clés pour contrôler sa santé



ellipses



1

Composition et déterminants du microbiote intestinal



Le microbiote intestinal c'est-à-dire la communauté des micro-organismes qui peuplent notre intestin est la communauté la plus peuplée parmi toutes celle qui nous « revêtent » tels que par exemple le microbiote pulmonaire, le microbiote de la cavité buccale ou le microbiote vaginal ou qui nous habitent tels que les microbiotes tumoraux.



Le microbiote intestinal : un monde en équilibre

Le microbiote intestinal est composé de milliers de milliards de micro-organismes : bactéries, virus, champignons. On estime le nombre des bactéries aux environs de 10 000 milliards et il faudrait ajouter probablement autant de zéro pour les virus et les champignons. Son poids chez un individu adulte est d'environ 1,5 kilo. Ces micro-organismes ne sont pas répartis de façon homogène tout au long du tube digestif. Leur densité augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'acidité gastrique. Ils vivent dans un film à l'interface entre la paroi intestinale et la lumière intestinale. Au sein de ce film, les micro-organismes se reproduisent, synthétisent des molécules, échangent des informations, entre eux et avec les cellules humaines et

notamment les cellules immunitaires. Ce monde complexe se maintient dans un équilibre dynamique entre ses différentes composantes et les cellules humaines notamment celles chargées d'assurer la défense de l'organisme ou de filtrer les passages d'éléments étrangers de l'intestin vers l'intérieur de notre corps. Modifier cet équilibre n'est pas toujours aisé. Ainsi, après une antibiothérapie qui va provoquer un bouleversement de surface de grande ampleur, les équilibres préexistants ont tendance à se reconstituer sans revenir toutefois à l'identique. Un exemple nous est donné de cette difficulté à faire évoluer cet équilibre en cas d'intégration au sein du microbiote intestinal d'une bactérie pathogène nommée *Clostridium difficile*. Cette bactérie responsable de la sécrétion de toxines très nocives pour notre organisme peut s'avérer difficile à éradiquer : chez certains patients, malgré des cures répétées d'antibiotiques *a priori* efficaces sur cette bactérie et théoriquement capables de l'éradiquer, elle se remet cependant à proliférer. Dans ce cas, la transplantation fécale s'est imposée comme la stratégie thérapeutique de référence pour guérir de cette infection devenue chronique. Ainsi, seule la modification radicale du microbiote qu'entraîne la transplantation fécale permet d'éliminer durablement le pathogène et de rompre l'équilibre qui lui permettait d'échapper à la disparition qu'aurait dû entraîner l'antibiotique.

Qu'est ce qui influence la composition du microbiote intestinal ?

Au premier rang des déterminants du microbiote intestinal figure l'alimentation. Ainsi le microbiote intestinal d'une personne vivant en milieu urbain aux États-Unis et qui consomme beaucoup d'aliments manufacturés sera différent du microbiote d'une personne vivant en milieu rural en Amazonie. Une étude parue dans la revue *Nature* en 2012 l'a clairement montré. Dans cette étude, les chercheurs ont comparé le microbiote intestinal de 531 Amérindiens résidant au

Venezuela à celui d'habitants de régions rurales du Malawi sur le continent africain et enfin aux microbiotes de personnes résidant en milieu urbain aux USA. Des différences marquées, perceptibles quel que soit l'âge, étaient observées entre les volontaires habitant en milieu urbain aux USA et les personnes habitant en milieu rural en Amérique du Sud ou en Afrique. D'autre part, au sein de chacune de ces trois populations, des différences de microbiote étaient aussi mises en évidence selon les âges de la vie (0-3 ans, 3-17 ans, après 17 ans). À cet égard, on est capable aussi de discerner dans la composition du microbiote d'un individu, l'impact de la « métagénétique » maternelle c'est-à-dire du microbiote intestinal transmis par sa mère notamment lors de la naissance et de la proximité physique avec les personnes qui nous entourent. Ainsi dans une étude parue en 2023 dans la revue Nature, les chercheurs ont analysé le microbiote intestinal de plus de 9 700 personnes dont des apparentés et ils ont pu ainsi distinguer au sein des microbiotes des individus, les caractéristiques liées au microbiote transmis par la mère notamment lors de la naissance, les caractéristiques liées à la transmission de microbiote qui s'opère avec les personnes avec qui l'individu cohabite et enfin les caractéristiques spécifiques de la population dans laquelle l'individu évolue. Environ la moitié des espèces bactériennes observées chez un individu relève de la transmission mère enfant. Il est remarquable de constater que l'empreinte maternelle sur le microbiote de son enfant persiste tout au long de la vie. Ensuite, environ la présence d'un tiers des espèces bactériennes composant le microbiote intestinal est expliquée par une transmission horizontale du fait d'une cohabitation au sein d'un même foyer par exemple. Cette proportion augmente avec la durée de la cohabitation. Ces résultats solidement étayés dans cette étude grande ampleur suggèrent donc qu'une partie des prédispositions familiales à la bonne ou à la mauvaise santé peuvent s'expliquer non pas par l'héritage génétique donné par les deux parents mais par un héritage de microbiote apporté par la mère : une hérédité « métagénomique » en quelque sorte.

À cet égard, dans une très importante étude parue dans la revue Nature en 2021, il a été analysé le rôle du microbiote intestinal présent à un très jeune âge. Ce microbiote qui s'installe chez le nouveau-né après la naissance est donc en grande partie du microbiote transmis par la mère. Ce microbiote du nouveau-né et du jeune enfant est très important car c'est sur lui que repose au moins en partie l'éducation du système immunitaire de l'enfant. En effet, les chercheurs ont montré qu'il existait un transport de protéines appartenant à des bactéries intestinales très important pour l'éducation du système immunitaire de l'enfant : ces protéines bactériennes sont captées par des cellules intestinales humaines appelées cellules dendritiques et sont transportées vers un organe situé dans la cage thoracique appelé le thymus. Le thymus est un organe essentiel pour l'éducation du système immunitaire et son rôle diminue avec l'âge. Ainsi, de la naissance jusqu'à l'âge de 12 à 13 ans sa taille augmente pour diminuer ensuite. C'est dans le thymus qu'a lieu la maturation d'une catégorie de globules blancs appelés les lymphocytes T. Cette maturation est en fait un processus de sélection visant à maintenir en activité les lymphocytes T capables de reconnaître et de détruire les cellules infectées, les bactéries pathogènes ou les cellules cancéreuses et au contraire d'éliminer les lymphocytes T qui seraient susceptibles de reconnaître les cellules normales de notre organisme. En effet, le maintien en activité de cellules de défense capables de reconnaître et d'attaquer nos propres cellules pourrait conduire à l'apparition de ce qu'on appelle des maladies auto-immunes, c'est-à-dire des maladies où notre système immunitaire se retourne contre nous telles que par exemple la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé. De fait, cette étude montre le rôle clé joué par le microbiote intestinal acquis dès le plus jeune âge dans l'éducation et la programmation sur le long terme de notre système immunitaire. Ainsi ce couple microbiote intestinal-système immunitaire qui se met en place sur les trois premières années de vie est en mesure d'influencer le maintien en bonne santé des individus tout au long de leur vie.

De fait, de nombreuses différences de microbiote ont été notées chez des patients porteurs de maladies chroniques par rapport à des sujets qui en sont indemnes. Ainsi, il a été observé des différences entre le microbiote intestinal de patients obèses et de personnes de poids « normal » ou des différences de microbiote intestinal entre des patients hypertendus et des sujets indemnes d'hypertension artérielle. De façon encore plus importante, il a été montré que ces microbiotes intestinaux étaient non seulement des témoins de la maladie mais également des acteurs de celle-ci. Ainsi, il a été observé que la transplantation fécale de microbiote intestinal de patients obèses conduisait à une prise de poids plus importante chez la souris que lorsque la transplantation fécale était opérée à partir de fèces obtenues chez des sujets de poids « normal ». Il a été de plus montré que le microbiote intestinal des patients en surpoids facilitait l'absorption intestinale de nutriments par l'organisme ce qui revient à donner une explication au sentiment parfois exprimé : « un rien me profite ». Le même type de résultat a été obtenu pour l'hypertension artérielle. Des souris ayant eu une transplantation fécale à partir de fèces émises par des patients hypertendus ont une pression artérielle qui devenait plus haute que lorsque les fèces étaient obtenues chez des personnes exemptes d'hypertension artérielle. La découverte que des caractéristiques majeures pour notre état de santé comme le poids ou la pression artérielle pouvaient être transmises par les fèces remonte au début des années 2000. Cette découverte a représenté une rupture dans la compréhension de la santé humaine. En parallèle, il a été montré le rôle du système immunitaire intestinal à l'interface entre le microbiote intestinal et les organes cibles responsables du diabète ou de l'hypertension artérielle tels que le tissu adipeux. En effet, il a été montré par deux équipes indépendantes que l'immunité intestinale, gouvernée par une catégorie de lymphocytes appelés lymphocytes TH17, jouait un rôle central dans l'action de l'insuline et donc sur la concentration de sucre dans le sang et aussi sur la pression artérielle. Concernant la pression artérielle, il a été de plus

montré que l'administration d'un probiotique permettait en modulant l'action de ces lymphocytes de réguler la pression artérielle dans des modèles animaux. De fait, il est probable que l'éducation du système immunitaire dans les trois premières années de la vie de l'enfant par le microbiote intestinal, notamment transmis par la mère, est en mesure d'influencer le maintien en bonne santé ou au contraire de favoriser l'installation de nombreuses maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle ou le diabète.

Compte tenu du rôle du microbiote intestinal de l'enfant dans l'éducation de son système immunitaire et de l'importance du microbiote maternel dans la construction du microbiote intestinal de l'enfant, de nombreuses études ont évalué l'impact d'une naissance par césarienne sur le microbiote du bébé et sur sa bonne santé ultérieure. Avant de développer plus avant ce paragraphe et éviter toute mauvaise interprétation, il faut tout d'abord et avant tout rappeler que la naissance par césarienne permet de sauver la vie de la mère et de son bébé dans de nombreuses pathologies telles que certaines prééclampsies, une mauvaise présentation du bébé, etc. Il ne faut donc pas que les éléments présentés ici représentent un obstacle pour accepter une proposition de césarienne faite par l'équipe soignante. Dans une étude extensive publiée en 2019 dans la revue Nature, les chercheurs ont d'abord documenté la survenue pour certains nouveau-nés, nés par césarienne d'une colonisation intestinale par des bactéries pathogènes issues de l'environnement hospitalier. La même problématique peut aussi survenir pour des bébés dont la mère a reçu une antibiothérapie avant l'accouchement et qui ne sont pas nourris au sein. Dans le cadre de cette étude, les auteurs ont comparé le microbiote de la mère et de son ou de ses bébés selon le mode d'accouchement. L'étude a démontré l'impact majeur d'une césarienne sur le microbiote du bébé. Le microbiote des bébés qui ont pu bénéficier d'un accouchement par les voies naturelles était enrichi des bactéries présentes au niveau des voies urinaires et génitales de la mère telles que Bifidobacterium, notamment Bifidobacterium

longum, Bacteroides, Escherichia. À l'inverse le microbiote des bébés nés par césarienne était enrichi en Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus, Klebsiella, Enterobacter Cloacae et Clostridium perfringens : il s'agit de bactéries rencontrées communément dans un environnement hospitalier. Cette spécificité du microbiote acquis à la naissance et son impact sur le développement du système immunitaire ont pu contribuer aux problématiques de santé plus fréquemment rencontrées chez les personnes nées par césarienne telles qu'elles ont été mises en évidence dans les études épidémiologiques. Ainsi dans une analyse regroupant des études publiées sur le sujet, les chercheurs ont montré une augmentation d'environ 30 % du risque de survenue de troubles de l'attention chez les enfants nés par césarienne. De même une augmentation de la fréquence de l'asthme ou de l'obésité a été observée. De façon très intéressante une étude a été conduite pour déterminer l'intérêt d'un ensemencement du nouveau-né, né par césarienne avec le microbiote vaginal de sa mère. Il s'agit d'une étude conduite auprès de 68 nouveau-nés dont les parents étaient volontaires pour que leur enfant participe à l'étude. Ces nouveau-nés, tous nés par césarienne, ont été après tirage au sort répartis dans deux groupes distincts : un premier groupe de bébés chez qui du microbiote vaginal de leur mère a été appliqué et un second groupe où les bébés ont reçu une application de placebo. L'étude était conduite en aveugle c'est-à-dire que ni les parents, ni les investigateurs n'étaient en mesure de savoir dans quel groupe les bébés avaient été répartis. Les critères d'évaluation étaient le microbiote intestinal des enfants et aussi des critères de développement. Au terme de l'étude, les chercheurs ont conclu sur la sûreté du transfert du microbiote vaginal, et l'impact de ce transfert sur le microbiote intestinal du bébé et son effet favorable sur le développement. Une autre étude conduite en Chine a été publiée. Elle a été conduite auprès de 120 enfants en utilisant aussi la technique du tirage au sort. Les nouveau-nés, nés par césarienne, ont donc été répartis par le tirage au sort en deux groupes : un groupe qui a eu

l'ensemencement par le microbiote vaginal et l'autre groupe qui a reçu les soins habituels. Les critères d'évaluation étaient la courbe pondérale jusqu'à l'âge de 2 ans et la survenue d'allergie. Au terme de l'étude, il n'a pas été observé de différence significative sur le microbiote intestinal des enfants des deux groupes. Il n'a pas été non plus observé de différence sur leur poids ou la survenue d'allergie. Au regard de ces résultats contrastés et du faible nombre d'études publiées, il est encore trop tôt pour tirer des conclusions sur l'intérêt d'une modification précoce du microbiote intestinal du nouveau-né, né par césarienne.

Pour en savoir plus



- 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 Nov 2;101(44):15718-23. Cet article est en accès libre sur internet : [doi: 10.1073/pnas.0407076101](https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101). *Epub 2004 Oct 25*. PMID: 15505215; PMCID: PMC524219.



- Valles-Colomer M, Blanco-Míguez A, Manghi P, Asnicar F, Dubois L, Golzato D, Armanini F, Cumbo F, Huang KD, Manara S, Masetti G, Pinto F, Piperni E, Punčochář M, Ricci L, Zolfo M, Farrant O, Goncalves A, Selma-Royo M, Binetti AG, Becerra JE, Han B, Lusingu J, Amuasi J, Amoroso L, Visconti A, Steves CM, Falchi M, Filosi M, Tett A, Last A, Xu Q, Qin N, Qin H, May J, Eibach D, Corrias MV, Ponzoni M, Pasolli E, Spector TD, Domenici E, Collado MC, Segata N. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. *Nature*. 2023 Feb;614(7946):125-135. Cet article est en accès libre sur internet : [doi: 10.1038/s41586-022-05620-1](https://doi.org/10.1038/s41586-022-05620-1). *Epub 2023 Jan 18*. PMID: 36653448; PMCID: PMC9892008.



- Zegarra-Ruiz DF, Kim DV, Norwood K, Kim M, Wu WH, Saldana-Morales FB, Hill AA, Majumdar S, Orozco S, Bell R, Round JL, Longman RS, Egawa T, Bettini ML, Diehl GE. Thymic development of gut-microbiota-specific T cells. *Nature*. 2021 Jun;594(7863):413-417. Cet article est en accès libre sur internet : [doi: 10.1038/s41586-021-03531-1](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03531-1). *Epub 2021 May 12*. PMID: 33981034; PMCID: PMC8323488.



- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027-31. [doi: 10.1038/nature05414](https://doi.org/10.1038/nature05414). PMID: 17183312.