

Modifications de la population microbienne et leurs relations avec la santé humaine et les maladies



A. YAHI, S. OULD KABLIA.
Service d'Endocrinologie,
Hôpital Central de l'Armée Mohamed Seghir Nekkache, Ain Naâdja, Alger.

Résumé

Le microbiome intestinal est devenu un régulateur clé du métabolisme de l'hôte. À travers différents mécanismes le microbiome intestinal influence le métabolisme énergétique de son hôte, mettant en évidence les interactions complexes entre les microbes intestinaux, leurs métabolites et cellules hôtes. Ainsi, le microbiote intestinal est impliqué dans la genèse de nombreuses pathologies extra-intestinales telles que l'obésité, la stéatose hépatique non alcoolique et le diabète sucré de type 2 ; en plus des pathologies intestinales surtout inflammatoires. Parmi les métabolites bactériens les plus importants figurent les acides gras à chaîne courte, qui servent de source d'énergie directe pour les cellules hôtes, stimulent la production d'hormones intestinales et agissent sur le cerveau pour réguler la prise alimentaire. Certains facteurs externes, tels que les antibiotiques, l'alimentation et l'exercice physique, affectent le microbiome et donc l'homéostasie énergétique. Actuellement il existe un grand nombre de preuves soutenant le concept que les thérapies basées sur le microbiote intestinal (prébiotiques, probiotiques, transplantation de microbiote fécal, et autres) peuvent être utilisées pour moduler ce microbiote et par conséquent le métabolisme de l'hôte. Ainsi, le maintien d'une bonne santé de l'écosystème intestinal pourrait aider à éviter l'apparition et le développement précoces de ces maladies.

>>> Mots-clés :

Microbiote intestinal, dysbiose, obésité, diabète, inflammation de bas grade, endotoxémie métabolique.

Le microbiote intestinal

Depuis quelques années, le microbiote intestinal agite la communauté scientifique. On connaissait depuis longtemps, son rôle dans la dégradation des fibres alimentaires non digérées par les hydrolases du tractus digestif

Abstract

The gut microbiome has become a key regulator of host metabolism. Through various mechanisms, the intestinal microbiome influences the energy metabolism of its host, highlighting the complex interactions between intestinal microbes, their metabolites and host cells. Thus, the intestinal microbiota is involved in the genesis of many extra-intestinal pathologies such as obesity, non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus; in addition to intestinal pathologies, especially inflammatory. Among the most important bacterial metabolites are short chain fatty acids, which serve as a direct source of energy for host cells, stimulate the production of intestinal hormones and act on the brain to regulate food intake. Certain external factors, such as antibiotics, diet and exercise, affect the microbiome and therefore energy homeostasis. Currently there is a large body of evidence supporting the concept that therapies based on the gut microbiota (prebiotics, probiotics, transplantation of faecal microbiota, and others) can be used to modulate this microbiota and therefore the metabolism of the host. Thus, maintaining good health of the intestinal ecosystem could help prevent the early onset and development of these diseases.

>>> Key-words :

Intestinal microbiota, dysbiosis, obesity, diabetes, low grade inflammation, metabolic endotoxemia.

gastro-intestinal, par contre son impact dans la modulation immunitaire, les maladies inflammatoires de l'intestin, le syndrome de l'intestin irritable, et surtout son implication dans les maladies métaboliques telles

que l'obésité et le diabète de type 2, sont de découverte plus récente et font actuellement l'objet de nombreux travaux et de multitude publications.

Des milliards de microbes colonisent le corps humain, y compris les bactéries, les champignons, les virus. Ces micro-organismes (eucaryotes) sont répartis sur toute la longueur du tube digestif (tractus gastro-intestinal). Dans chaque site différent du tractus gastro-intestinal, il existe une composition, ainsi qu'un nombre variable de bactéries. L'homme héberge environ cent mille milliards de bactéries, le nombre de bactéries augmente progressivement depuis l'estomac jusqu'au côlon.

Ce dernier, compte tenu du nombre de bactéries présentes, constitue une véritable chambre de fermentation. Sur l'ensemble de deux milles espèces bactériennes qui peuvent coloniser l'intestin, chaque individu contient cent à deux cent espèces, subdivisées en deux grandes catégories, celles présentes chez tous les individus, nommées le noyau central ou les piliers du microbiote : Bacteroidetes, Firmicutes et Actinobacteria ; et les bactéries propres à chacun d'entre nous et qui représentent notre identité métagénomique. C'est pourquoi il est difficile de définir un microbiote normal. Ce qui est important, c'est la biodiversité (caractéristique majeure du microbiote).

Métagénome : il s'agit de l'étude de la communauté de gènes bactériens par différentes techniques et notamment par l'étude métagénomique, qui vise à séquencer directement ces gènes et reconstituer les espèces bactériennes à partir de ce séquençage. Ces techniques sont essentielles car indépendantes de la culture bactérienne (seules 20 à 30 % des bactéries sont cultivables, car la majorité sont anaérobiques).

Le microbiome (collectif des gènes bactériens) est cent à quatre cents fois plus grand que le génome humain, il peut évoluer dynamiquement selon la composition bactérienne.

D'où vient ce microbiote ?

Dès la naissance, à moins d'être placé dans un environnement stérile, le nouveau-né est colonisé par les bactéries de l'environnement, et la symbiose « hôte-microbiote » se met en place progressivement. Le mode d'accouchement détermine la primo-colonisation bactérienne, l'enfant né par voie basse est colonisé par des bactéries d'origine maternelle, en particulier des bactéries vaginales, fécales ou cutanées. Le mode d'alimentation (d'allaitement), l'environnement et l'hygiène, puis la prise de médicament (antibiotiques) ou la diversification alimentaire, influencent cette colonisation bactérienne.

Il faut environ deux à trois ans pour avoir un microbiote mature.

Au fur et à mesure de son installation, le microbiote va pouvoir exprimer ses propriétés physiologiques et devenir essentiel pour le développement harmonieux de l'hôte. Sa composition au cours de la vie, peut varier transitoirement en fonction des conditions extérieures : régime alimentaire, infections virales ou bactériennes, prise d'antibiotiques. Il tend néanmoins à revenir à son état initial en un à deux mois, ce qu'on appelle la capacité de résilience. Cependant cette succession de déséquilibres transitoires peut avoir des conséquences néfastes sur la santé.

Fonctions du microbiote intestinal

Le rôle le plus important des bactéries intestinales est la digestion des substrats non digérés par l'hôte. Ce processus métabolique permet de fournir jusqu'à 10 % des besoins énergétiques de l'homme. Les espèces bactériennes codent pour plus de 56.000 enzymes pour la digestion de l'ensemble des sucres complexes de notre alimentation. Cette capacité métabolique énorme, équivalente à celle du foie assure des fonctions que notre organisme ne possède pas (hydrolyse des polysides végétaux, production d'acides gras à chaîne courte, de vitamines, d'enzymes détoxifiant les xénobiotiques). D'autres rôles bénéfiques pour l'organisme ont été associés au microbiote intestinal, notamment la mise en place et la maturation du système immunitaire et la protection contre les micro-organismes pathogènes (effet barrière).

Les fonctions émergentes : conséquences des interactions complexes entre le microbiote et l'hôte

La vie symbiotique du microbiote intestinal avec son hôte a pour conséquence de multiples interactions avec les fonctions de l'organisme que l'on découvre jour après jour, surtout depuis que l'analyse du métagénome a ouvert de nouvelles possibilités d'études. Des modifications qualitatives dans la composition du microbiote marquées essentiellement par la perte de la biodiversité, avec rupture de l'équilibre entre les piliers du microbiote (dite : dysbiose intestinale), ont été mises en évidence chez les personnes obèses, diabétiques de type 2, mais également dans d'autres pathologies non métaboliques. Certaines bactéries du microbiote pourraient donc avoir un rôle protecteur, et d'autres un rôle inducteur de maladies inflammatoires de l'intestin, métaboliques, cardio-vasculaires, voire de troubles comportementaux. Alors que le débat se poursuit sur l'impact de la dysbiose

sur la progression de ces affections, des données scientifiques confirment un lien plus complexe qu'une simple relation de cause à effet. Malgré les nombreux travaux de recherche, les mécanismes exacts de cette relation ne sont pas complètement élucidés. En effet, des données récentes, obtenues dans des modèles animaux mais également chez l'homme, suggèrent que des modifications qualitatives de la flore caractérisent les individus obèses et atteints de syndrome métabolique et que le régime alimentaire influe sur la composition du microbiote. Chez les obèses, il existe, dans le microbiote fécal, une proportion augmentée de firmicutes et diminuée de Bacteroidetes, comparativement aux sujets minces et la perte de poids semble corrélée avec l'augmentation de la proportion de Bacteroidetes (permettant un retour à un profil bactérien similaire à celui des sujets minces, et ce quel que soit le type de régime alimentaire [diminution de l'apport en lipides et/ou en glucides]).

Des publications récentes indiquent que le nombre de bifidobactéries (qui font partie intégrante du phylum Actinobacteria) quantifiées dans les matières fécales durant les 12 premiers mois de la vie est supérieur chez les enfants qui maintiennent un poids corporel adéquat durant l'enfance (jusqu'à sept ans), que chez ceux qui présentent un surpoids. Par ailleurs, les mêmes auteurs observent également une augmentation du nombre de *Staphylococcus aureus* chez les enfants qui présentent un surpoids durant l'enfance.

Une étude très récente a montré que le gain excessif de poids corporel chez la femme enceinte était corrélé avec une augmentation des Bacteroides entre le premier et le dernier trimestre de la grossesse. Cela suggère d'une part que le microbiote serait impliqué très précocement dans la prédisposition et la genèse du syndrome, d'autre part que des changements qualitatifs qui ciblent plus spécifiquement certains genres, voire souches de bactéries, pouvaient être reliés à l'obésité. Ainsi toutes les bactéries ne joueraient pas un rôle identique dans le dialogue métabolique avec l'hôte.

Par ailleurs de nouveaux travaux ont démontré pour la première fois que le microbiote intestinal est une source potentielle de molécules pro-inflammatoires responsables du déclenchement de l'inflammation de bas grade associée à l'obésité. Ces molécules sont les LPS (lipopolysaccharide), constituants principaux de la paroi des bacilles gram négative (BGN). Les LPS sont produits de façon continue dans la lumière intestinale suite à la lyse des BGN et sont transportés vers les tissus cibles de l'hôte, où ils stimulent la sécrétion de

cytokines pro-inflammatoires en se liant au complexe CD14/TLR4 présent à la surface des cellules immunitaires. L'ingestion d'une alimentation riche en graisses, prédispose au développement du diabète de type 2 et de l'obésité, eux-mêmes étroitement liés à un état inflammatoire de faible intensité et à une augmentation des LPS circulants, qualifiée d'endotoxémie métabolique.

L'augmentation des taux de LPS pourrait être la résultante à la fois d'une augmentation de la production d'endotoxine au sein du microbiote intestinal ou encore de l'altération de la fonction barrière de l'intestin, voire les deux phénomènes conjoints.

Plusieurs pistes sont évoquées concernant les facteurs qui relient l'ingestion de graisses à la manifestation d'une inflammation postprandiale. En bref, certains auteurs ont proposé que le métabolisme intracellulaire des acides gras saturés en dérivés de type céramide, entraîne une amplification de la réponse des récepteurs TLR-4 vis-à-vis du LPS. Dès lors, l'ingestion de lipides (saturés) pourrait entraîner une augmentation de l'endotoxémie métabolique, et la transformation des acides gras saturés en céramide (au niveau cellulaire), faciliterait la réponse pro-inflammatoire du LPS après liaison à son récepteur TLR-4.

Actuellement, d'autres mécanismes moléculaires mis en jeu font appel à l'activité endocrine de l'intestin via le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), et glucagon-like peptide-2 (GLP-2). Le GLP-1 active, via les neurones entériques et les afférences vagales intestinales, un axe nerveux intestin-cerveau-périphérie pour stimuler la sécrétion d'insuline et de glucagon, inhiber la prise alimentaire et la vidange gastrique. Or, chez certains sujets diabétiques l'action du GLP-1 est altérée (résistance au GLP-1), ce qui serait en lien avec la dysbiose intestinale observée chez les patients diabétiques de type 2. Mais également à un système lipidique particulier, à savoir le système endocannabinoïde.

Le microbiote intestinal : régulateur du système immuno-inflammatoire dans les maladies métaboliques

Le diabète de type 2 est caractérisé par une infiltration du foie et du tissu adipeux par des cellules immunitaires causalement impliquées dans le développement de la résistance à l'insuline. Les facteurs initiant cette inflammation métabolique sont en partie d'origine bactérienne, résultant d'une augmentation de la translocation de bactéries et/ou fragments bactériens de l'intestin vers le foie et tissu adipeux.

Cette dysbiose du microbiote tissulaire est consécutive à un changement de microbiote et de perméabilité intestinale. Or le système immunitaire intestinal est un des principaux acteurs du maintien de l'écologie du microbiote. Ainsi, un dysfonctionnement du système immunitaire intestinal pourrait modifier microbiote intestinal et ainsi favoriser le développement de l'obésité et du diabète de type 2.

L'obésité : une maladie transmissible par le transfert fécal ?

Le rôle causal du microbiote intestinal, et donc d'acteur à part entière dans le développement de l'obésité, a été mis en lumière par le transfert de selles, expériences dans lesquelles on transfère les matières fécales (prélèvement au caecum) d'un animal obèse à une souris dépourvue de microbiote (dite : axénique). Ces expériences surprenantes ont montré la capacité du microbiote d'obèses (rongeur ou humain) à induire rapidement (en moins de quinze jours) une obésité chez l'hôte (sans germe) en favorisant une absorption d'énergie plus efficace et en modulant des gènes de l'hôte receveur impliqués dans le stockage énergétique (gènes intestinaux et du tissu adipeux). Il a été démontré également que le microbiote intestinal est impliqué non seulement dans le stockage énergétique, mais aussi dans l'installation de complications métaboliques et inflammatoires associées à l'excès de masse grasse.

Le microbiote intestinal est une partie vitale du réseau intestin-cerveau

Le microbiome se développe de manière synchrone avec le cerveau. Les études montrent que le microbiome peut affecter les processus mentaux normaux et peut déclencher plusieurs maladies mentales et neurologiques.

Le microbiote a été suggéré comme cible thérapeutique potentielle. Une dysbiose et des modifications des métabolites dérivés de bactéries ont été décrites dans la maladie de Parkinson. Certains de ces métabolites sont associés à une inflammation de l'intestin et à une neuro-inflammation. Les troubles du spectre autistique sont associés à une dysbiose et à un réseau d'interaction réciproque entre le microbiome.

L'exposition du nouveau-né au microbiome vaginal de la mère constitue la base de la colonisation intestinale normale et contribue à la maturation immunitaire. Ces connexions hôte-microbiome se produisent pendant le développement neurologique, confortant ainsi l'hypothèse d'une diapason précoce entre l'intestin et le cerveau en développement.

Des altérations dans le microbiome vaginal peuvent induire des modifications dans le microbiome intestinal de la progéniture et également dans le cerveau.

Pourquoi la flore intestinale a-t-elle vocation à devenir médicament ?

Approche nutritionnelle : Concepts : " Prébiotique ", " Probiotique ", " Symbiotique " : histoire sans fin ?

Découvrir et développer ces concepts, en étudiant l'impact d'une modification de la composition du microbiote intestinal et/ou de son activité suite à l'ingestion de nutriments non digestibles ayant des effets bénéfiques pour l'hôte "Prébiotique", ou de micro-organismes vivants non pathogènes qui ingérés en quantité adéquate, confèrent un bénéfice à l'organisme hôte "probiotique", ou bien associer les deux procédés "symbiotique".

Aujourd'hui largement utilisés, ces concepts n'ont pour tant pas encore livré tous leurs secrets.

La transplantation de microbiote fécal (FMT)

La restauration de dialogue « hôte-microbiote » par le transfert de microbiote intestinal, d'un sujet sain à un patient dont l'équilibre de la flore intestinale a été rompu, constitue une nouvelle approche thérapeutique. Si son effet exact échappe encore à la compréhension scientifique, son bénéfice clinique est établi pour une indication, et en cours d'essais pour d'autres.

La transplantation de microbiote fécal (FMT) a démontré son efficacité contre l'infection à Clostridium difficile (CDI).

Les résultats cliniques pour la plupart des autres maladies sont modestes, bien que la recherche sur le microbiome ait été florissante au cours de la dernière décennie. Les thérapies à base de microbiote pour d'autres troubles que l'IDC ne sont pratiquées que dans des contextes de recherche.

Les thérapies de remplacement du microbiote standardisées doivent être basées sur la compréhension des mécanismes d'action et de la sécurité de ces thérapies.

Le microbiome deviendra probablement une cible pour le traitement de maladies systémiques. Il convient de remédier à la variabilité inhérente au microbiome et aux multiples facteurs dérivés de l'hôte et de l'environnement qui influent sur la dysbiose en améliorant les méthodes mises en œuvre. Ainsi des recherches internationales quant à l'état des connaissances et des techniques ; mais également au cadre juridique et éthique des pratiques sont nécessaires.

Conclusion

Le rôle central du microbiote intestinal dans la genèse, la progression mais également dans la prévention des désordres métaboliques est de plus en plus apparent. La relation symbiotique entre le microbiote intestinal et l'hôte assure un développement approprié du système métabolique chez l'homme. Cependant, des perturbations dans la composition et par conséquent dans la fonctionnalité du microbiote intestinal peuvent perturber la fonction barrière intestinale, et provoquent un afflux accru des fragments bactériens inflammatoires (LPS). Cette situation est qualifiée comme une endotoxémie métabolique, responsable d'une inflammation chronique de bas grade qui participe à l'insulinorésistance, et à l'inflation du tissu adipeux.

La manipulation du microbiome intestinal afin de rétablir la diversité du microbiote par différents procédés permet d'améliorer la santé de l'hôte.

Les points essentiels

- Le microbiome intestinal influence le métabolisme énergétique de son hôte, via des interactions complexes entre les microbes intestinaux, leurs métabolites et cellules hôtes.
- La composition du microbiote intestinal joue un rôle clé dans le développement de l'inflammation de faible intensité caractéristique de l'obésité et du diabète de type 2.
- Le microbiote intestinal est à l'origine du développement de l'endotoxémie métabolique.
- Le microbiote intestinal est une source potentielle de molécules pro-inflammatoires responsables du déclenchement de l'inflammation de bas grade. (lipopolysaccharide).
- L'altération de la fonction barrière de l'intestin semble

jouer un rôle déterminant dans la genèse de l'endotoxémie métabolique.

- La dysbiose implique également l'activité endocrine de l'intestin (GLP-1 et GLP-2), et un système lipidique particulier, le système endocannabinoïde.
- Un grand nombre de preuves soutenant le concept que les thérapies basées sur le microbiote intestinal peuvent être utilisées pour moduler le métabolisme de l'hôte.
- Le microbiome deviendra probablement une cible pour le traitement de maladies systémiques surtout métaboliques.

Date de soumission

19 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease W.H. Wilson Tang, Takeshi Kitai, Stanley L. Hazen, Circulation Research March 31, 2017
2. Gut microbiota, obesity and diabetes Patterson E, et al. Postgrad Med J 2016;0:1–15. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133285
3. Microbial regulation of organismal energy homeostasis, P. D. Cani, M. Van Hul, C. Lefort, C. Depommier, M. Rastelli, A. Everard. Nature Metabolism | 34 VOL 1 | January 2019
4. Fecal microbiota transplantation beyond Clostridioides difficile infections, K. Wortelboer et al. / EBioMedicine 44 (2019) 716–729
5. Gut-Liver Axis, Nutrition, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Irina A. Kirpich, Luis S. Marsano, Craig J. McClain 10.1016/j.clinbiochem.2015.06.023
6. Importance of gut microbiota in obesity, Isabel Cornejo-Pareja, European Journal of Clinical Nutrition. 1038/s41430-018-0306-8
7. Causal Relationship between Diet-Induced Gut Microbiota Changes and Diabetes: A Novel Strategy to Transplant Faecal Bacterium prausnitzii in Preventing Diabetes, Kumar Ganesan, Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 3720; doi:10.3390/ijms19123720

Erratum :

Les auteurs de l'article intitulé : « **Résultats de réduction orthopédique des luxations coxofémorales chez l'adulte** », paru dans notre précédent numéro (N°32, Vol. V; Sept. 2020, pp 53-56), sont :

H.V. FEIGOUZOUI, K.D. SOUMARO, K.P. KOFFI, A.D. SESS, E.R. BOKA, C.T. ZANNOU-TCHOKO, A.A. BARKAT, M. AGBORBESSONG, J.K. TSAFACK, O. NOUWEDOU, K. DIGBEU, A.F. RADJI, A. DAO, J.B. SIÉ-ESSOH, I. BAMBA.
Service d'Orthopédie Traumatologie,
CHU Yopougon, Abidjan, Côte D'Ivoire.

et non pas uniquement :

H.V. FEIGOUZOUI,
Service d'Orthopédie Traumatologie,
CHU Yopougon, Abidjan, Côte D'Ivoire.

Nous nous excusons auprès des co-auteurs de cette erreur bien involontaire parue sur la version papier uniquement, la version en ligne ayant été immédiatement corrigée.