

Séance du 15 avril 2019

L'enfant et son microbiote

Michel VOISIN

Professeur émérite de Pédiatre à l'Université de Montpellier
Académie des Sciences et Lettres de Montpellier

MOTS CLÉS

Microbiote, épigénétique, programmation précoce de la santé, immunité, métabolisme, axe intestin-cerveau.

RÉSUMÉ

Le développement du séquençage de l'ADN a permis d'identifier les composantes du microbiote, qui se définit comme l'ensemble des micro-organismes : bactéries, virus, levures qui vivent à la surface des tissus de l'organisme. En focalisant sur le début de vie sont analysées les fonctions du microbiote, les pathologies générées par son déséquilibre. La discussion aborde le concept de tolérance immunitaire, l'évolution du microbiote dans l'histoire de l'humanité, les conséquences de la dysbiose sur la santé des populations et le rôle conjoint du microbiote et de l'épigénétique dans la programmation précoce des maladies.

Introduction

« Les microbes nous font peur. Ils sont la cause de maladies terribles. Tout le monde le sait. Pourtant, les chercheurs ont découvert que nous en hébergeons une quantité énorme, même quand nous sommes en excellente santé. Ces microbes commensaux sont donc au moins inoffensifs. Mais se pourrait-il qu'ils nous soient utiles ? ». C'est ainsi que Nicole le Douarin, professeur honoraire au Collège de France, secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des Sciences, introduit l'entrée « microbiote » de son « Dictionnaire amoureux de la vie »¹. Cette découverte récente de l'importance de la flore microbienne digestive constitue une véritable révolution dans les concepts², tout autant que l'épigénétique, qui fut l'objet d'une de nos précédentes communications³. Et, de fait, microbiote et épigénétique contribuent de pair à la compréhension de la programmation précoce de la santé, ce qui incite à porter une attention toute particulière aux processus qui se mettent en place dès les premières semaines de vie. Ainsi a-t-on pu qualifier les mille premiers jours de vie de décisifs pour notre état de santé futur⁴.

¹ Dictionnaire amoureux de la vie, le Douarin N. Plon éd. 2017.

² Corthier G, Doré J. A new era in gut research concerning interactions between microbiota and human health. *Gastroenterol Clin Biol* 2010 ; 34(Suppl 1) : 51-56.

³ [http : //www. ac-sciences-lettres-montpellier. fr/academie_edition/fichiers_conf/VOISIN-2015. pdf](http://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/VOISIN-2015.pdf)

⁴ [https : //www. science-environnement. com/sante-environnement/les-1000-premiers-jours-de-vie-decisifs-pour-notre-etat-de-sante/](https://www.science-environnement.com/sante-environnement/les-1000-premiers-jours-de-vie-decisifs-pour-notre-etat-de-sante/)

Après avoir défini le microbiote, notre exposé s'articulera autour de trois parties : le microbiote normal, avec un focus sur le début de vie, les perturbations du microbiote avec leurs causes, leurs conséquences et les perspectives thérapeutiques ; dans une dernière partie, nous développerons un certain nombre de concepts en lien avec le microbiote : le soi et le non-soi, l'évolution du microbiote dans l'histoire de l'humanité et son impact sur la santé actuelle des populations, et en dernier lieu la programmation précoce de la santé à laquelle microbiote et épigénétique contribuent de façon conjointe.

1. Le microbiote normal

1.1. Définition du microbiote

Il est défini comme l'ensemble des micro-organismes : bactéries, virus, levures qui vivent à la surface d'un tissu. On le retrouve dans l'ensemble des tissus de l'organisme, mais il est particulièrement abondant dans le tractus digestif. Son poids est évalué à 2 kg, soit plus que le poids du cerveau, et chaque individu héberge dans son organisme 100 milliards de bactéries, soit 10 fois plus que de cellules humaines. Le terme de microbiome fait référence au génome du microbiote, il existe 100 à 150 fois plus de gènes bactériens que de nos propres gènes. Les bactéries sont les micro-organismes très largement prédominants ; on en trouve plus de 2 000 espèces différentes, de 12 souches différentes, 93% étant constitués par quatre familles prédominantes : les firmicutes dont *Clostridium* et *Lactobacillus* (14 à 31%), les bacteroïdètes dont *Bacteroides* et *Prevotella* (9-42%) ; les actinobactéries dont *Bifidobacterium* (1-10%), les protéobactéries.

1.2. Le concept de microbiote

L'existence de la flore intestinale est connue de longue date. Ainsi, nos générations n'ingurgitaient pas le moindre antibiotique sans que ne lui soit adjointe la traditionnelle *ultra levure*, passée de mode parce que dé-reimboursée par l'assurance maladie pour cause d'efficacité non documentée. Le concept récent de microbiote remet la flore microbienne au premier plan. Elle fait l'objet de toutes les attentions, tant des scientifiques que du grand public. Taper « microbiota » dans la banque de données PubMed renvoie à 44 147 articles⁵. Deux ouvrages ont une importante diffusion : *L'homme microbiotique* de l'immunologiste Patrice Debré⁶, et surtout *Le Charme discret de l'intestin*⁷ publié en 2014 en Allemagne par une jeune étudiante en médecine, qui a dépassé le million d'exemplaires au bout d'un an et a été traduit en 18 langues. Une exposition inspirée par cet ouvrage est organisée jusqu'en décembre 2019 à la cité de la Science et de l'Industrie⁸. Enfin, le numéro d'avril 2019 de la revue de vulgarisation « Science et Vie » est consacré aux possibles perspectives thérapeutiques⁹. Ce regain d'intérêt porté au microbiote, nous le devons à la banalisation des méthodes de séquençage de l'ADN qui a permis de l'analyser correctement, car les cultures microbiennes habituelles étaient très insuffisantes, ne permettant d'identifier qu'environ 1/4 des germes composant le microbiote intestinal, négligeant notamment les près de 400 espèces strictement anaérobies. S'en sont suivies de grandes études, *Human Microbiome*

⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=microbiota>, consulté le 5 Mars 2019.

⁶ Debré P. *L'homme microbiotique*. Odile Jacob Ed 2015.

⁷ Enders G. *Le charme discret de l'intestin*. Tout sur un organe mal aimé. Acte Sud Ed 2017.

⁸ <http://www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/expos-temporaires/microbiote/>

⁹ Microbiote : il peut soigner cancer, diabète, dépression... Science et Vie. Avril 2019.

Project aux États Unis, et le consortium *MetaHit*¹⁰ coordonné en France par l'INRA de Jouy en Josas, L'objectif est l'établissement d'un large catalogue des gènes microbiens obtenu par les méthodes modernes de séquençage.

1.3. L'installation du microbiote

1.3.1. Mise en place

Il est aujourd'hui avéré qu'il est présent dès la vie foetale, dans l'unité foeto-placentaire¹¹. Son développement se poursuit à la naissance, différent selon le mode d'accouchement. Dans les premières semaines, le microbiote est pauvre. Dans la première année, la diversité augmente et se rapproche progressivement de la composition adulte, avec de grandes variations inter-individuelles.

C'est aux environs de 2 ans et demi que le profil et la fonction rejoignent ceux de l'adulte. Chez l'adulte, la composition est relativement stable, sensible cependant aux évènements de la vie : régime alimentaire, maladies, traitements antibiotiques peuvent causer des modifications drastiques.

1.3.2. Variations dans le tube digestif

Le microbiote du tube digestif est modelé aux divers niveaux en fonction des caractéristiques de l'environnement : caractéristiques chimiques (pH, concentration en oxygène), présence ou non de nutriments, humidité, température, la conjonction de ces caractéristiques permettant ou non à telle ou telle population microbienne de se développer et d'interagir avec l'hôte. Dans l'intestin grêle, il y a une concentration élevée d'acide, d'oxygène et le transit est rapide, ce qui limite la croissance bactérienne, notamment des anaérobies et la colonisation du mucus de la paroi digestive indispensable à leur survie. À l'inverse, dans le colon, l'environnement permet une forte densité et une grande diversité de bactéries, surtout des anaérobies.

1.4. Fonctions du microbiote

Le bon équilibre du microbiote influe sur trois fonctions : l'immunité, le métabolisme et l'axe intestin-cerveau.

1.4.1. Le système immunitaire

Le microbiote est indispensable pour la maturation normale du système immunitaire. En son absence, le tissu lymphoïde, essentiel dans la défense anti-infectieuse, est déficient et immature. Certaines bactéries intestinales, comme les bactéries filamenteuses sont de puissants activateurs de cellules immunitaires, les « T-helpers », qui sont productrices de substances à effet antibactérien, et qui agissent aussi en recrutant d'autres cellules anti-infectieuses : les neutrophiles. C'est par le biais des cytokines que la couche épithéliale de l'intestin et son revêtement muqueux jouent le rôle de barrière contre les agents pathogènes ou les substances toxiques. C'est donc l'interaction entre le microbiote et le système immunitaire intestinal qui permet à ce dernier de différencier les microbes bénéfiques et nuisibles.

1.4.2. Les fonctions métaboliques

¹⁰ <http://inra-dam-front-resources-cdn.brainsonic.com/ressources/afile/240911-57084-resource-dossier-de-presse-metahit-mars-2012.html>

¹¹ Nuriel-Ohayon M, Neuman H et al. Microbial changes during pregnancy, birth and infancy. *Frontiers in microbiology* 2016; 7:1-13

Les sucs digestifs humains ne sont capables de digérer que les sucres simples (lactose, saccharose, amidon) car ils ne contiennent qu'une faible diversité d'enzymes de type glycosidases. Or, les fibres alimentaires végétales sont des sucres complexes, des polysaccharides. Elles arrivent intactes au niveau du colon, et c'est grâce aux enzymes du microbiote, riches de plus de 10 000 glycosidases différentes, qu'elles peuvent être métabolisées : leur fermentation débouche sur la production d'acides gras à chaînes courtes (acétate, propionate, butyrate). Ce sont des productions importantes de l'activité microbienne intestinale, qui sont impliquées dans de nombreuses fonctions : le métabolisme, la balance énergétique, la modulation des tissus graisseux et hépatique, la fonction du muscle squelettique. Le microbiote intervient aussi dans la synthèse de vitamines (vitamine K, folate...) et dans le métabolisme des sels biliaires et de certains acides aminés.

1.4.3. L'axe intestin-cerveau

Le microbiote joue un rôle de modulation de la fonction cérébrale et du comportement, et l'axe microbiote-intestin-cerveau est caractérisé par des effets bidirectionnels, avec des voies par lesquelles les microbes intestinaux communiquent avec le cerveau, et réciproquement le cerveau avec l'intestin¹². Les mécanismes sont complexes, neurologiques, endocriniens et métaboliques.

-*Neurologiques*, par le biais du nerf vague autrement appelé pneumogastrique, le Xème nerf crânien, qui explique l'impact des infections digestives sur le comportement neurologique (par exemple le malaise vagal en cas de douleurs abdominales).

-*Endocriniens* : le microbiote agit sur les taux de certains neurotransmetteurs cérébraux soit en agissant sur leurs précurseurs (le tryptophane, précurseur de la sérotonine), soit en les synthétisant ou les libérant (GABA, noradrénaline, sérotonine, dopamine, acétylcholine). Ces effets sont spécifiques à certains agents microbiens. Par ailleurs, l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, qui régit la réponse au stress, impacte aussi l'axe microbiote-intestin-cerveau, ce qui explique notamment le syndrome de l'intestin irritable.

-*Métaboliques* : les acides gras à chaîne courte, produits notamment de la fermentation colique des fibres alimentaires, ont des effets sur le système nerveux central.

Il est très probable enfin que le microbiote intestinal joue un rôle clé dans le développement précoce du cerveau.

1.5. Focus sur le début de vie¹³

1.5.1. La grossesse

- *Microbiote intestinal* : Les modifications majeures endocriniennes, métaboliques et immunologiques induites par la grossesse entraînent des changements importants du microbiote intestinal chez la mère, tant quantitatives (majoration importante de la charge bactérienne) que qualitatives. C'est à partir du deuxième trimestre que la composition du microbiote change de façon importante, avec grande prédominance de certaines souches et réduction de la diversité de la flore. Pendant le troisième trimestre, la quantité de bactéries produisant des substances à effet anti-inflammatoire est significativement diminuée et la diversité est restaurée. C'est la période de prise de poids, de diminution

¹² Dinan TG, Cryan JF. J. Physiol 2016 ; 595 : 489-503.

¹³ Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Pregnancy and the microbioma. Frontiers in Microbiology 2016, 7, Art 1031.

de la sensibilité à l'insuline et d'augmentation des cytokines dans les selles, témoignant d'une réaction inflammatoire. Il est intéressant de constater que c'est la même stratégie que l'on rencontre dans le syndrome métabolique qui associe surpoids, HTA, tendance au diabète. Mais en situation de grossesse, cette stratégie est bénéfique, contribuant au bon développement foetal.

– *Microbiote vaginal* : Pendant la grossesse surviennent aussi des modifications du microbiote vaginal. Il est physiologiquement à dominante de lactobacilles, qui maintiennent un milieu acide inhibant la prolifération bactérienne et virale. Pendant la grossesse, cette prédominance se renforce, comme pour protéger le foetus. En fin de grossesse, le microbiote redevient semblable à ce qu'il était avant la grossesse.

– *Microbiote placentaire* : On pensait jusqu'à récemment que l'ensemble foeto-placentaire était stérile, afin de protéger le foetus contre les infections, et on pensait que la présence de germes dans le placenta étaient toujours pathologique, conséquence d'une contamination ascendante. En fait, il existe des bactéries aérobies en faible concentration dans le placenta normal, même en l'absence d'infection évolutive.

– *Microbiote foetal* : Jusqu'à récemment, là encore, on pensait le tube digestif du foetus stérile. En fait, il contient une flore microbienne variable d'un sujet à l'autre et avec l'âge gestationnel. Il est probable qu'en tout début de grossesse, il y a des interactions entre le microbiote maternel et l'embryon. En fin de grossesse, à l'approche du terme, la surface de la peau du foetus se recouvre d'une substance graisseuse, le vernix caseosa, qui donne au bébé son odeur si caractéristique. Présent dans le liquide amniotique, il est dégluti par le foetus et, étant composé d'acides gras à chaîne courte, il est pour le microbiote un nutriment essentiel.

– *Lors de l'accouchement*, le tube digestif du bébé est colonisé par les bactéries de la filière génitale et du colon de la mère. Ces premières bactéries sont aérobies, dépendantes de l'oxygène. C'est le microbiote pionnier¹⁴ qui contribue au modelage du système immunitaire du bébé, créant les conditions favorables à la colonisation par d'autres microbes à la diversification après quelques jours. Ce microbiote pionnier va persister jusqu'à l'âge adulte.

1.5.2. La période néonatale

– *Le microbiote du lait maternel* : l'alimentation au sein est l'idéal pour le développement harmonieux du nouveau-né et du nourrisson. La composition du lait maternel est optimale sur le plan nutritionnel, car il comprend de nombreuses protéines, lipides, et 200 types de sucres de type oligosaccharides. Ils sont en concentration particulièrement élevée dans le colostrum, sécrétion initiale de la glande mammaire. Ces oligosaccharides sont des sucres complexes qui ne peuvent pas être digérés par le bébé ; ce sont les bactéries de son microbiote qui les dégradent en sucres simples. Jusqu'à récemment, on croyait le lait maternel stérile. En fait, il contient de très nombreuses bactéries : avec 800 ml de lait maternel par jour, un nourrisson ingère environ un million de bactéries. L'allaitement est donc la principale source pour que le nouveau-né puisse constituer un microbiote normal. Sa composition change tout au long de la période de lactation. Ainsi donc, la colonisation bactérienne du tube digestif de l'enfant commence en période prénatale, est importante au moment de l'accouchement par voie basse, et est complétée par l'alimentation au sein.

1.5.3. Les deux premières années de vie

¹⁴ Houghteling PD, Walker WA. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants and children's health ? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015 ; 60 : 294-307.

Les nourrissons constituent leur microbiote à partir de leur environnement et de leur régime alimentaire. Les changements alimentaires sont considérables pendant cette période de la vie. Ainsi, lorsque la nutrition et les sources d'énergie changent, le microbiote s'adapte : les microbes nécessaires à la dégradation des sucres contenus dans le lait sont plus abondants à 4 mois de vie, ceux dégradant les sucres complexes plus abondants à 12 mois. La période de sevrage et l'introduction d'aliments solides remodèle la composition bactérienne de l'intestin, l'enrichissant en espèces que l'on retrouve chez l'adulte. C'est alors que se renforce la synthèse vitaminique.

On voit donc à la fois la complexité et la finesse des relations entre la mère et son enfant, avant et après la naissance, il y a vraiment un ensemble mère enfant presque fusionnel, non dissociable, en interaction permanente, avant et après la naissance.

2. Le microbiote pathologique

2.1. Facteurs perturbant le microbiote

2.1.1. *Le mode et le lieu d'accouchement*

Alors qu'en cas d'accouchement par voie basse, le tube digestif du nouveau-né est colonisé par les germes vaginaux et coliques de la maman, en cas de césarienne c'est du microbiote oral et cutané de la mère qu'il va hériter. Il y a les deux premières années de vie un retard de colonisation par certaines bactéries qui pourrait expliquer la tendance à une plus grande fragilité vis-à-vis d'agents infectieux. Par contre, s'il a été suggéré que les bébés extraits par césarienne développaient davantage certaines maladies : maladie coeliaque, allergie, asthme, cela n'est pas démontré. Concernant le lieu d'accouchement, une étude montre des différences notables et durables, selon que la naissance a lieu à la maison ou à l'hôpital¹⁵. En synthèse, s'il est avéré que le mode de naissance affecte le microbiote du nouveau-né, les conséquences à long terme ne sont pas démontrées.

2.1.2. *La prématurité*

Le microbiote est fortement impacté dans la prématurité, avec deux versants : *une perturbation du microbiote digestif maternel* peut être la cause de la prématurité, par le biais d'une infection materno-foetale, générant une inflammation du placenta et de la cavité amniotique (chorio-amniotite). *Les perturbations du microbiote des grands prématurés* sont principalement liés au fait qu'ils se retrouvent dans l'environnement hostile des unités de soins intensifs, avec colonisation par des germes pathogènes déséquilibrant le microbiote, dans une période de grande vulnérabilité. Ces perturbations sont probablement en cause dans les diverses pathologies inflammatoires compliquant la prématurité : entérocolite nécrosante et infections nosocomiales pour le microbiote digestif, dysplasie broncho-pulmonaire pour le microbiote pulmonaire qui est également perturbé¹⁶.

2.1.3. *L'alimentation artificielle*

Dans les laits artificiels, la flore bactérienne est moindre et sa diversité plus importante. Mais surtout, les aliments lactés diététiques ne contiennent pas les

¹⁵ Combellick JL, Shin H, Shin D et al : Differences in the fecal microbiota of neonates born at home or in the hospital. *Sci Rep.* 2018 Oct 23 ; 8(1) : 15660. doi : 10. 1038/s41598-018-33995-7.

¹⁶ Staude B, Oehmke F et al. The microbiome and preterm birth : a change in paradigm with profound implications for pathophysiologic concepts and novel therapeutic strategies. *Biomed Res Int.* 2018 ; 2 : 7218187.

oligosaccharides du lait maternel. C'est une des orientations de la recherche en nutrition infantile, mais les applications pratiques ne sont qu'à leur début¹⁷.

2.1.4. Le milieu de vie

La comparaison des microbiotes d'enfants vivant dans des pays de divers niveaux de développement fait ressortir des différences importantes. Une étude comparant des enfants européens et burkinabés¹⁸ constate que les premiers sont allaités moins longtemps, ont un régime plus calorique, plus riche en graisses et en protéines animales, et contenant moins de fibres. Il en résulte une différence qualitative majeure dans la composition du microbiote, mais aussi une diversité considérablement moindre du microbiote chez les européens, avec présence de souches bactériennes associées à un certain nombre de pathologies notamment l'obésité. À noter que le microbiote a la capacité de s'adapter à des régimes carencés : ainsi, dans les populations ayant des apports protéiques insuffisants, il peut produire une enzyme de type urease qui permet d'optimiser le métabolisme des protéines¹⁹.

2.1.5. Les médicaments

L'antibiothérapie provoque une modification rapide de la composition du microbiote, et une diminution de la diversité microbienne. Les micro-organismes les plus fragiles sont affectés, les plus résistants persistent, avec en conséquence un appauvrissement et un déséquilibre de la flore bactérienne. Une certaine récupération se produit, mais sans retour complet à la flore originelle même après plusieurs années. Nous avons vu l'impact du pH dans le développement de la flore digestive. L'utilisation d'anti-acides, très banalisée, a aussi un retentissement sur le microbiote.

2.1.6. Le vieillissement

À partir de 65 ans se produisent des modifications quantitatives du microbiote en terme d'équilibre entre les germes ; plus tard, c'est la diversité qui diminue avec une capacité réduite à synthétiser des acides gras, à métaboliser les sucres complexes, tandis que l'activité protéolytique est augmentée. La conséquence en est une plus grande fréquence des processus inflammatoires.

2.2. Conséquences : la dysbiose

Nous l'avons vu, de nombreux facteurs influencent la composition du microbiote : l'âge, l'alimentation, l'environnement, l'état de santé. Quand l'équilibre est rompu, on parle de *dysbiose*. Et les perturbations qualitatives et quantitatives du microbiote peuvent avoir des conséquences pathologiques.

2.2.1. Pathologies²⁰

– *Les maladies immunologiques* : ce sont les *maladies inflammatoires de l'intestin* : rectocolite hémorragique et maladie de Crohn. Dans ces pathologies, pour lesquelles une

¹⁷ Rudloff S, Kunz C. Milk oligosaccharides and metabolism in infants. *Adv Nutr* 2012 ; 3 : 398S-405S.

¹⁸ de Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study of children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 107 : 14691-6.

¹⁹ Yatsunenکو T, Rey FE, Manary MJ et al. Human gut microbioma viewed across age and geography. *Nature*. 2012 ; 486 : 2002-2007.

²⁰ INSERM. Microbiote intestinal. Une piste sérieuse pour comprendre de nombreuses maladies. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>

composante génétique est documentée, on constate un déséquilibre entre certaines familles de bactéries, avec prédominance de bactéries pro-inflammatoires et raréfaction de bactéries à effet anti-inflammatoire, sans que l'on sache si l'agit d'une cause ou d'une conséquence.

L'allergie : les études récentes confirment que le microbiote a un rôle fondamental dans l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques, qu'il s'agisse d'allergie cutanée, respiratoire ou alimentaire. Elles impliquent non seulement le microbiote digestif, mais aussi les microbiotes cutané et respiratoire, par le biais de l'inflammation, telle qu'elle est impliquée dans l'asthme ou l'eczéma atopique. Les pistes thérapeutiques sont explorées ciblant le microbiote, surtout à visée préventive²¹.

– *Les maladies métaboliques* : Diabète et obésité ont une origine multifactorielle : génétique, nutritionnelle et environnementale. Ils se caractérisent par une inflammation chronique dans laquelle le microbiote est impliqué. L'augmentation des graisses dans l'alimentation provoque par le biais d'enzymes de type lipopolysaccharidases une inflammation qui s'installe dans les divers tissus de façon chronique et favorise l'insulino-résistance qui précède le diabète et l'obésité. Par ailleurs, l'augmentation de la perméabilité épithéliale pourrait laisser passer des bactéries entières qui, s'implantant au niveau des tissus adipeux, musculaire et hépatique, favoriseraient l'inflammation. Enfin, certains métabolites bactériens circulants auraient un rôle déterminant dans la régulation de la pression artérielle par le rein et dans le développement de la plaque d'athérome.

– *Les pathologies cérébrales* : compte tenu des liens étroits dans le cadre de l'axe intestin-cerveau, il est envisagé qu'une modification du microbiote puisse modifier l'information transmise au système nerveux central, et ainsi contribuer à plusieurs maladies neuro-psychiatriques : schizophrénie, troubles bipolaires, autisme, syndrome parkinsonien, maladie d'Alzheimer. Ces diverses pathologies pourraient être méditées par des substances neuro-actives d'origine bactériennes.

– *En cancérologie*, le microbiote intervient, et à deux niveaux. *En cancérogénèse* : certaines tumeurs sont liées à une dysbiose : un déséquilibre en faveur de certaines espèces (fusobactérium) favoriserait le cancer colo-rectal. Un régime riche en fibre, en corrigeant le microbiote, pourrait avoir un rôle de prévention²². La présence d'hélicobacter pylori favoriserait le cancer gastrique. *En thérapeutique* : il existerait une synergie d'action entre certains médicaments anticancéreux et la flore intestinale, au point que l'analyse du microbiote pourrait devenir un test systématique avant la mise en place d'un traitement, et pourrait être prédictive de la réponse thérapeutique.

2.2.2. Perspectives thérapeutiques :

L'association entre la dysbiose et les pathologies débouche sur l'idée d'influencer le microbiote et d'essayer de le ramener à un état basal, avec plusieurs possibilités :

– apporter au tube digestif de « bonnes » bactéries en utilisant les *probiotiques*, définis par l'OMS comme des micro-organismes vivants pouvant être bénéfiques à la santé humaine quand ils sont administrés en quantité adéquate. Ils incluent principalement lactobacilles et bifidobactéries.

²¹ Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T et al. Microbiome and allergic diseases. Front immunol 2018 ; 9, art 1584.

²² Bishehsari F, Engen PA, Preite NZ et al. Dietary fiber treatment corrects the composition of Gut Microbiota, promotes SCFA production and suppresses colon carcinogenesis. Genes 2019 ; 9 : 102.

– apporter des nutriments au microbiote, par le biais de *prébiotiques* qui se définissent comme des ingrédients nutritionnels contenant des oligosaccharides non digestibles, qui sont donc métabolisés par les bactéries du microbiote.

-prébiotiques et probiotiques peuvent se potentialiser, on parle alors de *synbiose*.

– la *transplantation fécale* est probablement une perspective intéressante qui fait l'objet de nombreuses études expérimentales, mais elle n'a pour l'instant été validée en clinique humaine que dans une seule indication (infection sévère à bactéroïdes fragilis). Des études expérimentales, notamment chez la souris, laissent entrevoir d'éventuelles applications à titre préventif ou curatif dans l'obésité, le diabète, voire même certaines maladies neurologiques.

3. Discussion

Après cette présentation factuelle, un certain nombre de points méritent d'être développés.

3.1. Le soi et le non soi.

Aborder la fonction du microbiote nécessite de rappeler un certain nombre de concepts quant aux types de relations au sein de l'organisme : le premier est le *commensalisme* : les bactéries que l'on trouve dans l'intestin sont appelées bactéries commensales. Étymologiquement qui mange à la même table²³. Effectivement, nous l'avons vu, nous partageons nos nutriments avec les bactéries de notre tube digestif. Le deuxième est le *mutualisme* : c'est une collaboration entre individus d'espèces différentes. Dans ce cas, si l'un des partenaires ne peut digérer un nutriment, l'autre prend le relais et inversement. C'est une relation d'entraide entre l'homme et son microbiote. Le dernier type de relation est le *parasitisme* : un parasite vit au dépens d'autres personnes, prend plus qu'il ne reçoit. Ces trois types de relations s'équilibrent dans l'organisme, mais le parasitisme n'est acceptable qu'à condition qu'il soit contrôlé. Quand il devient trop important il génère des pathologies. Dans une situation physiologique, il y a un bon équilibre entre commensalisme et mutualisme d'un côté, et parasitisme de l'autre. Lorsque l'équilibre est rompu, le parasitisme prend le dessus, générant des situations d'infections pathologiques.

Cela pose question : comment est-il possible que certaines bactéries, qui sont des micro-organismes extérieurs, puissent ne pas être rejetées par l'organisme ? Dans le modèle immunologique classique, les réactions immunitaires de défense ou de tolérance, sont basées sur la discrimination entre soi et non soi. Le soi, ce sont les cellules propres de l'organisme, qui sont tolérées, le non soi, c'est tout ce qui lui est extérieur, qui est reconnu et rejeté par le système immunitaire.

Matzinger a proposé dans un article publié en 2002 dans la revue *Science* de compléter le modèle du *soi* et de *non soi* par le *concept de danger*²⁴. Ce modèle du *danger* classe les antigènes selon qu'ils sont portés par des agents dangereux, qui par exemple, induisent un stress ou une mort cellulaire non physiologique, ou par des agents inoffensifs. Et de fait, il existe probablement à la surface des cellules intestinales de l'hôte des récepteurs permettant de faire cette distinction. **Les entités dangereuses** sont surtout dans le non-soi : les agresseurs étrangers comme les germes pathogènes les toxines environnementales etc... ; mais le soi aussi peut être perçu comme dangereux,

²³ <https://www.littre.org/definition/commensal>

²⁴ Matzinger P. The danger model : a new sens of self. *Science*. 2002 ; 296 : 301-305.

lorsque des cellules propres à l'organisme ne sont plus reconnues, par exemple parce qu'elles ont subi des mutations entraînant une souffrance ou une mort cellulaire non physiologique. Partant de ce modèle, dans la Fig. 1, adaptée de Matzinger, on constate que tous les microbes ne sont pas dangereux. Certains sont bénéfiques, c'est le cas des composants du microbiote. Cela amène à considérer que le *soi* comprend non seulement les cellules normales de l'hôte mais aussi les microbes mutualistes (en d'autres termes : le microbiote) et donc que celui-ci peut être considéré comme un organe à part entière de l'organisme humain²⁵. Dès les années 1950, René Dubos, agronome et biologiste décrivait la relation « homme-microbiote » comme le résultat d'une longue co-évolution, puisque la colonisation digestive des primates est effective depuis 15 millions d'années²⁶. C'est cette co-évolution qui aurait abouti à la sélection de bactéries « pures non pathogènes », qui se sont intégrées au *soi* et qui nous protègent des infections.

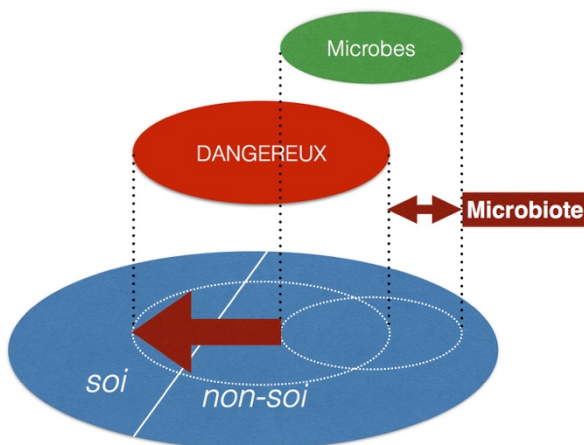


Figure 1 : Modèle du danger, adapté de Matzinger

3.2. Histoire du microbiote

Patrice Debré rappelle que l'importance des selles sur la santé est depuis longtemps pressentie. En témoignent certains papyrus égyptiens. Dès le IV^{ème} siècle, les chinois utilisaient les matières fécales à visée thérapeutique dans les intoxications alimentaires. Ils sont aujourd'hui encore à la pointe des travaux de recherche sur la transplantation fécale. Au XVIII^{ème} siècle, le remède désigné sous le bucolique nom d'eau de millefleurs n'était autre que de la bouse de vache.

Pour comprendre les modifications qui sont survenues tout au long de l'évolution humaine, il est utile d'avoir une idée de ce qu'était le microbiote ancien²⁷, que l'on peut reconstituer de trois façons, en examinant le microbiote fossile des coprolithes, des dents... ou d'autres matériels préservés, le microbiote des grands singes, le microbiote des sociétés humaines qui ont gardé le mode de vie des chasseurs-cueilleurs.

²⁵ Debré P, le Gall JY. Le microbiote intestinal. Bull Acad Natle Med, 2014 ; 9 : 1667-1684.

²⁶ Moeller AH, Caro-Quintero A et al. Cospeciation of gut microbiota with hominids. Science 2016 ; 353 : 380-382.

²⁷ Gillings MR, Paulsen IT, Tetu SG. Ecology and evolution of the human microbiota : Fire, farming and antibiotics. Genes 2015 ; 6 : 841-857.

3.2.1. L'analyse de coprolithes humains de 8 000 à 1 400 avant JC

Elle montre que le microbiote humain était alors proche de celui des populations rurales actuelles. Les plaques dentaires calcifiées témoignent d'une diminution de la diversité du microbiote buccal pendant la transition entre la période des chasseurs-cueilleurs et le néolithique. La maîtrise de l'usage du feu pour préparer la nourriture, il y a 350 000 ans, a probablement abouti à la sélection de quelques espèces microbiennes, en particulier de souches capables de contribuer à l'assimilation des nourritures végétales les plus réfractaires.

3.2.2. Les modifications de composition du microbiote digestif des grands singes

Elles sont régulières dans le temps. À l'inverse, le microbiote humain a évolué à un rythme accéléré depuis la divergence d'avec les chimpanzés, et a perdu sa diversité ancestrale et sont apparues des souches associés à des régimes contenant des produits animaux²⁸.

3.2.3. L'étude des populations humaines actuelles ayant gardé des styles de vie de chasseurs-cueilleurs

Elle est d'un grand intérêt. C'est le cas des amérindiens Yanomami qui sont considérés comme une population isolée depuis 11 000 ans. Il y a chez eux une diversité microbienne beaucoup plus importante que dans les populations actuelles avec une proportion significative de souches non retrouvées dans les pays développés. C'est dire que l'un des critères qui permet de suivre l'évolution du microbiote est l'analyse de sa diversité avec deux versants : la diversité intra-individuelle ou diversité alpha qui est la diversité des espèces bactériennes au sein du microbiote d'un individu ; et la diversité inter-individuelle, ou diversité bêta, entre les individus d'une population. Chez les chasseurs-cueilleurs, il y a une grande diversité intra-individuelle des germes qui peut s'expliquer par la sélection de souches compatibles avec des nourritures peu digestibles, des repas fréquents, la saisonnalité des nutriments et l'augmentation à l'exposition environnementale. Par contre, la diversité inter-individuelle est faible, du fait d'un style de vie homogène et des échanges entre individus dans une société à faible niveau d'hygiène. À l'inverse, dans les sociétés occidentalisées, la diversité intra-individuelle est faible en raison d'aliments standardisés et d'une exposition environnementale réduite par le développement de l'hygiène. Par contre la diversité inter-individuelle est beaucoup plus grande, le microbiote étant fonction du parcours individuel de chacun, et du faible impact des contaminations inter-individuelles du fait des progrès de l'hygiène. On en arrive au point où l'on pourrait même identifier un individu à partir de son microbiote.

Gillings propose une reconstitution de l'histoire du microbiote dans le temps depuis la pré-histoire jusqu'à la période contemporaine. Il identifie un certain nombre de moteurs écologiques des évolutions : les pratiques diététiques, la maîtrise du feu, le passage de chasseur-cueilleur à l'agriculteur sédentaire, la révolution industrielle, le développement de l'hygiène, enfin l'antisepsie puis l'introduction des antibiotiques. ce qui lui permet d'identifier quatre époques principales : les chasseurs-cueilleurs, l'apparition de l'agriculture, la Renaissance et la modernité.

3.3. Impact du microbiote sur la santé des populations

3.3.1. L'évolution de la composition du microbiote

Elle entre dans le cadre plus général de l'évolution de l'environnement microbien des personnes vivant dans les pays développés. L'immunologiste Jean-

²⁸ Moeller AH, Caro-Quintero A et al. Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science*. 2016 ; 353 : 380-382.

François Bach en a fait une bonne analyse²⁹. Les faits sont avérés : il y a une relation inverse au sein d'une population entre l'incidence de pathologies infectieuses et de désordres immunologiques. Il y a beaucoup plus de pathologies immunologiques au sein des pays développés que dans les pays qui le sont moins. Tout se passe comme si le système immunitaire, lorsqu'il est déchargé de la lutte anti-infectieuse, pouvait fabriquer des anticorps contre ses propres tissus.

– *Infections et antibiotiques* : Jean-François Bach revient sur la problématique des antibiotiques : ils pourraient contribuer par deux biais : en diminuant la fréquence des épisodes infectieux, et en modifiant la composition de la flore digestive. Nous l'avons vu, cette diminution de la diversité microbienne digestive au fil des années est parallèle à l'industrialisation et à la modification du style de vie. Le microbiote humain occidental est en train de perdre des bactéries de tous genres et, nous l'avons vu, ce n'est pas sans conséquences. Et il conclut qu'il y a une certaine ironie dans le fait que nous devons rechercher de nouvelles voies pour reproduire les maladies infectieuses contre lesquelles nous avons combattu avec succès pendant des décennies ! Ce défi est important en raison de la forte morbidité des maladies allergiques et auto-immunes.

– *Pratiques alimentaires* : mais c'est certainement l'évolution des pratiques alimentaires qui est le facteur déterminant dans l'émergence des maladies civilisationnelles³⁰. Les maladies chroniques liées à l'alimentation touchent 50 à 65% des adultes dans les populations occidentalises, alors qu'elles étaient rares sinon inexistantes chez les chasseurs-cueilleurs et restent rares aujourd'hui dans les pays en voie de développement. Alors que le grand public identifie souvent un aliment à une maladie chronique (par exemple acides gras saturés et maladie coronaire, excès de sel et hypertension artérielle), les travaux plus récents indiquent que les maladies dites de civilisation sont sous-tendues par plusieurs composants diététiques qui se combinent avec d'autres facteurs environnementaux et avec une susceptibilité génétique. Sur le plan diététique, c'est la consommation excessive d'une association d'aliments qui ne sont apparus qu'à l'ère industrielle qui sous-tend ou exacerbe pratiquement toutes les maladies chroniques dites de civilisation par le biais de la charge en sucre, la composition des acides gras, la balance acide-base, le rapport sodium-potassium, le contenu en fibres, etc...

Si on analyse le phénomène dans une perspective évolutionniste, notre génome n'a peut-être pas eu le temps de s'adapter aux nouvelles modalités compte tenu de la rapidité des changements.

3.3.2. Articulation microbiote-épigénétique et programmation précoce de la santé

Le microbiote du nouveau-né est un des facteurs conditionnant la santé ultérieure de l'individu. Il en est de même pour l'épigénétique. Pour mémoire, elle est définie comme l'interaction des gènes avec leur environnement qui conditionne le phénotype de l'organisme, soit l'ensemble de ses caractères. Le modelage épigénétique précoce, pendant la grossesse et en période néo-natale, est essentiel dans la programmation de pathologies ultérieures, et les marqueurs épigénétiques peuvent être transmis à la descendance sur plusieurs générations.

La Figure 2 représente un gène, sa zone promotrice, et les protéines histones de l'ADN. Les trois mécanismes agissant comme des interrupteurs pour permettre ou non l'expression d'un gène sont : la méthylation de la région promotrice du gène, l'acétylation des histones, qui permet au chromosome de se déplier et la présence d'un

²⁹ Bach JF. The effects of infections on susceptibility to auto-immune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 911-920.

³⁰ Cordain L, Eaton SB, Sebastian A et al. Origins and evolution of the Western diet : health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005 ; 81 : 341-54.

ARN non codant en regard d'un gène. Un gène s'exprimera si sa zone promotrice est déméthylée, si les protéines histones sont acétylées, et s'il n'y a pas d'ARN non codant en regard. À l'inverse, il sera éteint si sa zone promotrice est méthylée, si les protéines histones du chromosome qui le portent sont dé-acétylées, ou si un ARN non codant est appliqué en regard de lui. Le microbiote interfère avec chacun de ces trois mécanismes- : la méthionine est un acide aminé qui amène des radicaux « méthyl » à la zone promotrice du gène.

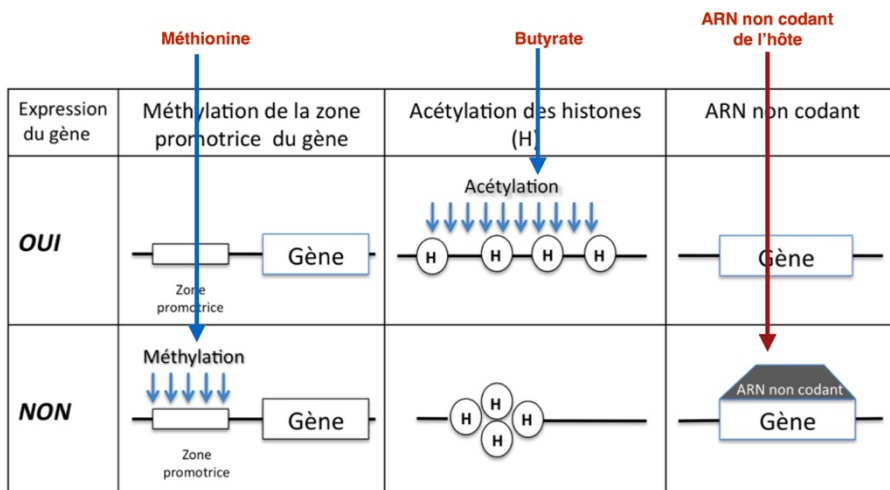


Figure 2 : Impact du microbiote sur les mécanismes épigénétiques

Or, les folates, produits par certaines bactéries du microbiote, sont impliquées dans son métabolisme. Le butyrate, qui est un acide gras à chaîne courte produit en grande quantité par le microbiote, agit en inhibant la dé-acétylation des histones. À l'inverse, un ARN non codant de l'hôte peut pénétrer dans les bactéries du microbiote et modifier leur comportement. Un défaut de ce mécanisme pourrait être impliqué dans les poussées de colite.

Conclusion

Notre exposé de ce jour sur le microbiote se positionne dans la continuité de celui présenté en 2015 sur l'épigénétique. En effet, microbiote et épigénétique agissent de concert et conditionnent très précocement dans la vie, et ce, dès avant la naissance, la santé du futur adulte. Pas étonnant qu'obstétriciens et pédiatres soient particulièrement attentifs à ces deux problématiques, car ils ont la possibilité, par un suivi attentif de la grossesse, par le mode d'accouchement, par le type de prise en charge des grands prématurés, par les conseils sur la diététique du premier âge, d'avoir une vraie action de prévention.