

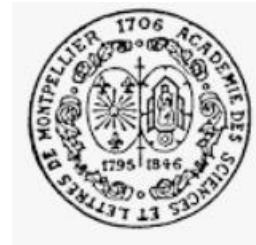
L'humain et ses microbiotes

Pr Jean-Louis CUQ

Professeur agrégé de Biochimie-Physiologie, Dr es Sciences

Président honoraire de l'Université de Montpellier

Membre de l'Académie des Sciences et Lettres de Montpellier



Résumé

Le bon équilibre de notre corps est en partie assuré par la présence de plusieurs milliers de milliards de microbes qui forment dans différents sites (l'intestin surtout, la peau, la cavité oro-buccale, le vagin, les poumons,...) des assemblées appelées microbiotes. Ces microorganismes jouent des rôles importants pour leur hôte (parasitisme, symbiose, commensalisme). Après une rapide présentation du monde microbien, les différents microbiotes sont présentés avec leurs particularismes. Les interactions hôte-microorganisme sont décrites.

Mots clés

Microbiotes humains (cutané, vaginal, nasal , buccal, intestinal) - nature, propriétés, commensalisme, symbiose, pro-biotiques et post-biotiques.

I – Introduction

Notre corps abrite plusieurs milliers de milliards de microbes sur et dans différents sites (l'intestin surtout, la peau, la cavité oro-buccale, le vagin, les poumons,...). Ces ensembles microbiens complexes qualifiés de **microbiotes** interagissent avec leur hôte au travers d'échanges qui relèvent soit de la symbiose, soit du commensalisme, soit encore du parasitisme.

Ce sont ainsi **30 000 espèces** différentes de microorganismes, voire plus, qui sont identifiées à ce jour et qui vivent dans et sur le corps humain, ce nombre augmentant régulièrement avec les nouvelles découvertes d'espèces mises en évidence grâce aux très grands progrès des recherches. Ainsi, on peut noter que le nombre de travaux scientifiques publiés sur le microbiote est passé de 11 en 2011 à environ 14 000 en 2022. En France, c'est en 2022 qu'a été initié le projet French Gut dont l'objectif est de cartographier le microbiote intestinal des français.

Si le lien entre micro-organismes et hôte est connu depuis fort longtemps dans certaines pathologies gastro-intestinales (diarrhées, dysenterie, choléra,...), les découvertes de nombreuses interactions sont relativement récentes : maladie de Crohn, mais aussi obésité, cirrhose, voire maladies cardiovasculaires, diabète, cancer, maladies neuro-dégénératives ...

Compte-tenu de leur particularisme, ce sont les caractéristiques et propriétés des microbiotes vaginal, cutané, nasal, buccal, intestinal, qui seront décrites. Leurs interactions endogènes complexes, leurs évolutions, et leurs effets sur l'hôte seront par ailleurs présentés.

II – Le monde microbien « en bref »

Quelques chiffres :

Notre planète abrite environ $5 \cdot 10^{30}$ cellules microbiennes, soit

(5 000 000 000 000 000 000 000 000 000 000 bactéries). Le nombre total d'espèces bactériennes existantes est estimé entre 100 et 1 000 milliards. Aujourd'hui seules 10 millions d'espèces bactériennes ont été décrites. En conséquence 99,999% de la biodiversité bactérienne reste à découvrir.

La population humaine sur terre est de **7 500 000 000** individus soit **$7,5 \cdot 10^9$** .

La charge microbienne totale d'un homme sain est de l'ordre 10^{15} , soit plus que le nombre des cellules qui constituent son organisme.

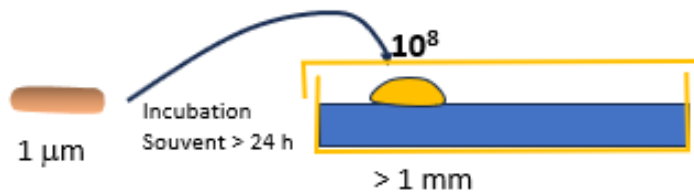
La taille des microbes ne permet de les détecter visuellement. Les bactéries ont de tailles voisines du micro-mètre (10^{-6}m) et les virus de quelques nano-mètres (10^{-9}m). Les microscopes optiques équipés d'objectifs à immersion permettent l'observation des levures, moisissures et bactéries, tandis que celle des virus nécessite l'utilisation de microscopes électroniques.

A l'échelle visuelle : 1 milliard de bactéries sphériques de $1\text{ }\mu\text{m}$ de diamètre (coques) occupent, bien rangées, un volume de cube de 1 mm^3 . Un million de ces mêmes bactéries couvrent une surface de 1 mm^2 _[jc1].

Les moyens d'étude

Pour étudier ces microbes, des nombreuses démarches ont été mises au point depuis plus d'un siècle. Dans une **période que l'on peut qualifier de pastoriennne**, après les phases d'observations microscopiques, l'amplification du signal nécessaire à l'observation est obtenue par la multiplication des germes associée aux études macroscopiques puis à celles du biotype, du sérotype, du lysotype.

La culture des microorganismes sur des milieux nutritifs solides permet d'obtenir des colonies aux formes et couleurs caractéristiques (ou liquides), ces milieux étant parfois sélectifs.

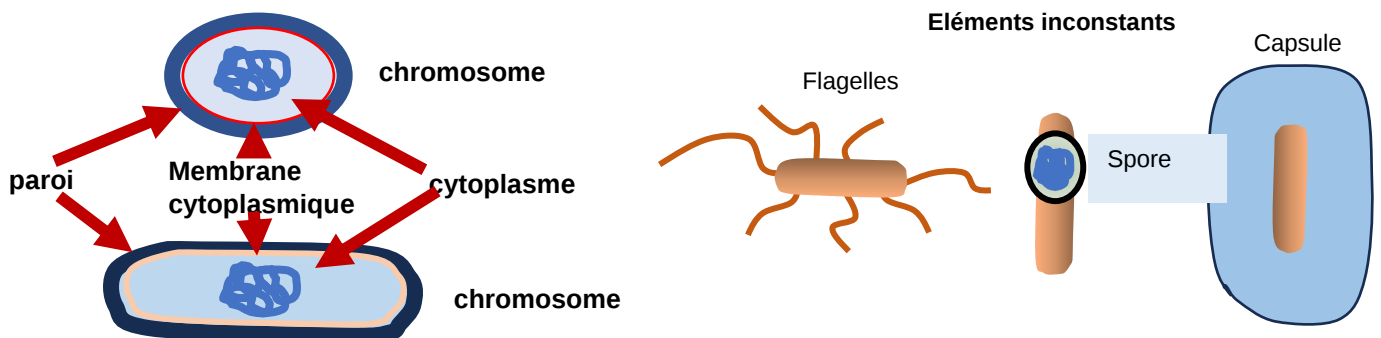


A la fin du XX^{ème} siècle, les **méthodes de la biologie moléculaire** axées sur le génomes microbien ont constitué des moyens d'études plus rapides, plus généralisables. La séquence de l'ADN, le choix de « marqueurs », l'amplification par PCR (**polymerase chain reaction** de quelques heures) sont les bases de ces méthodes.

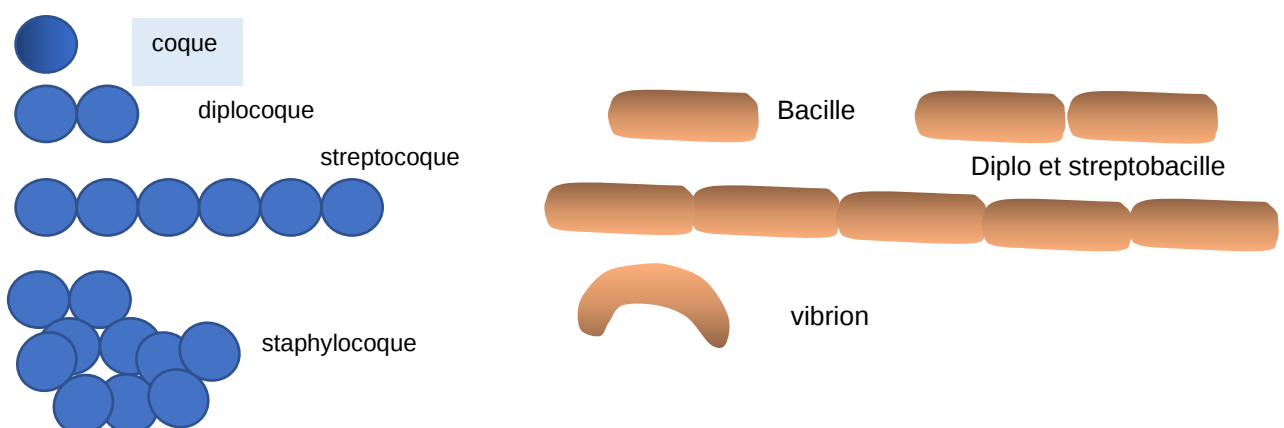
Le **microbiome** est la collection des génomes des microorganismes du microbiote.

Les bactéries & Quelques morphologies caractéristiques

Les bactéries sont des procaryotes, leur chromosome n'étant pas entouré d'une membrane, Des éléments constants sont présents : paroi, membrane cytoplasmique, cytoplasme et chromosome circulaire. Certaines espèces présentent des éléments inconstants

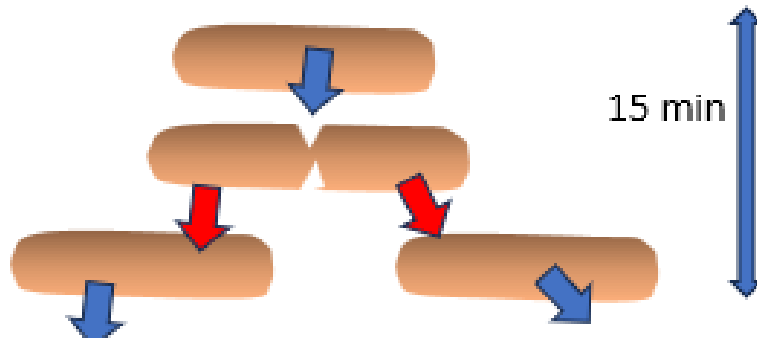


Leurs associations et leurs morphologies sont très variées :



La multiplication des bactéries

Pour certaines bactéries à la température du corps humain et dans des conditions favorables (nutriments, atmosphère, pH, ...), chaque 15 minutes, une division cellulaire en génère 2. Il s'agit d'une progression géométrique d'ordre 2.



Il est ainsi possible d'obtenir à partir d'une seule cellule et en une dizaine d'heures plusieurs milliards de bactéries.

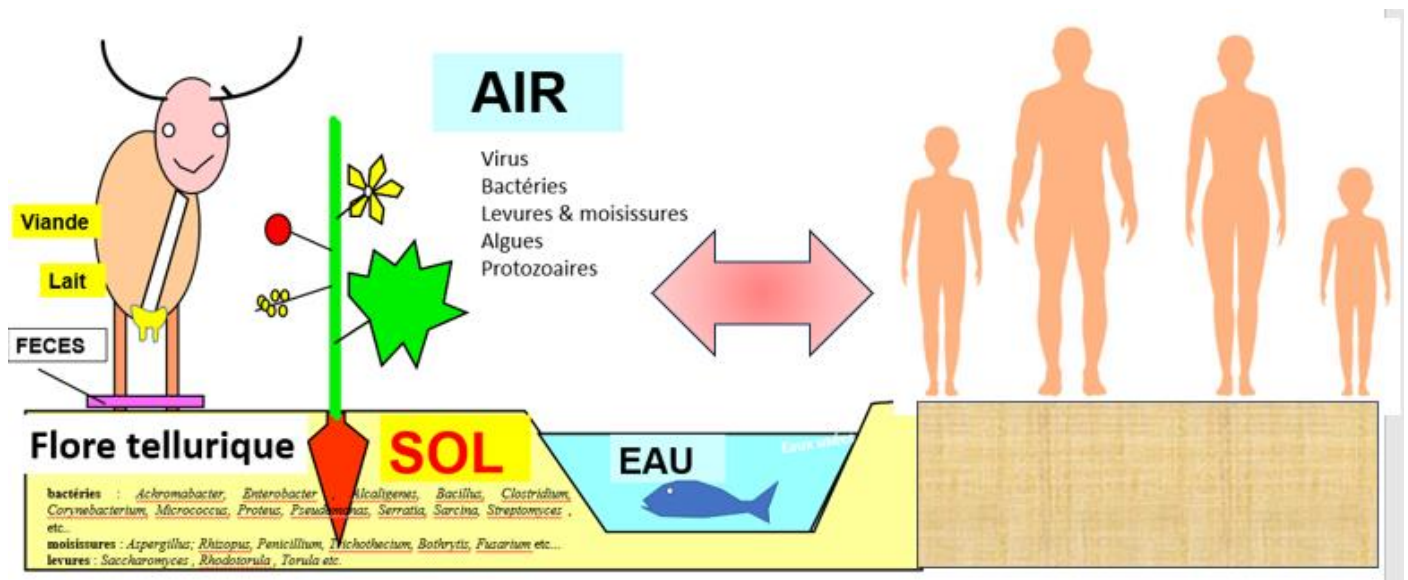
Les principales caractéristiques physiologiques des bactéries impliquées dans les microbiotes

Il s'agit de germes mésophiles (30-40°C), chimio-organotrophes, cultivant dans des conditions d'activité de l'eau $a_w > 0,65$, le plus souvent $> 0,90$. Ils sont aérobies ou anaérobies facultatifs (bouche, nez, pharynx, peau), ou aéro-anaérobies et anaérobies stricts (gros intestin, intestin grêle). Certains sont acidophiles (estomac, vagin).

III - Origine de ces microorganismes.

Ecologie microbienne

Le schéma ci-après résume notre environnement aérien, tellurique, aqueux avec ses occupants animaux, plantes, poissons. La biodiversité est immense. Les microorganismes sont partout et occupent souvent avec spécificité des sites bien précis. Les échanges entre tous ces porteurs de microorganismes sont fréquents et très nombreux.



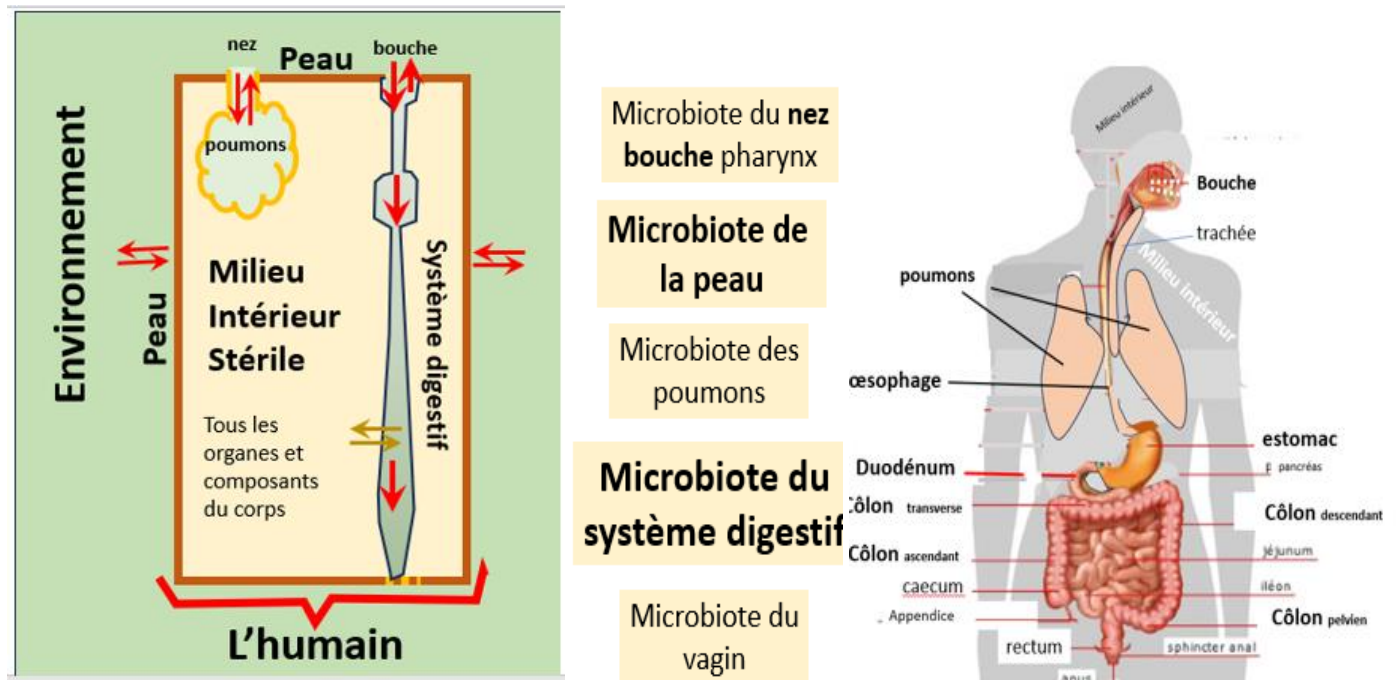
IV - Les différents microbiotes

A sa naissance l'humain est axénique (totalement dépourvu de germes contaminants). Le nouveau-né est stérile et son corps (peau, tractus digestif,...) ne contient aucun microbe. Après élimination par un premier bain des germes rencontrés dans la sphère génitale à sa naissance, de nombreux germes de l'environnement vont ensuite coloniser sa peau, son nez et son tractus digestif.

Il rencontrera rapidement les microbes contenus dans son alimentation (lait maternel et *Lactobacillus bifidus*).

Puis, au fil du temps et des rencontres obligatoires avec les microbes liées à l'alimentation, à l'environnement, au mode de vie, des flores nouvelles vont s'installer en se succédant (**succession de flores**), s'établir pour beaucoup d'entre elles, et enrichir les différents microbiotes.

Sur les schémas ci-après sont représentés l'organisme humain dans son concept général avec son milieu intérieur « protégé » de son environnement par la barrière cutanée. Les seules « ouvertures » vers l'extérieur concernent le système respiratoire, le vagin, tandis que les systèmes bucco-pharyngé et gastro-intestinal permettent un transit.



Le **microbiote buccal** est très lié à l'alimentation (conditions aérobies, mésophilie).

Le **nez** accueille de nombreuses bactéries.

Sur la **peau**, dans le **vagin**, le microbiote participe à la lutte contre les agents pathogènes et les infections.

Dans le **poumon**, que l'on a longtemps pensé stérile, le microbiote pourrait avoir une action similaire et exercer une influence sur le développement de certaines pathologies respiratoires comme l'asthme, la broncho-pneumopathie.

Le **microbiote intestinal** est le plus abondant de l'organisme. De loin le plus étudié, il colonise les parois de la bouche, de l'œsophage, de l'estomac et surtout des intestins

IV – 1 Le microbiote vaginal

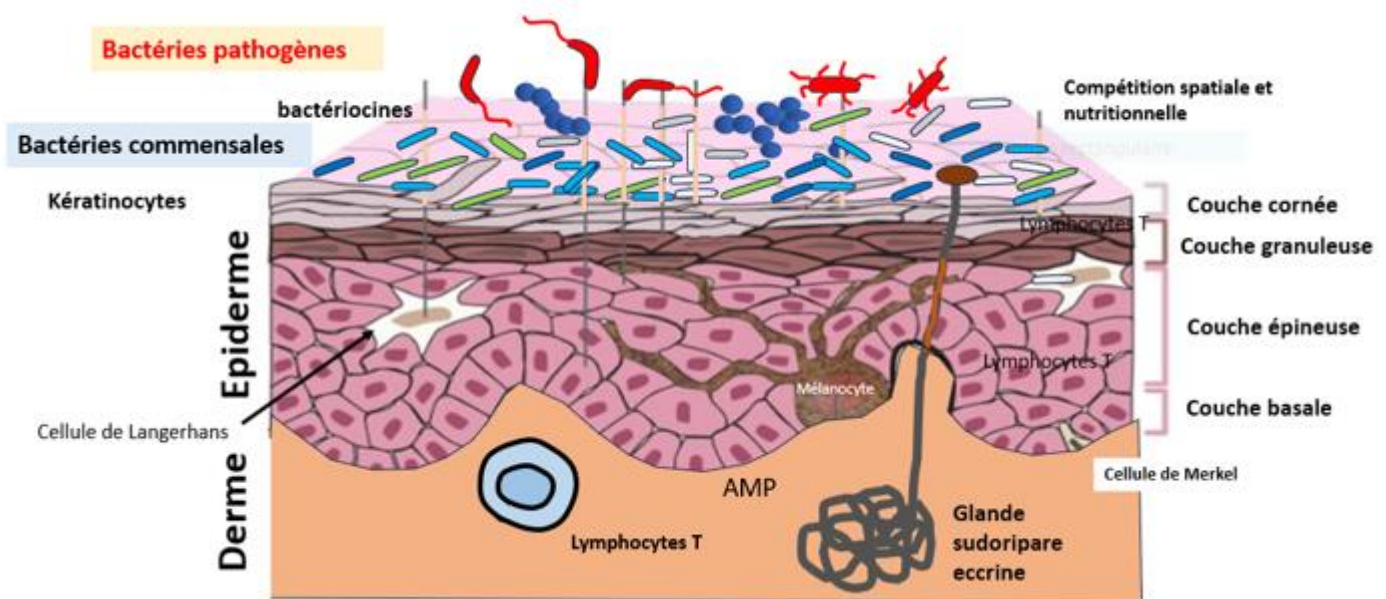
Le vagin abrite plusieurs milliards de bactéries qui assurent sa protection vis-à-vis de microbes pathogènes. Mais de nombreux facteurs sont susceptibles de bouleverser son équilibre.



La flore vaginale, également appelée flore de Doderlein ou microbiote vaginal, est un écosystème de diverses bactéries. Il se compose à 90% de ***Lactobacillus*** ou «bonnes bactéries», et à 10% d'autres types de bactéries. En fabriquant de l'**acide lactique**, les lactobacilles rendent le milieu acide ($\text{pH} = 4$), et donc hostile à bon nombre de microbes.

Lactobacillus fermentum et ***Lactobacillus acidophilus*** produisent de l'acide lactique mais aussi des biosurfactants qui inhiberaient l'adhésion de pathogènes comme *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* et la plupart des germes responsables d'infections urogénitales. D'autres molécules produites par la flore ont un effet antibiotique, antifongique et antiviral (**bactériocines**).

IV – 2 Le microbiote cutané



La **peau du nouveau-né est stérile** juste avant la naissance. Après élimination par lavage des germes rencontrés dans la sphère génitale, de nombreux germes de son environnement vont ensuite coloniser sa peau.

Le microbiote cutané s'installe ensuite rapidement. Il s'agit d'un ensemble complexe de micro-organismes constitué de bactéries, mais aussi de quelques virus et champignons.

Le **microbiote cutané** est une véritable « **fouffure microscopique** » de la peau. Étroitement lié à l'environnement (air, contacts), il fait face aux nouveaux arrivants, en interdisant l'entrée ou limite leur prolifération. Ses bonnes bactéries sont de véritables alliés de notre peau (symbiose). Les microorganismes pathogènes sont le plus souvent victimes de l'impitoyable guerre chimique et biologique que se livrent entre eux les microbes présents sur la peau qui sont en concurrence pour les ressources disponibles. Un déséquilibre du microbiote (**dysbiose**) n'est pas sans conséquence.

En dépit d'un environnement unique et inhospitalier, **chaque cm² de notre peau abrite entre 10⁴ et 10⁶ microorganismes** qui constituent le **biotope cutané**.

Cette flore microbienne cutanée varie en fonction de l'**environnement**, de l'**hygiène**, et de manière qualitative et quantitative en fonction de l'**humidité**, du **pH**, de la **température**, de l'**âge**.

Par exemple, l'humidité (a_w) accroît le nombre de bactéries résidentes et favorise la colonisation par des bactéries Gram négatifs.

Les **lipides présents** à la surface cutanée minimisent la prolifération de certains germes tels les *Staphylococcus aureus* et les *Candida*, mais favorisent la prolifération de *Propionibacterium acnes* (follicule pileux).

1 - De très nombreuses espèces constituent le microbiote cutané

Les méthodes de la biologie moléculaire ont permis de montrer que la flore cutanée non pathogène (commensale) est fortement dépendante des différentes localisations (visage, aisselles, follicule pileux...), de l'environnement, de l'âge, de l'hygiène.

La plus grande diversité est bactérienne, issue de cinq grands groupes : les Cyanobactéries, les Actinobactéries, les Firmicutes, les Bactéroidetes, les Protéobactéries. Le premier groupe est inattendu car il s'agit de bactéries photosynthétiques, pour lesquelles nous sommes surtout un support.

Les microorganismes se nourrissent des sécrétions des glandes cutanées et des débris de la peau et parfois ils peuvent causer des « désagréments » quand ils prolifèrent.

2 - Quelques microorganismes du microbiote

Bactéries

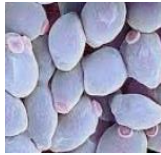
Parmi les très nombreuses espèces on peut signaler les **corynébactéries**, les bactéries du genre ***Brevibacterium***, les **propionibactéries**, les staphylocoques coagulase négatif, et notamment des firmicutes (*bactéries à Gram positif*). ***Staphylococcus epidermidis***, ***Gaffkya***, ***Sarcina***, ***Staphylococcus aureus***, ***Micrococcus*** sont des hôtes fréquents de la main, du nez et de la bouche. Ont été aussi identifiés les genres ***Corynebacterium***, ***Propionibacterium***, ***Bacteroides***, et les familles ***Fusobacteria***, ***Ruminococcaceae*** et ***Lachnospiraceae***. Les seules bactéries Gram négatif résidentes de la peau font partie du genre ***Acinetobacter***.



Le staphylocoque doré (***Staphylococcus aureus***) représente sur toutes les peaux environ 5 % du microbiote, mais devient surreprésenté (50 %) dans certaines pathologies comme l'acné.

Levures et moisissures (lipophiles pour la plupart)

Candida (albicans). C'est dans la cavité buccale l'agent du muguet.

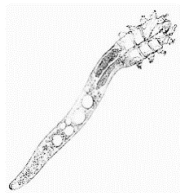


Malassezia furfur est un champignon qui peut exister à la fois comme levure et comme moisissure (un champignon dimorphique). C'est normalement un saprophyte de la flore cutanée normale, mais qui, chez certains individus, prolifère et entraîne des pathologies comme des dermatites ou un pityriasis versicolor.



Parasites

Les humains abritent deux espèces d'un minuscule acarien qui lui sont spécifiques : *Demodex brevis* colonise les glandes sébacées classiques, tandis que *Demodex folliculorum* colonise uniquement, comme son nom l'indique, les glandes associées au follicule pileux.



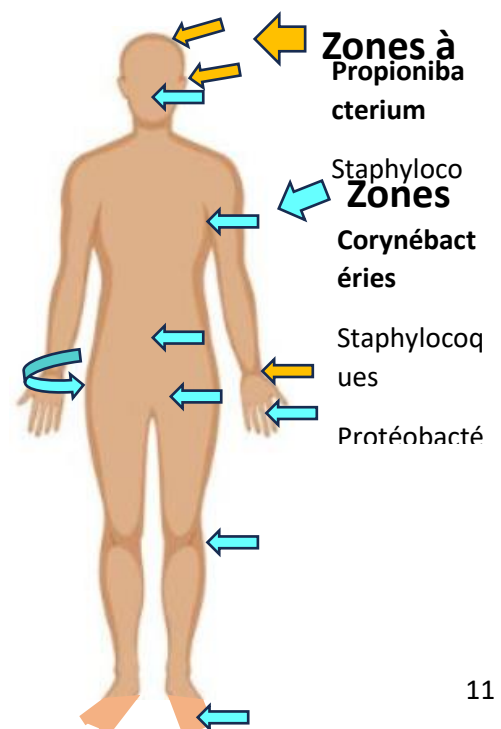
Certains virus (notamment de la famille des papillomavirus) peuvent être présents.

3 - Le microbiote cutané : topographie

Des **régions humides** et **chaudes** comme les plis axillaires, la région périnéale sont davantage colonisées par la flore bactérienne habituelle (**corynébactéries** surtout) et parfois par des bacilles Gram négatifs que la peau qui revêt les extrémités.

Il en va de même pour la peau plus grasse, riche en sébum du front, de la région médio-faciale et thoracique antérieure davantage colonisée par les levures lipophiles du genre ***Malassezia***.

On peut noter par ailleurs la colonisation préférentielle du **follicule pileux** par ***Propionibacterium acnes***.



Notons également que les **Candida**, hôte habituel des muqueuses, peuvent occasionnellement être retrouvés à proximité de la région buccale ou génitale ou, du fait de contacts plus fréquents avec ces zones orificielles, au niveau des doigts.

Notons également que les **Candida**, hôte habituel des muqueuses, peuvent occasionnellement être retrouvés à proximité de la région buccale ou génitale ou, du fait de contacts plus fréquents avec ces zones orificielles, au niveau des doigts.

4 - L'écosystème microbien cutané est « personnel » - Interactions complexes

Les germes résidants installés inhibent et régulent la colonisation par d'autres germes. Le **processus d'adhésion** des bactéries sur les kératinocytes joue ainsi un **rôle essentiel** pour la colonisation bactérienne ; les mécanismes de formation de ces **films** sont mal connus.

La synthèse d'**adhésines** bactériennes et la présence de récepteurs kératocytaires seraient impliquées, ce qui explique la diversité individuelle de ce microbiote.

Qualitativement, la synthèse par les kératinocytes de l'épiderme de peptides anti-microbiens tels que les **défensines** inhibe l'implantation de certains germes. Des anticorps présents dans la sueur pourraient également jouer un rôle sélectif dans l'immunité de surface.

La peau renferme des composés antibiotiques qui peuvent inhiber les microbes présents.

Par exemple, la **dermcidine** est un petit peptide du sébum activé en présence de zinc et d'acidité : il induit la formation de canaux dans la membrane cellulaire des bactéries, qui meurent en perdant leur contenu.

5 - Le microbiote cutané, la sueur et ses odeurs

La sueur physiologique est pratiquement inodore.

Ce n'est donc pas la transpiration en elle-même qui est responsable des mauvaises odeurs. Les glandes sudoripares d'un individu adulte produisent en moyenne 1 litre de sueur par jour, ce chiffre devenant 3 à 4 fois supérieur en cas d'hyperhidrose. La peau contient entre 200 et 600 glandes sudoripares par cm².

Le microbiote est directement impliqué dans la genèse des odeurs. Ce sont surtout les corynébactéries qui contribuent le plus à l'odeur corporelle. Chaque individu

présentant un biotope cutané différent, l'odeur corporelle sera plus ou moins intense et variera en fonction notamment de la proportion de ces corynébactéries qui synthétisent les composés odorants les plus « forts ».

L'odeur de noisette (diacétyl) de notre peau évoluant en odeur de gruyère, résulte d'abord de la production d'acide propionique volatil par les **propionibactéries**.

Staphylococcus hominis catabolise un peptide inodore du sébum des aisselles, le Cys-Gly-(S)-3-méthyl-3-sulfanyl-hexane-1-ol, et le transforme en 3-méthyl-3-sulfanyl-hexane-1-ol, responsable de l'odeur.

Parmi les bactéries impliquées dans la formation des odeurs, celles dont les fermentations produisent des **acides lactique et butyrique** sont fréquentes.

Le **catabolisme des protéines** cutanées par certaines bactéries du microbiote (kératines riches en acides aminés soufrés, déchets azotés ou soufrés) génère une **odeur ammoniacale et soufrée**. Le méthane-thiol (CH_3SH) fait partie de ces catabolites et est responsable de « l'odeur des pieds ».

Sous les aisselles par exemple, les microbiotes dominés par **Staphylococcus epidermidis** et **Propionibacterium acnes** sentent moins. Cela offre des perspectives pour ceux dont les odeurs corporelles sont gênantes, en introduisant dans le microbiote de leurs aisselles des souches plus inodorantes, éliminant par compétition les espèces malodorantes.

Les odeurs liées à la sueur (*et l'haleine*) sont aussi directement influencées par **l'alimentation**. Certains aliments favorisent les odeurs corporelles jugées peu agréables : c'est notamment le cas de l'ail, de l'oignon et des épices comme le curry.

6 - Les odeurs corporelles interactives avec certains de nos parasites

Certaines odeurs cutanées sont utiles à certains de nos parasites : les moustiques nous localisent grâce au CO_2 émis par notre respiration, mais aussi par les produits fabriqués par notre microbiote cutané. Les acides butyrique et lactique, ou le méthyl-phénol, le méthane-thiol sont détectés par les moustiques avec une grande sensibilité.

La peau humaine émet, par comparaison à celle des autres mammifères, 10 à 100 fois plus d'acide lactique, ce qui attire spécifiquement les moustiques. Ceux-ci sont plus attirés par les individus dont le microbiote cutané est à la fois dense en quantité et peu varié en espèces. Les peaux hébergeant plus de bactéries des genres *Variovorax* et *Pseudomonas* sont moins attractives pour les anophèles.

7 - Le microbiote cutané et l'âge

L'âge conditionne notre microbiote cutané:

- le nouveau-né est stérile.
- Après la puberté l'augmentation de l'activité des glandes sébacées se traduit par une plus forte colonisation de ***Propionibacterium acnes***, certains lipides du sébum ayant une action stimulante **sur ce germe**.
- La peau des patients « âgés » est plus sèche du fait d'une réduction de l'activité des glandes sudoripales et sébacées (a_w faible).

Indépendamment du sexe et de l'environnement, l'âge modifie le microbiote cutané : ces évolutions affectent les odeurs corporelles, qui deviennent plus soufrées à la puberté, puis dominées par des molécules à neuf carbones ou plus (comme le nonène) chez les personnes âgées.

8 - Le microbiote cutané : un merveilleux protecteur

L'épithélium cutané est une barrière essentielle aux agressions potentielles de l'environnement, et apparaît, doté de son microbiote, comme la composante indispensable d'une première ligne de défense contre les micro-organismes « dangereux ».

Son premier effet antibiotique est lié à **l'acidité résultante** des produits issus des fermentations : le pH acide (voisin de 5) de la peau est défavorable à certaines bactéries dont des pathogènes comme le staphylocoque doré ou le *Streptococcus pyogenes*, **à la présence de composés antibiotiques** générés par la peau ou à **des bactériocines** excrétées par des bactéries et actives sur des « concurrentes ».

Chez les humains, ces fermentations sont facilitées par la richesse de la sueur en triglycérides, fermentés en particulier par les propionibactéries. L'acidité résultante est défavorable à beaucoup de bactéries.

L'activité de l'eau (a_w) est aussi un facteur clé de protection.

Des substances antibiotiques sont produites par certains microbes cutanés. Par exemple, ***Staphylococcus lugdunensis*** fabrique un antibiotique, la lugdunine, qui ralentit le développement du *Staphylococcus aureus*.

Les ***Malassezia*** (levures entraînant parfois des pellicules) catabolisent avec leurs protéases les peaux, mais aussi les protéines qui relient entre elles les cellules des staphylocoques dorés. Ces derniers sont alors plus vulnérables, car ils ne forment plus de **biofilms**.

9 - Quelques exemples de pathologies liées au microbiote cutané

Parasitisme : Certains microorganismes peuvent devenir des parasites ce qui se traduit chez l'hôte par des pathologies. Par exemple :

- colonisation fréquente par ***Pseudomonas aeruginosa*** du conduit auditif externe chez certains nageurs avec un risque d'otite externe,
- lésions cutanées handicapantes par *Leishmania major*.
- le lavage trop fréquent des mains peut induire une dermatose de contact ou du moins des altérations de la barrière lipidique favorisant la colonisation par ***Staphylococcus aureus*** et diverses bactéries Gram négatifs.
- Dans notre vie courante, certaines des maladies de la peau semblent liées à des déséquilibres du microbiote. Dans l'**eczéma atopique***, le microbiote des zones malades montre une composition différente et souvent appauvrie, avec une recrudescence de staphylocoques dorés. D'environ 5 % dans le microbiote cutané d'individus sain, ces *S.aureus* passent à 40-50 % dans une peau susceptible aux dermatites.
- Certains *Candida* provoquent des rougeurs inconfortables.
- des espèces de *Malassezia* sont à l'origine des pellicules.

* Une preuve du contrôle de l'eczéma par le microbiote provient de traitements expérimentaux : Des applications de bactéries comme *Lactobacillus johnsonii* ou *Roseomonas mucosa* ont des effets préventifs sur l'eczéma : des crèmes à *S. epidermidis* en cours de développement réduisent de 30 % les symptômes et de plus de 90 % la charge en staphylocoques dorés.

10 - Conséquences de la rupture de la barrière cutanée

Si la « barrière » cutanée est rompue (**blessure, brûlures**), certaines bactéries pathogènes peuvent alors trouver des conditions favorables à leur multiplication. C'est le cas de **plaies infectées** par *S. aureus* ou *P. aeruginosa*.

Certains microorganismes peuvent cependant contaminer temporairement la peau ou s'installer plus durablement dans des gites aux bonnes conditions d'humidité, de pH (périnée, narines, conduits auditifs externes) ou en cas **d'effraction de la barrière épidermique**.

Il s'agit le plus souvent de bactéries tels que ***Staphylococcus aureus***, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Neisseria* et de bacilles Gram négatif tels que ***Pseudomonas*** ou de levures telles que des ***Candida*** (*albicans* et *parapsilopsis*).

11 - L'hygiène et le microbiote cutané

Une fréquence élevée de douche élimine jusqu'à 90 % de la flore microbienne du microbiote. Par ailleurs la sécrétion de sébum est accrue. Cela accélère le retour à une forte odeur corporelle : un vrai cercle vicieux !

Les États-Unis ont retiré du commerce dès 2016 une vingtaine de bactéricides, en particulier le triclosan et le triclocarban, alors utilisés dans plus de 2 000 marques de savons antibactériens.

En milieu hospitalier, le nettoyage excessif des mains provoque paradoxalement des mycoses aux soignants, car l'écran protecteur du microbiote est endommagé.

12 - Le merveilleux microbiote cutané en conclusion

Le microbiologiste américain Théodore Rosebury a, en 1969, publié un livre d'alerte : *Life on Man* (« **La vie sur l'homme** »). Sur sa couverture figurait un savon et son message en était on ne peut plus clair : « **notre peau est vivante et nous ne la gérons pas, voire nous l'agressons** ». Ce livre prévoyait les dégâts liés à l'excès d'hygiène.

Réjouissons-nous à rebours, le microbiote cutané, le plus accessible de nos microbiotes, est celui que nous pouvons le plus directement gérer.

Mais, en temps normal, savonnage et gels hydroalcooliques doivent être maniés avec à-propos pour limiter les atteintes au microbiote.

Demain, nous pourrons peut-être choisir les microbes que nous mettrons sur notre peau pour la protéger et la soigner.

Le microbiote de notre peau, comme celui de l'intestin, est un endroit où l'extinction actuelle de biodiversité nous touche le plus : c'est aussi l'une des façons de bien comprendre que, sur notre peau, dans notre ventre ou dans le monde entier, elle est indispensable.

IV – 3 Le microbiote nasal

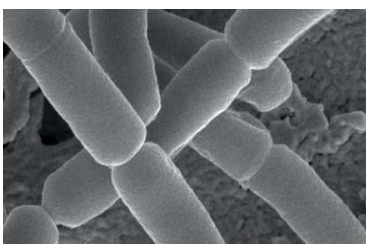
Nos fosses nasales hébergent un microbiote dont le rôle essentiel est de lutter contre des bactéries pathogènes et des virus. Il constitue une première ligne de défense efficace pour nous protéger des infections respiratoires.

Le microbiote spécifique de la surface des muqueuses qui tapissent l'intérieur de notre nez est essentiel pour prévenir et réduire la sévérité des maladies respiratoires comme les rhinopharyngites, les rhumes et certaines maladies virales.

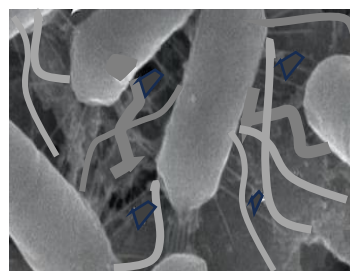
Parmi les dizaines de bactéries composant ce microbiote, certaines bactéries lactiques ont acquis une grande capacité à coloniser le nez et ***Lactobacillus casei*** en est le représentant le important. Ce germe micro-aérophile présent dans le lait fermenté, se développe généralement dans les environnements pauvres en oxygène et contenant du lactose.

***Lactobacillus casei* s'est adapté à l'environnement nasal.**

Au niveau du nez l'air circule continuellement, et l'oxygénation est très importante. C'est par une adaptation de son génome que cette bactérie s'est adaptée à cet environnement. Les gènes codant pour la catalase et la peroxydase (enzymes de antioxydantes de décomposition de l' H_2O_2) sont alors activés ce qui se traduit par une bonne tolérance à l'oxygène. Ces bactéries ont développés d'autres évolutions adaptatives comme le synthèse de microfibres qui leur permettent de s'arrimer à la muqueuse nasale et ainsi de constituer un film protecteur. (De Boeck I. et al, Cell, 2020)



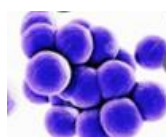
Lactobacillus casei (lait fermenté)



Lactobacillus casei (muqueuse nasale)

Sans cela, ces bactéries seraient rapidement éliminées par les sécrétions de mucus.

Chez l'homme, le nez constitue la niche écologique de ***Staphylococcus aureus*** et cette présence représente un facteur de risque de développer une infection endogène.



Parmi les nombreuses bactéries présentes dans le microbiote nasal, la présence de *Moraxella* est corrélée négativement à celle de *Staphylococcus*. La colonisation nasale résulte de phénomènes complexes, certaines espèces bactériennes du microbiote la favorisant tandis que d'autres semblent l'inhiber. Elle fluctue par exemple en fonction de la présence ou non de corynébactéries.

Il est aujourd'hui démontré que la présence de ***Lactobacillus casei*** dans le microbiote nasal empêchait le développement des bactéries pathogènes responsables d'infections pulmonaires telles que ***Staphylococcus aureus***, ***Haemophilus influenzae*** ou ***Moraxella catarrhalis***.

Des essais de vaporisations nasales de suspension de *L. casei* permettent la colonisation du nez sans effets secondaires. Cette démarche **pro-biotique** est pleine d'avenir et pourrait apporter une nouvelle approche du traitement de certaines des pathologies respiratoires chroniques.

IV – 4 Le tractus digestif et ses microbiotes

Nos microbiotes buccal et gastro-intestinal sont en relation directe avec notre alimentation et nos conditions de vie.

Le microbiote buccal est beaucoup moins stable que le microbiote intestinal.

Dans notre vie nous consommons:

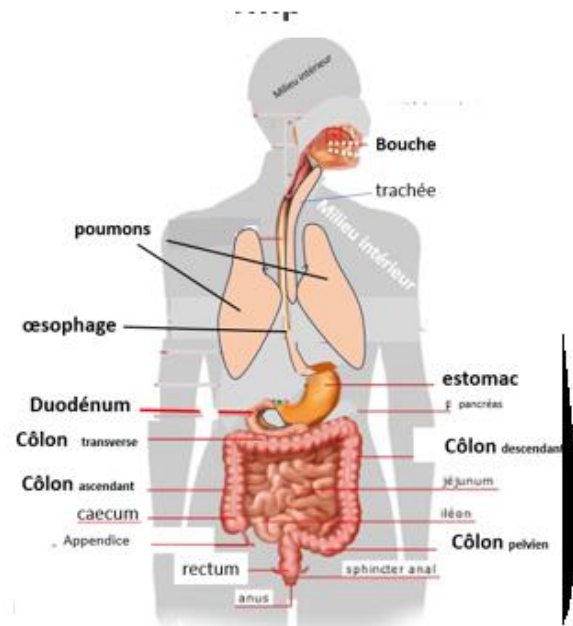
30 tonnes d'aliments

50 000 litres de boissons

Ces ingestions génèrent de multiples situations d'échanges qui affectent le microbiote buccal puis tout le tractus digestif.

Le microbiote gastro-intestinal est le plus important des microbiotes. Il colonise les parois des cellules buccales, stomacales et surtout des entérocytes.

Pour un individu : la charge microbienne « intestinale » est comprise entre 10 000 et 50 000 milliards de bactéries 0,5 à 2 kg



IV – 4 - 1 Le microbiote buccal

La cavité buccale humaine abrite un grand nombre d'espèces bactériennes, évalué à plusieurs centaines. Ce biotope buccal constitue un biofilm complexe et la localisation des bactéries qui le composent est très variée. Les streptocoques buccaux (25

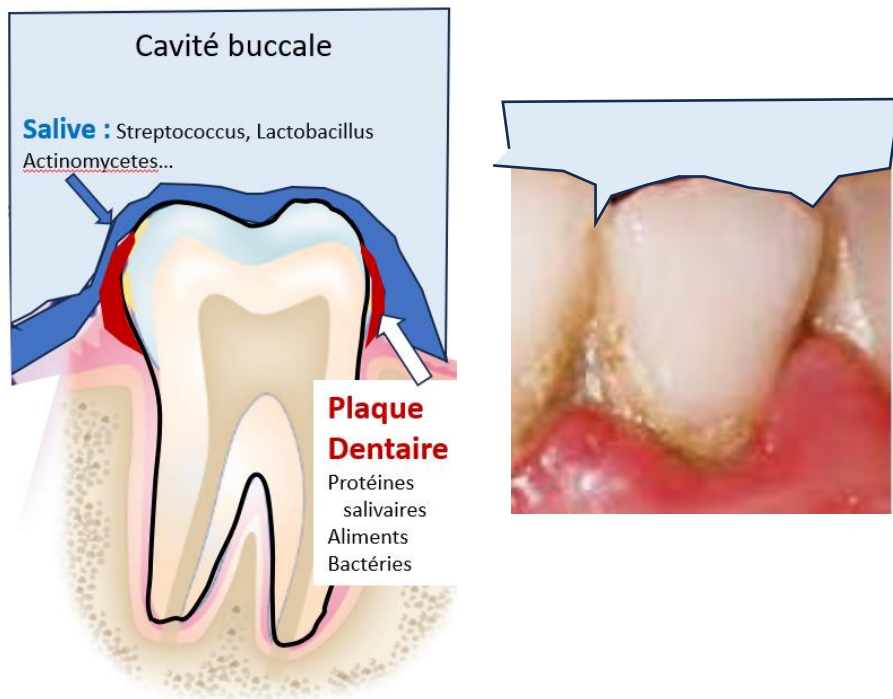
espèces différentes) qui y participent représentent environ 20 % du total des bactéries.

Directement exposé aux variations des apports microbiens liés à l'alimentation, à l'environnement et à l'hygiène bucco-dentaire, il varie continuellement. Néanmoins, des flores « stables » peuvent s'installer durablement et ces flores peuvent induire des pathologies comme les **caries**, la **mauvaise haleine** (l'**halitose**) ou encore contribuer à la formation de la **plaque dentaire** (tartre).

Les échanges étant très nombreux avec l'environnement, le rôle de ce microbiote dans la transmission de certaines pathologies au travers par exemple des « **postillons** » n'est pas négligeable.

a) **La plaque dentaire**

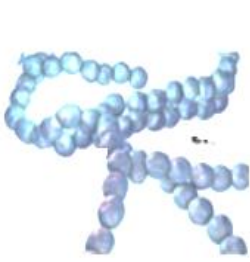
La **plaque dentaire (tartre)** est une accumulation hétérogène, adhérente à la surface des dents ou située dans l'espace gingivo-dentaire, composée d'une **communauté microbienne riche en bactéries aérobies et anaérobies**, enrobées d'une matrice intercellulaire de polymères d'origine microbienne et salivaire.



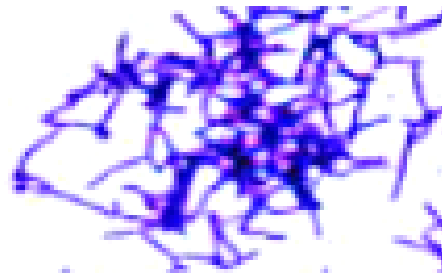
Un microbiote bien adapté à la formation de la plaque

Lors de la formation de la plaque, la flore bactérienne primaire est constituée de coques à Gram positif (*Streptococcus mutans*), de bacilles à Gram positif et de quelques espèces à Gram négatif. La diversification se poursuit ensuite (bacilles Gram négatif et cocci). A partir de quelques jours apparaissent les bactéries fusiformes et filamenteuses Gram positif comme les *Actinomyces* (*A. viscosus*, *A. naeslundii*). Secondairement quelques bactéries anaérobies strictes peuvent venir s'y

fixer par adhésion interbactériennes (*Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Veillonella*, *Prevotella*), S'ajoutent enfin les spirilles et les spirochètes.



Streptococcus mutans



Actinomyces est un genre de bactéries filamenteuses à Gram positif.

Formation de la plaque

Ce microbiote ainsi constitué produit une matrice protéique (biofilm) qui va le protéger du milieu extérieur. Les principales protéines impliquées proviennent de l'activité d'une neuraminidase bactérienne sur les glycoprotéines salivaires. Une véritable dynamique s'installe. Si aucune action mécanique (brossage dentaire) ne vient contrarier son développement, la plaque évolue en trois dimensions avec augmentation de sa résistance en se minéralisant, en incorporant des sels de phosphate de calcium d'origine salivaire. Ceci donne naissance au tartre.

Les glucides du régime alimentaire (**saccharose**) sont d'abord transformés après hydrolyse par l'invertase puis en acide lactique. Les bactéries du microbiote polymérisent par ailleurs le sucre avec formation de **polysaccharides** qui intègrent la matrice (glycanes, des mutanes et des fructanes). Ces polymères assurent l'agrégation entre les bactéries et vont ainsi renforcer la cohésion de la plaque.

La forte proportion des **lipides** dans la matrices résulte de l'accumulation d'un grand nombre de bactéries mortes dans la plaque. La lyse de ces bactéries laisse sur place des constituants membranaires, dont la teneur en phospholipides, en acide lipotéique et en polysaccharides est élevée.

b) **Les caries dentaires**

Chez l'être humain, la **carie serait apparue au cours du néolithique**: à la suite de la sédentarisation associée à la domestication des céréales, le changement de régime alimentaire dû à la consommation des farines aurait permis son apparition. Les dents humaines datant de cette période mais appartenant à des populations vivant encore de la chasse et de la cueillette (y compris de baies sucrées) ne sont pas atteintes par des caries.

À la fin du XVII^{ème} siècle, grâce à son microscope, **Van Leeuwenhoek** décrit des micro-organismes « très joliment en mouvement » provenant de l'intérieur de sa bouche.

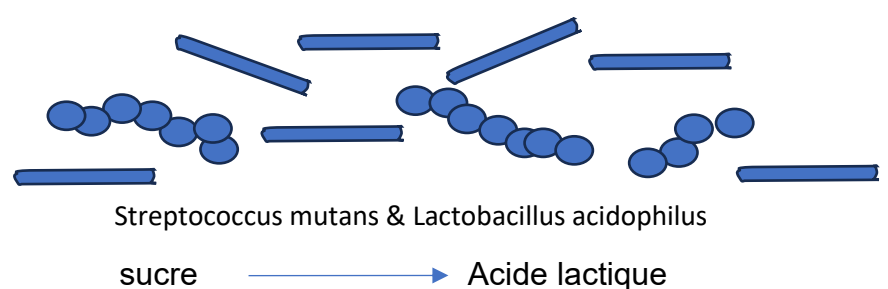
En 1890, le dentiste américain **W.D. Miller** étudie la flore buccale qui le conduit à publier en 1890 sa théorie chimico-parasitaire de la carie (origine chimique et bactérienne des caries dentaires).

C'est **J. K. Clarke**, un dentiste anglais, qui a en 1924, observé que la bactérie ***Streptococcus mutans*** isolée dans les biofilms formés au contact de l'émail dentaire, catabolisait les sucres alimentaires en formant des acides responsables des caries.

Entre 1945 et 1953 **Vipeholm** démontre le lien existant entre la consommation de sucre et l'apparition de caries. Cette étude, controversée sur les plans éthique et déontologique, montre que la quantité totale de sucre ingéré est certes un facteur de cariogénicité (effet cariogène) mais moindre que la fréquence sous laquelle le sucre est consommé et du type d'aliment ingéré.

Dans les années 60, *S. mutans* est alors considéré comme la cause primaire de la carie. Dans les années 70 un vaccin a été mis au point.

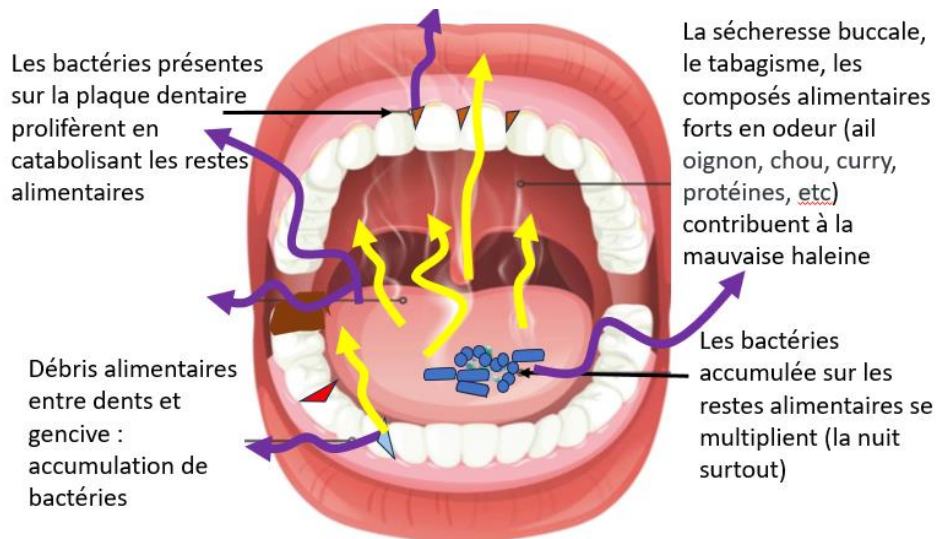
Par la suite, les microbiologistes attribuent les dommages gingivo-dentaires à un ensemble d'activités des différents microbes du microbiote buccal. La carie est alors définie comme une maladie infectieuse à germes spécifiques transmissibles (Miller). Ainsi ce sont les bactéries ***Lactobacillus acidophilus*** et ***Streptococcus mutans*** qui sont identifiés dans le microbiote buccal comme les responsables de la formation de la carie directement induite par une substance cariogène : le sucre.



La **carie** dentaire est considérée aujourd'hui comme une maladie infectieuse de la dent, qui se manifeste par une lésion de l'émail, du ciment et/ou de la dentine. En l'absence de soins, la carie progresse, atteint la pulpe dentaire et détruit la dent.

c) *La mauvaise haleine, l'halitose*

La mauvaise haleine, également appelée **halitose**, est un problème assez fréquent, 25 et 50 % de la population en souffrant. De nombreux facteurs, y compris pathologiques, peuvent en être la cause. Dans 85 à 90 % des cas, la mauvaise haleine est due à la prolifération de bactéries dans la bouche, en particulier **sur la langue qui héberge 60 % des bactéries** de la bouche dans ses anfractuosités. On estime que la langue est impliquée dans presque la moitié des cas.



De nombreuses bactéries peuvent générer des composés malodorants soufrés en dégradant des protéines. Parmi ces **composés soufrés volatils (CSV)** on peut citer :

- Le **sulfure d'hydrogène H_2S** caractéristique de l'odeur d'un œuf pourri. Il est en grande partie responsable de l'odeur fétide des gaz intestinaux et des fèces.
- Le **méthyl mercaptan CH_3SH** donne à l'haleine une subtile odeur d'ail et celle du chou pourri. Du méthane thiols est produit lors de la digestion de l'asperge. Il est responsable d'un changement notable de l'odeur de l'urine dans les 15 minutes après la consommation d'asperges (clearance élevée).
- Le **diméthylsulfure, CH_3-S-CH_3** , qui dégage un parfum désagréable de chou.
- Le **diméthyldisulfure $CH_3-S-S-CH_3$** possède une odeur très désagréable.

Des **composés aminés** issus du catabolisme des protéines peuvent également contribuer à la mauvaise odeur. Par exemple la méthylamine CH_3NH_2 a une forte odeur rappelant celle du poisson « pourri ».

Une bonne hygiène bucco-dentaire et des gestes simples suffisent en général de remédier à l'halitose.

Il existe par ailleurs des traitements efficaces. De nombreuses études cliniques ont montré que les souches de ***Lactobacillus salivarius*** permettent de lutter efficacement contre les bactéries pathogènes susceptibles d'être présentes dans la flore buccale. Des préparations à 9 milliards d'UFC par gélule sont aujourd'hui disponibles.

Ce *Lactobacillus* fabrique des bactériocines capables d'inhiber la croissance des bactéries pathogènes, de lutter contre *Escherichia coli* et les infections associées et peut aider à prévenir l'halitose.

d) Les postillons

Les postillons sont ces gouttelettes de salive projetées involontairement en **parlant**, en **toussant** ou en **éternuant**. Certaines personnes postillonnent plus que d'autres.

Si ces émissions sont provoquées par une infection, les postillons représentent alors des vecteurs puissants de microbes, en particulier des virus.

La gouttelette commence à retomber par terre au bout d'un à deux mètres, en moyenne, du fait de la gravité. Les gouttelettes qui se déplacent en nuage formé surtout lors de l'éternuement parcourent une distance pouvant atteindre 6 mètres.



De nombreux microorganismes (bactéries, virus) présents dans les postillons peuvent survivre quelques heures, même dans des gouttes de petites tailles (moins de 5 mm).

Ces postillons issus du système humide (mucus) de la cavité buccale, de nos voies respiratoires ou de notre gorge, expulsés par une personne porteuse de microorganismes pathogènes, peut infecter toute personne saine qui inhalera ces gouttelettes. Ces « vecteurs sphériques » véhiculent donc « le pathogène » et transportent aussi tous les germes présents dans le microbiote.

La porte de sortie des virus et bactéries, c'est la bouche, la porte d'entrée principale, ce sont les muqueuses de la bouche et du nez.

Les masques dont les modèles varient en fonction de la « porosité » des filtres qui les composent, sont à même d'arrêter ces postillons. Ils ne constituent pas néanmoins des barrières aux virus dont la taille de 0,01 mm est largement inférieure à celle de la plupart des masques.

Le microbiote buccal et quelques maladies transmises par « postillonnage »

En 1899, le bactériologiste allemand Carl Flügge a montré que les micro-organismes présents dans les gouttelettes expulsées des voies respiratoires sont à l'origine de transmission de maladies.

La rhinopharyngite. Plus de 100 virus peuvent la causer. Ils se transmettent directement par la **salive, les postillons, les crachats, les éternuements** ou indirectement par des objets souillés (poignées de porte, téléphones etc...).

La grippe. Provoquée par l'Influenzavirus, elle se transmet comme la rhinopharyngite.

Le CMV ou « cytomégalovirus » appartient à la famille des herpès virus. La contagion passe par la toux, les éternuements, les postillons ou par contact des muqueuses avec des mains souillées par des liquides infectés (urines, salive...), par transfusion de sang non- déleucocyté (rare), par greffes d'organes ou de moelle, par transmission sexuelle, par transmission materno-fœtale ou via l'allaitement.

La varicelle. La contagion se fait par l'intermédiaire de vésicules contenant le virus Varicelle / Zona, par contact cutané direct ou par le liquide qu'elles contiennent ou par voie aérienne (toux, **postillons**, éternuements).

L'angine à streptocoque A se transmet par les sécrétions respiratoires, la salive, les postillons.

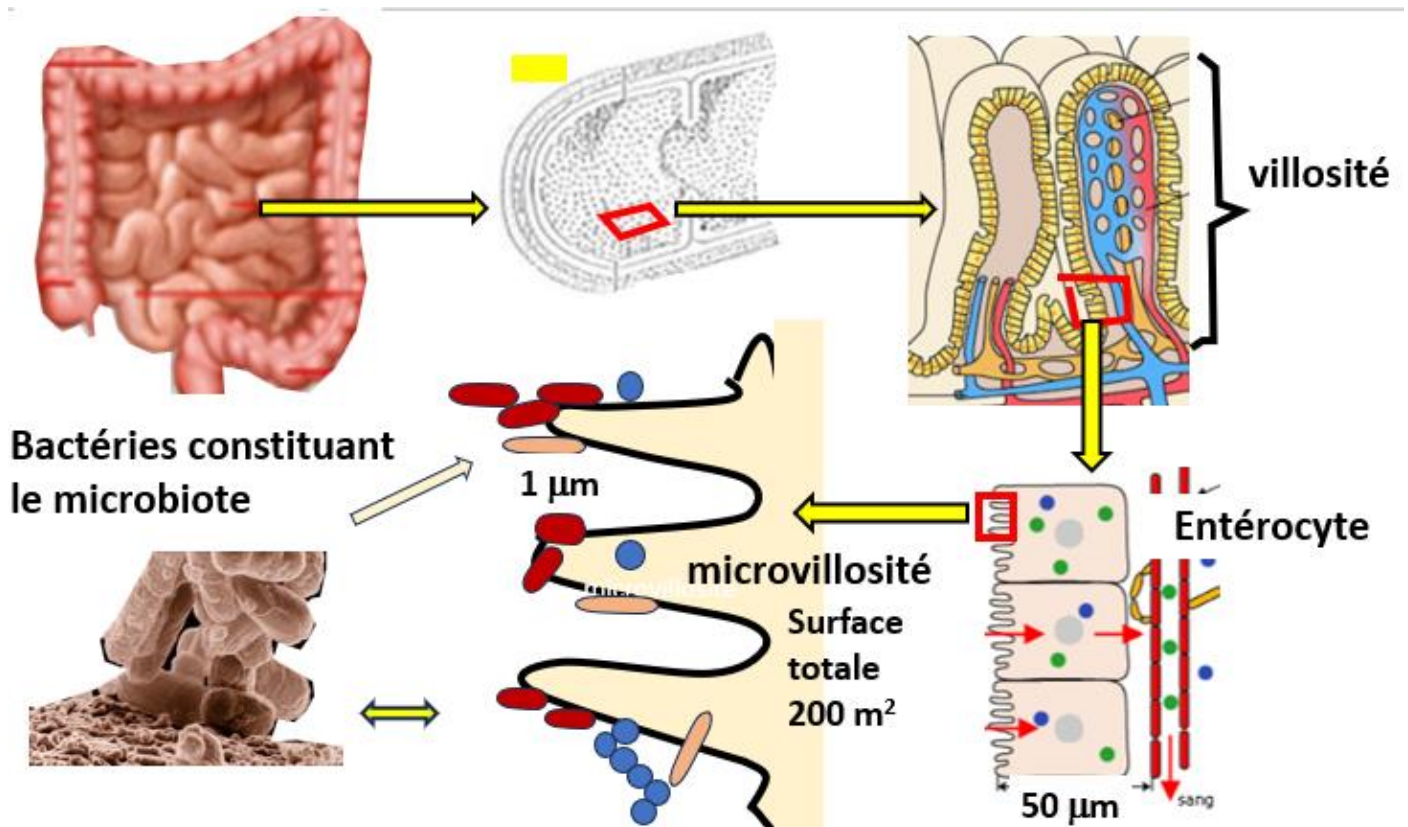
La mononucléose Infectieuse est due au virus d'Epstein Barr (de la famille du virus de l'Herpes), la contamination se fait par la salive. C'est la "**maladie du baiser**".

La Covid. Le postillon est un redoutable vecteur de la maladie (Coronavirus).

Une personne saine peut s'infecter par inhalation des gouttelettes émises par quelqu'un de contaminé.

IV – 4 - 2 Le microbiote intestinal

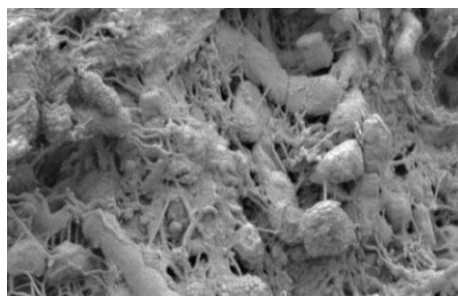
C'est en nombre de microorganisme le plus important chez les humains et les animaux.



Le tractus intestinal de l'homme ou des animaux contient jusqu'à 10^{12} à 10^{13} germes par g de contenu ; le poids du microbiote est voisin de 1 à 2 kg.

De nombreuses bactéries adhèrent aux microvillosités des entérocytes. La surface des microvillosités sur laquelle elles sont présentes est voisine de 200 m^2 . Un film microbiotique est créée.

Ces microorganismes sont commensaux voire symbiotiques.



Chaque être humain constitue, en liaison avec ses habitudes alimentaires et de vie, son microbiote.

Après notre venue au monde, la **colonisation bactérienne** de l'intestin a lieu graduellement, et se déroule dans un ordre bien précis : les premières bactéries intestinales sont apportées par le lait maternel (***Lactobacillus bifidus***). Elles consomment l'oxygène présent dans l'intestin et favorisent ensuite les implantations successives de bactéries apportées par l'alimentation et l'environnement comme les bactéries aéro-anaérobies puis de celles qui ne prolifèrent justement qu'en absence de ce gaz : ce sont les bactéries anaérobies strictes comme les *Clostridium*, les *Bacteroides*.

Au cours de cette colonisation des équilibres s'établissent entre les flores présentes et les nouvelles qui arrivent au fur et à mesure.

Par la récente méthode de séquençage du gène de l'ARNr 16S sur des échantillons fécaux, il a été montré que le microbiote intestinal se développait à des vitesses différentes selon les enfants mais avec des processus relativement similaires.

C'est entre 4 et 12 mois, au moment de la diversification alimentaire, que sa composition évolue le plus. Il est ainsi d'abord colonisé par ***Ruminococcus gravus***, bactérie dont l'importance diminue progressivement à partir de 12 mois.

Des bactéries comme ***Methanobrevibacter*** et du genre ***Christensenellaceae*** apparaissent à partir de 12 mois et continuent à augmenter entre 3 et 5 ans pour constituer dès lors des germes du microbiote adulte.

Il n'est pas rare **qu'une première rencontre** se traduise par des dysfonctionnements du biotope. Les effets de cette invasion sont souvent transitoires (parasitisme - diarrhées par exemple - **Tourista**). Il s'agit d'une **gastro-entérite aigüe** (crampes abdominales, douleurs vomissements, malaises, fatigue). La diarrhée du voyageur est l'une des maladies les plus fréquentes chez les voyageurs. Elle peut se transmettre par le contact avec d'autres personnes ou par la consommation d'aliments ou d'eau contaminés. La diarrhée du voyageur est causée par un bon nombre de bactéries

La nouvelle bactérie trouvera place dans le biotope et l'enrichira dans sa diversité. L'individu, si la bactérie est pathogène, sera un **porteur sain**.

Les microorganismes le plus souvent impliqués sont des bactéries (***E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*, *Enterobacter*, *Campylobacter*,...**). A un degré moindre on retrouve des parasites (*Cryptosporidium*, amibes,...) et des virus (rotavirus). Il s'agit généralement d'une maladie bénigne et d'évolution favorable.

a) Diversité et complexité des germes du microbiote

A l'échelle mondiale plus de **1000 espèces bactériennes** différentes ont été identifiées dans les microbiotes des humains, dont une vingtaine est commune à tous les individus (Entérobactéries Streptocoques fécaux).

Parmi les bactéries les plus fréquentes et communes aux humains :

Bifidobacterium (*Lactobacillus bifidus*), *Bacteroides*, *Escherichia*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Paracolobactrum*, *Pseudomonas*, ***Methanobrevibacter***

Le plus connu des microorganismes du microbiote intestinal est la bactérie ***Escherichia coli*** qui vit dans le côlon.

Il en existe environ 80 sérotypes dont une dizaine est pathogène (O111H4, O55H5, O157H7...).

Une espèce pathogène n'ayant manifesté sa pathogénicité que lors de son arrivée peut donc faire ensuite partie intégrante du microbiote. L'individu sera alors un **porteur sain**.

Symbiotiques, certains *Escherichia coli* luttent directement contre la colonisation du tube digestif par des espèces pathogènes, par phénomène de compétition et par production de substances bactéricides (bactériocines). De plus ils synthétisent des **vitamines (B12)** qui profitent à l'hôte.

Parmi les **levures** celles du genre ***Candida***, et quelques **virus** font partie du microbiote.

Parmi les **150 espèces de bactéries** que comporte en moyenne le microbiote d'un individu sain, seule quelques unes sont communément retrouvées d'un individu à l'autre. Il existerait ainsi un **socle commun de 15 à 20 espèces*** présentes chez tous les êtres humains, en charge des fonctions essentielles du microbiote.

** Leur recherche dans les aliments permet de déceler une contamination d'origine fécale (entérobactéries, streptocoques fécaux).*

La diversité du microbiote diminue avec l'âge : augmentation des entérobactéries, diminution des bactéries lactiques, des *Bacteroides*. A la naissance *Lactobacillus bifidus* représente 90 % du biotope du jeune enfant, mais chez les personnes âgées ce n'est plus que 5 %.

L'alimentation et les conditions de vie conditionnent ces modifications.

b) Quelles sont les relations Microbiote / Hôte

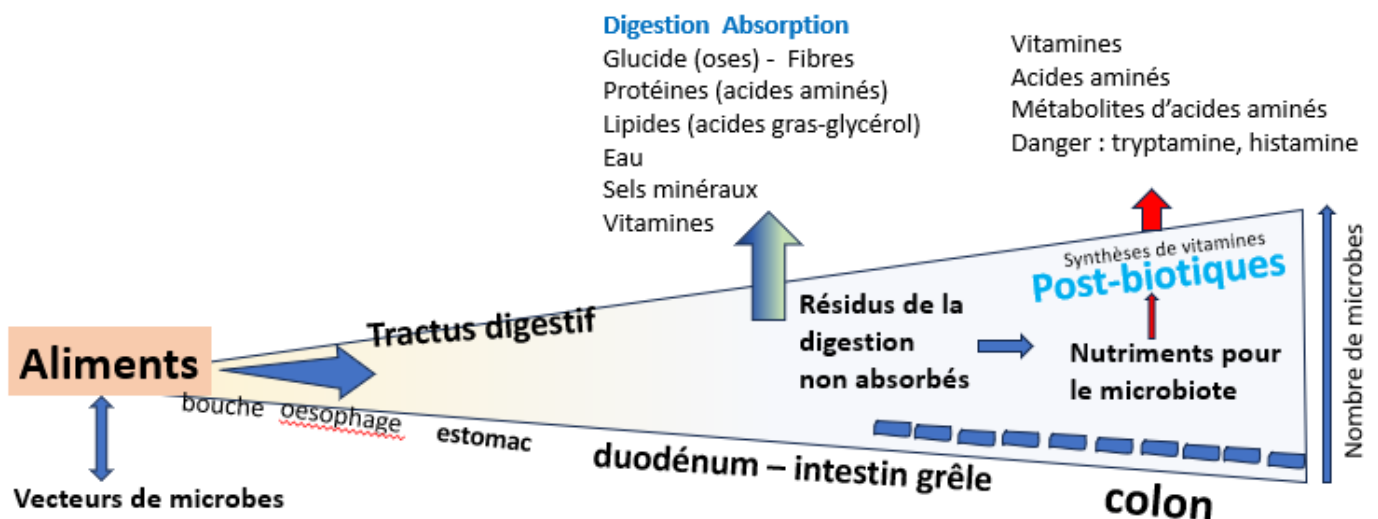
Symbiose, commensalisme , parasitisme

La présence de micro-organismes dans l'intestin est connue depuis plus d'un siècle et on a vite supposé qu'il existait des relations importantes entre ces bactéries et leur hôte. Il s'agit soit de **commensalisme** (bactéries et hôte sont indifférents l'un l'autre), soit de **symbiose** (bactéries et hôte échangent au bénéfice des deux).

Du fait que seule une minorité d'espèces bactériennes du microbiote intestinal peut être facilement cultivée *in vitro*, nos connaissances sur ce microbiote sont restées longtemps limitées.

C'est la mise au point du séquençage haut débit du matériel génétique des microorganismes présents qui a récemment donné un nouvel élan à cette recherche.

c) Le microbiote joue un rôle direct dans la digestion : symbiose



Triméthylamine : ce catabolite produit par le microbiote peut passer dans la circulation sanguine et être oxydé par le foie en triméthylamine-N-oxyde, une substance qui favorise la formation de plaques d'athérome

74

- Il assure la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles.
- Il facilite l'assimilation de nutriments non digestibles par les humains grâce à un ensemble d'enzymes dont les cellules humaines sont dépourvues.
- Il assure l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose, des polysaccharides.

- Il participe à la synthèse de **post-biotiques** : certaines vitamines (vitamine K, certaines vitamines B), acides aminés essentiels : la valine, la leucine et l'isoleucine.
- Il contribue à la régulation de plusieurs voies métaboliques : absorption des acides gras, du calcium, du magnésium.

Coprophagie de certains animaux (rats) : les fèces contiennent des composés qui ont été modifiés par le microbiote et sont ainsi devenus utilisables

d) Nutrition et synthèse de post-biotiques par le microbiote

Notre microbiote intestinal abrite en association avec les bactéries quelques champignons et des virus. Les interactions normales ou dysfonctionnelles entre tous les microorganismes présents sont encore mal connues. Par contre l'identification des métabolites produits par le microbiote a fait de grands progrès et permet de déterminer leurs effets sur l'hôte.

On sait aujourd'hui que des modifications des fragiles et complexes équilibres microbiens peuvent être liées à la présence de certains de ces composés. L'étude de ces métabolites produits par la flore intestinale, qualifiée de **métabolomique**, permet désormais de mieux comprendre les interactions microbiote/hôte.

Les **post-biotiques** ainsi identifiés et habituellement produits par les micro-organismes intestinaux peuvent, s'ils sont utiles, être apportés directement à l'organisme.

Des neurotransmetteurs produits par le microbiote à partir par exemple du tryptophane (sérotonine) influencent l'humeur, le stress, l'anxiété.

e) Le microbiote et les maladies microbiennes intestinales

Ce thème très important est bien développé

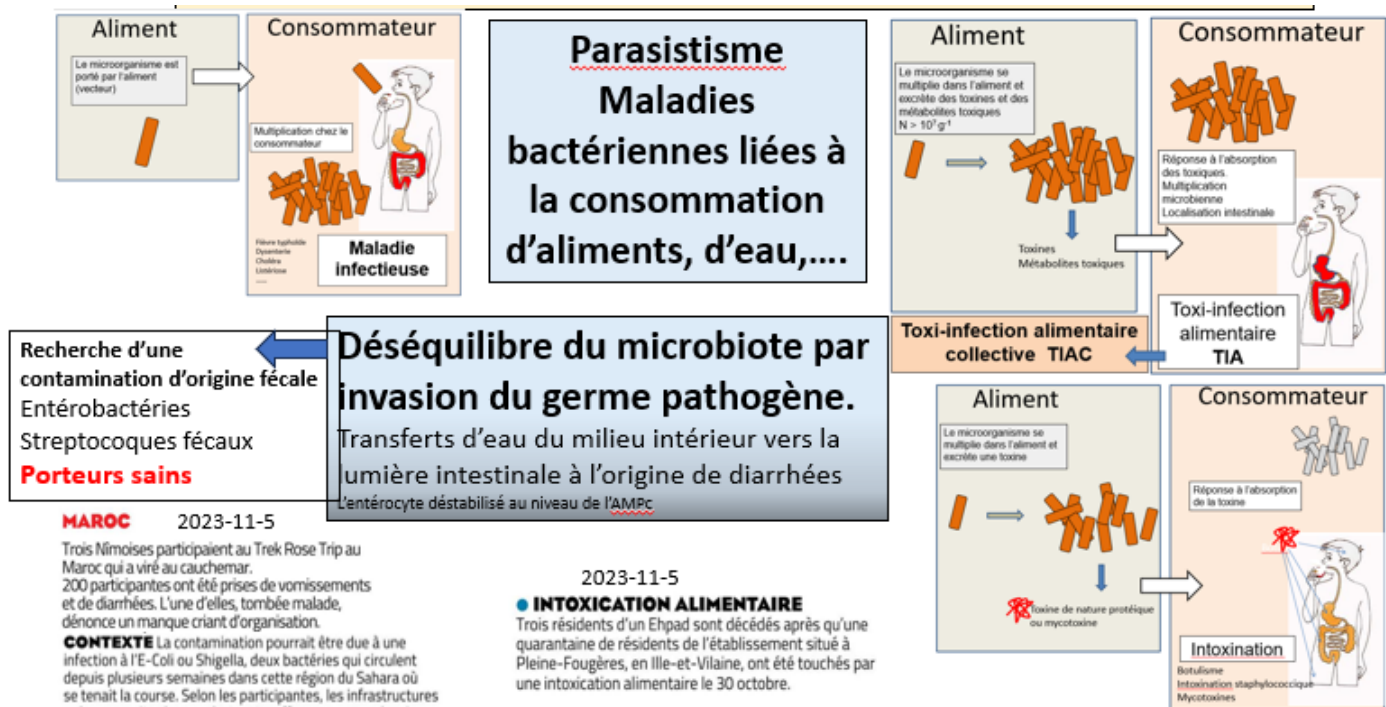
cf Site :

« **Académie des Sciences et lettres de Montpellier**

Jean-Louis CUQ. Microbiologie de nos aliments 2016 »

Les maladies microbiennes transmises par nos aliments pp 16-52

La figure de la page suivante schématise les interactions entre bactéries pathogènes et hôte.



f) La recherche médicale s'intéresse depuis « peu » à l'étude du microbiote intestinal

Les **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)**, comme la maladie de **Cröhn** et la rectocolite hémorragique sont liées à une activation inappropriée du système immunitaire dans l'intestin. Les porteurs du gène NOD2, courent un risque élevé de survenue de la maladie de Cröhn.

Des **dysbioses** associées aux MICI ont été décrites. Elles sont caractérisées par un déficit en certaines bactéries, comme *Faecalibacterium prausnitzii* ou d'autres espèces du groupe *Clostridium*, ainsi que par une augmentation de la population d'autres bactéries pro-inflammatoires comme les entérobactéries ou les bactéries du genre *Fusobacterium*.

Il existe un lien entre la qualité du microbiote, l'efficacité du **système immunitaire intestinal** et l'**intégrité de la barrière intestinale**. Si le système immunitaire est altéré, nombreuses de ces bactéries de la flore normale peuvent se comporter en pathogènes opportunistes.

Le microbiote serait plus ou moins lié aux maladies neurodégénératives, aux troubles du neurodéveloppement et aux troubles psychiatriques.

g) Microbiote, cancer et autres pathologies

Certaines tumeurs sont liées à la présence de micro-organismes précis, ou à celle d'une dysbiose intestinale. Dans le premier cas, le pathogène est responsable de lésions dans l'ADN, par exemple grâce à des toxines. C'est notamment le cas

avec *Helicobacter pylori*, une bactérie qui augmente le risque de survenue des **cancers gastriques**. Dans le second cas, le déséquilibre du microbiote favorise certaines espèces (*Fusobacterium*) capables de stimuler anormalement des voies cellulaires carcinogène, comme celle de la caténine.

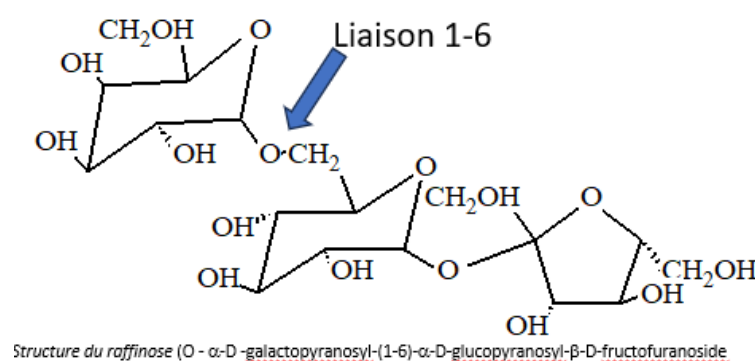
Dans certaines pathologies tumorales, la survie des patients qui ont été traités par une antibiothérapie avant immunothérapie est moins bonne que celle des autres patients. La présence de bactéries de la famille des *Akkermansia*, *Ruminococcaceae* et du genre *Fecalibacterium* serait déterminante pour obtenir une réponse positive au traitement.

Le **cancer**, les **maladies cardio- et cérébro-vasculaires** (athérosclérose, hypertension, AVC) et métaboliques (**diabète**, **obésité**) ont une origine multifactorielle, à la fois génétique, nutritionnelle et environnementale. Le microbiote pourrait y jouer un rôle non négligeable.

Triméthylamine : ce catabolite produit par le microbiote peut passer dans la circulation sanguine et être oxydé par le foie en triméthylamine-N-oxyde, une substance qui favorise la formation de plaques d'athérome.

h) La flatulence

Certaines légumineuses (haricots, lentilles, pois-chiches, fèves...) contiennent des composés glucidiques qui induisent après ingestion de la flatulence (production de gaz intestinaux) suivie parfois de crampes abdominales et de diarrhée. Ainsi l'ingestion de 100 g de haricots secs peut se traduire par la formation de **plusieurs litres de gaz**. Les substances responsables de cette flatulence sont des polyosides qui comportent des liaisons osidiques entre les carbones C1 d'une molécule de galactose et C6 d'une molécule de glucose. Les composés les plus souvent rencontrés chez les légumineuses sont le **raffinose** (α galactose 1-6 β -glucose 1-2 β -fructose), le **stachyose** (α galactose 1-6 raffinose) et le **verbascose** (α galactose 1-6 stachyose).



Leur teneur peut atteindre plus de 5 g pour 100 g de graine. Non hydrolysés par nos glucosidases intestinales, ces molécules parviennent alors au contact du **microbiote**, des **bactéries intestinales**. Celles-ci possèdent un équipement enzymatique leur permettant l'hydrolyse de la liaison 1-6 et l'utilisation métabolique des hexoses ainsi libérés dont une des résultantes est une production de gaz (surtout du CO₂).

Hydrosolubles, ces composés peuvent être en partie éliminés grâce à leur solubilité dans l'eau (par trempage ou par cuisson dans l'eau).

i) Rôle protecteur. Approches thérapeutiques innovantes

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans la protection contre les agents pathogènes. L'étude des interactions entre l'hôte, le microbiote et les bactéries pathogènes est primordiale pour envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la manipulation du microbiote. Son rôle majeur est de nous protéger contre les pathogènes, tout d'abord en « occupant la place » ce qui les empêche de nous coloniser : **effet de film**.

Une approche prometteuse est celle de la **transplantation fécale** : il s'agit d'extraire un échantillon de microbiote normal à partir des fèces de donneurs sains et de l'instiller à une personne malade. ce traitement est par exemple très efficace – et désormais utilisé en routine – pour traiter la diarrhée des patients qui souffrent d'une infection récidivante à *Clostridioides difficile*.

Résultat surprenant : l'implantation d'un microbiote qui provient d'une souris obèse chez une souris axénique provoque une prise de poids importante et rapide chez cette dernière.

j) Les virus et notre tractus digestif

Ce sont les méthodes de séquençage récentes qui ont permis de faire des découvertes majeures sur les relations virus – tractus digestif.

Les virus qui infectent les bactéries (appelés « phages ») sont très nombreux au sein du microbiote. Ils peuvent modifier les populations bactériennes, leur patrimoine génétique et l'expression de ce dernier.

Ainsi, le « **virome** » constitue sans doute une autre pièce dans le puzzle de la physiopathologie propre au microbiote intestinal, tout comme le microbiote fongique qui regroupe levures et quelques champignons. Autant de sujets d'étude qu'il reste à explorer.

k) Le microbiote intestinal : un deuxième cerveau ?

De nombreuses publications et articles font du microbiote intestinal un deuxième cerveau.

Le système nerveux qui régit l'intestin (système nerveux entérique ou SNE) contient **200 millions de neurones**. Sa fonction première est d'assurer la **motricité intestinale**.

Par ailleurs, l'intestin est en interaction étroite et bidirectionnelle avec le système nerveux central qui contient **100 milliards de neurones (SNC)**. On parle d'un axe intestin-cerveau, à travers lequel les deux organes communiquent. C'est la raison pour laquelle on qualifie le système nerveux entérique de *deuxième cerveau*.

l) L'antibiothérapie déstabilise le microbiote

Tout traitement antibiotique réduit la qualité et la quantité du microbiote pour plusieurs jours à plusieurs semaines. Les espèces présentes avant le traitement sont capables de se rétablir en grande partie, mais des différences peuvent subsister. Aussi, des antibiothérapies répétées au cours de la vie semblent induire une évolution progressive et définitive du microbiote, potentiellement délétère.

Lorsque le microbiote intestinal est perturbé dans sa composition et/ou son fonctionnement, on parle de **dysbiose**. Elle peut être due à un traitement antibiotique par exemple. Le retour à l'équilibre est en général assez rapide.

Sont souvent prescrits des traitements associés pour minimiser les effets délétères des antibiotiques. Les germes « dangereux » sont souvent ceux qui ont « rencontré » les antibiotiques et qui ont développé une résistance à leur encontre. Les germes sensibles sont souvent ceux de la flore commensale.

Pro-biotiques : Ultra levure : *Saccharomyces cerevisiae* - Vivacidol (ferment lactique vivant)

m) Les aliments fermentés pourvoyeurs de microorganismes

Les bactéries, levures et moisissures permettent la fabrication de nombreux produits fermentés : **yaourts, fromages, saucissons, choucroute, de la bière, du vin.**

Par exemple une cuillère de yaourt contient plus de 10^{10} ***Lactobacillus acidophilus* et *Streptococcus thermophilus*** par g. Avec une telle densité

microbienne, on peut supposer que nombre de ces bactéries pourront atteindre le microbiote au niveau du côlon.

Notion de probiotiques. Produit qui contient des micro-organismes vivants (bactéries, levures...) exerçant un effet bénéfique sur l'organisme qui les ingère. Le yaourt est un aliment probiotique.

V – Conclusion : comment garder un microbiote sain pour bien vieillir

- Alimentation équilibrée (fruits légumes, légumineuses, céréales. Aliments fermentés (choucroute, yaourts)
- Privilégier les aliments riches en probiotiques (ail oignons poireaux bananes asperges artichauts pommes cf indice ORAC)
- Evitez les sucres et les aliments transformés
- Limitez les antibiotiques quand c'est possible
- Evitez le stress chronique
- Faire des exercices physiques Le sport sollicite la zone abdominale et favorise le transit et l'absorption
- Avoir un bon sommeil
- Pas d'alcool ni de tabac
- Consulter un professionnel de santé en cas de problèmes gastro-intestinaux
- Eviter les régimes drastiques et « farfelus »

VI - Références

- Ali R.S., Falconer A., Ikram M., *et al.* Expression of the peptide antibiotics human beta defensin-1 and human beta defensin-2 in normal human skin. *J Invest Dermatol*, 2001, 117, 106–11.
- Burt B.A, Pai S., Sugar consumption and caries risk: a systematic review , *Journal of Dental Education*, 2001, vol. 65, n° 10, 1017–1023
- Campbell K., Oral microbiome findings challenge dentistry dogma », *Nature*, 2021, 27 octobre
- Candela, M. et al. Interaction of probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains with human intestinal epithelial cells: adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of IL-8 production. *International Journal Food Microbiology*, 2008, 125, 286–292
- Fierer N. *et al.*, The influence of sex, handedness and washing on the diversity and hand surface bacteria, *PNAS*, 2008, vol. 105, pp. 17994-17999
- Frohm M., Agerberth B., Ahangari G., *et al.* The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J. Biol. Chem.*, 1997, vol 272, 15258–63.
- Fukuda, S. et al. *Bifidobacteria* can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, 2011, vol 469, 543–547
- Gläser R., Harder J., Lange H., *et al.* Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol*, 2005, vol 6, 57–64
- Gralton, Tovey, McLaws, Rawlinson, The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: A review, *Journal of Infection*, 2011, vol. 62, n° 1, p. 1–13
- Grice E., J. Segre J., The skin microbiome, *Nature Review Microbiology*, 2011, vol. 9, pp. 244–253
- Harder J., Bartels J., Christophers E., *et al.* A peptide antibiotic from human skin. *Nature*, 1997, vol 387, 861-9
- Harder J., Bartels J., Christophers E., *et al.* Isolation and characterization of human beta - defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J. Biol. Chem* ., 2001, vol 276, 5707–13

Kau, A. L., Ahern, P. P., Griffin, N. W., Goodman, A. L. & Gordon, J. I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. **Nature**, 2011) 474, 327–336

Ley R. E., Turnbaugh P. J., Klein S., Gordon J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature**, 2006, vol 444, 1022–1023

Li X., Wang J., Joiner A., Chang J., Les bactéries cariogènes de la plaque dentaire : a review of the literature », **Journal of Dentistry**, 2014, vol. 42 (Suppl. 1), p. 12-20

Lozupone C.A., J. I. Stombaugh, J. I. Gordon, J.K. Jansson , R. Knight. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota , **Nature**, 2012, vol. 489, pp. 220-230

Luckey T.D. Introduction to intestinal microecology , **American Journal of Clinical Nutrition**, 1972, vol. 25, n° 12, décembre p. 1292-12

Maynard C.L., Charles O. Elson C.O., Robin D., Hatton R.D., Weaver C.T., Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system , **Nature**, 2012, vol. 489, pp. 231-241

Ménard G., L'adhésion de *Staphylococcus aureus* aux cellules épithéliales : une approche in vitro des interactions au sein du microbiote nasal. Thèse Université de Rennes 1, 2017-10-26

Morawska, J, Droplet fate in indoor environments, or can we prevent the spread of infection?, **Indoor Air**, 2006, vol. 16, n° 5, p. 335–347

Nicolas G.G., Lavoie M.C., *Streptococcus mutans* et les streptocoques buccaux dans la plaque dentaire, **Canadian Journal of Microbiology**, 2011, vol. 57, n° 1, p. 1-20

Nizet V., Ohtake T., Lauth X., *et al.* Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. **Nature**, 2001, vol 414, 454–7.

Rambaud J.C., Buts J.P., G. Corthier, *Flore microbienne intestinale*, John Libbey Euronext, 2004, p. 131

Sansonetti P. *Des microbes et des hommes. Guerre et paix aux surfaces muqueuses*, Collège de France, 2013, p. 7

Schittek B, Hipfel R., Sauer B., *et al.* Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands. **Nat Immunol**, 2001, vol 2, 1133–7

Sears C.L. A dynamic partnership: Celebrating our gut flora, **Anaerobe**, 2005, vol. 11, n° 5, 2005, p. 247–251

Tremaroli V., Bäckhed F., « Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism », ***Nature***, 2012, vol. 489, pp. 242-249, 2012.

Yatsunenko, T. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. ***Nature***, 2012, vol 486, 222–227