

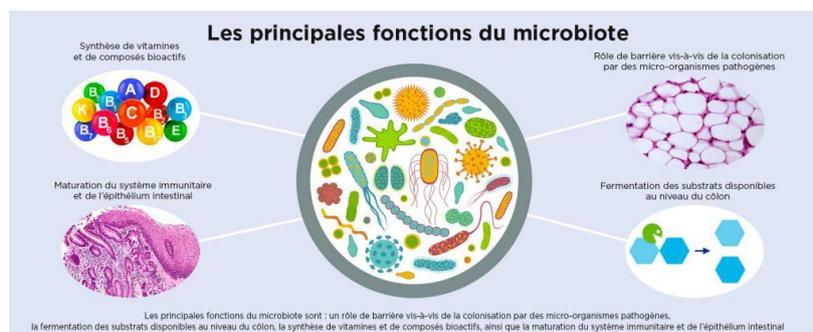
Le microbiote intestinal humain, de la santé à la maladie

Juin 2018

Synthèse d'une conférence du Pr Philippe SANSONETTI
 Chercheur à l'INSERM - l'Institut Pasteur PARIS – Professeur au Collège de France
 Spécialiste d'immunologie et de virologie

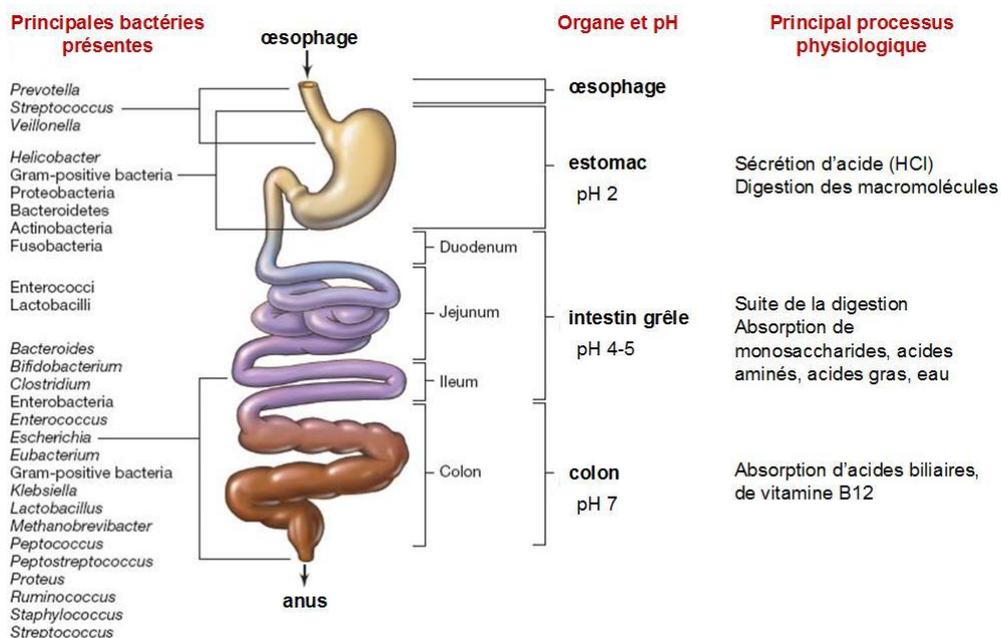
Anciennement nommée Flore intestinale, il convient dorénavant, face à la réalité microbiologique datant du 19^{ème} siècle, de parler du microbiote, sans lequel, la vie serait précaire.

Porte ouverte vers la médecine, voici donc la composition, les caractéristiques et les fonctions physiologiques de ce microbiote, angle qui relie ce deuxième cerveau de la santé à la pathologie. Quelles altérations peuvent être considérées comme une dysbiose ?, c'est-à-dire comment une population microbienne qui perd son équilibre, peut-elle engendrer des conséquences pathogènes ?



Source : Joly F, Nuzzo A, Karel N, Thomas M. Lien entre les probiotiques et le microbiote : vision du clinicien. Cahiers de nutrition et de diététique 2017, 52S, S5-S12

www.yogurtnutrition.com
 @YogurtNutrition



Nous sommes donc tout naturellement habités par des bactéries procaryotes vivantes. Anatomiquement elles sont en surface et reposent sur les couches externes de mucus. Un dialogue permanent s'établit donc entre cette flore, l'épithélium et tous les tissus au-delà, notamment tous les organes lymphoïdes centraux lesquels assurent la production des cellules du système immunitaire et l'acquisition de leur immunocompétence. Il s'agit donc d'un élément à part entière conducteur de bonne santé ou de maladie.

L'humain est donc composé d'une mosaïque de microbiotes dont aucune surface cutanéomuqueuse ne doit être vierge : intestinal, buccal, respiratoire, rhino-pharyngé, vaginal etc. Ces populations en coévolution et adaptation mutuelles ont toutes leur identité à l'échelle individuelle.

Le microbiote intestinal étudié en détail : (100 mille milliards de micros organismes)

Mise en perspective : depuis des décennies, l'individu a été considéré comme une sorte d'entité eucaryote sans considération physiologique de la présence des microbes.

Rétrospectivement, il s'agit d'une erreur puisqu'il suffit de s'interroger en terme de temps, sur la source existentielle des procaryotes apparus sur terre il y a plus de 3 milliards d'années, alors bien même que les formes de vie multicellulaires eucaryotes sont survenues il y a 800 millions d'années. Il y a donc bien une préexistence du monde microbien terrestre ayant permis aux premiers eucaryotes de former une population complexe. Il est donc difficile d'imaginer que depuis cette étape de symbiose fondamentale, il n'y ait pas eu de pérennité des recyclages mécaniques évolutifs jusqu'à l'apparition de l'espèce homo sapiens il y a 40 000 ans.

Ceci nous amène à un concept de mécanisme humain très complexe, où les microbes renforcent notre capacité de survie environnementale. Il s'agit d'une perspective darwinienne de pression sélective subie par notre ambiance quotidienne, en lien direct avec les microbes, laquelle dicte notre évolution salutaire. Il s'agit d'un domaine philosophique mais surtout scientifique. Permettons nous de citer Théodore Dobjansky, (25/01/1900 – 18/12/1975), éminent biologiste, généticien et théoricien qui fut l'un des principaux contributeurs et promoteurs de ce qui allait devenir la théorie synthétique de notre évolution, ainsi qu'un penseur à part entière, qui tout au long ses recherches a tenté de comprendre le sens du monde et de la vie. Tout doit être vu en termes classiques d'interaction et de signalisation biologique mais aussi en termes d'évolution.

Revenons au tube digestif dont très peu de similarités intra-individuelles, cf les ethnies et les habitudes (alimentaires, médicamenteuses, environnementales) susceptibles de l'impacter, malgré certaines zones géographiquement homogènes, où la pression sélective se fait sous les directives biologiques essentielles en parfaite symbiose entre l'homme et les microbes face à la pathogénéicité. Ces fonctions biologiques, immunologiques ou métaboliques sont assurées par des micro-organismes d'espèces voire de genres différents dont la taxologie microbienne partage 50% du génome. Il s'agit ici d'un cœur commun considérable !

99% de la population microbienne fondatrice du microbiote intestinal est formé des bactéries à gram + et gram - anaérobies strictes, très sensibles à l'oxygène. Les protéobactéries, actinobactéries ou bactéries pathogènes représentent donc les 1% (1000 milliards quand même).

Nous avons 10 fois plus de micro-organismes dans notre intestin que sur l'ensemble de notre corps. Le poids quantitatif est donc très important et il s'agit d'un organe à part entière dont le métabolisme est aussi important que celui du foie.

Une partie de la visibilité de ce microbiote qui émerge ces dernières décennies est liée à l'introduction des méthodes diagnostiques moléculaires ayant permis une meilleure caractérisation de ces populations. Le spectre est aujourd'hui connu.

La richesse et la diversité de ces populations sont aujourd'hui corrélées avec l'état de santé. Un profil physiopathologique est défini notamment la dysbiose. Il y a actuellement des signatures de normalité ou d'anormalité. Spéciale dédicace à Clostridium difficile principal agent étiologique de la diarrhée nosocomiale chez les patients y compris les populations d'âge pédiatrique, sous traitement perturbateur répété, de la spectaculaire symbiose dans la symbiose.

Récemment distingué par le prix d'excellence des Lauriers de l'Inra 2017, Joël Doré a reçu le prix Marcel Dassault 2017 pour la recherche sur les maladies mentales. Il est récompensé pour son projet MicrobiAutisme, dédié au lien

entre les dysfonctionnements intestinaux et les troubles du spectre de l'autisme, pour lesquels il n'existe aucun traitement curatif. <http://jobs.inra.fr/A-la-une/Prix-et-distinctions/Joel-Dore-laureat-du-prix-Marcel-Dassault-2017>

Quels sont les facteurs affectant la composition du microbiote ?

Avant la naissance l'enfant est stérile mais son tube digestif va rapidement être colonisé par une flore microbienne, notamment lors de l'accouchement naturel.

Il convient de citer les bifidobactéries (bifidus) et les entérobactéries, éléments fondateurs du microbiote après la naissance, acquis entre autres sources par la flore vaginale de la maman.

Des travaux réalisés par l'INRA ont révélé que cette flore évolue par étapes successives durant les deux ans post-naissance. Les entérobactéries vont consommer de l'oxygène et créer l'ambiance anaérobie caractéristique de la niche écologique intestinale qui prépare le terrain. Il y a ici une vraie notion d'évolution et de maturation, essentielles qui ne doit être perturbée par des éléments extérieurs notamment certains traitements médicamenteux qui porteraient atteinte à la maturation du système immunitaire via cette symbiose. Chacun doit garder à l'esprit que rien n'est établi et qu'il n'y a donc aucune maturité avant l'âge de 2 ans. Après et uniquement après, une résilience s'établira y compris après une antibiothérapie qui ne perturbera l'équilibre que pendant la durée du traitement. La dégradation ou processus de sénescence n'interviendra ensuite qu'à partir de 65 ans, même si cet organe poursuivra a minima ses reprogrammations pour pallier par ex à une dénutrition ou une chute immunitaire. Cependant, les modèles expérimentaux ne traduisent pas toujours avec exactitude ce qui est attendu chez l'humain.

Métagénomique intestinale humaine : (étude du contenu génétique)

Pour faire simple, d'individu à individu, y compris dans une région donnée, il y a une extrême variabilité de cette flore. Il existe donc ici aussi des variations intra-individuelles mais les milliards de séquençages ADN et la bio-informatique permettent l'amélioration de sa connaissance. Depuis 2010, un projet européen METAHIT y travaille.

<http://jacob.cea.fr/drif/francoisjacob/Pages/Departements/Genoscope/Les-projets-de-Genoscope/METAHIT.aspx>

Fonctions fournies par le microbiote intestinal à son hôte

:

- **Fonction majeure**, cette organisation microbienne est une barrière muqueuse qui empêche l'intrusion d'éléments pathogènes.
- **Fonction essentielle de maturation** de la muqueuse intestinale, du réseau vasculaire, du système immunitaire systémique et de biologie cellulaire.
- **Fonction nutritionnelle et métabolique** : production de vitamines, métabolisation des sucres complexes ou lents, ce que notre équipement enzymatique ou pharmacocinétique ne peut assumer.
- **Fonction de dégradation des xénobiotiques**(substances étrangères et non produites par notre organisme
- **Fonction de maturation du système nerveux central** conditionnant le comportement.
- **Fonction de régulation épithéliale intestinale** dialogue moléculaire entre microbiote et cellules souches.

Touche pas à mon Microbiote

Après maturation dans de bonnes conditions (après l'âge de 2 ans) La symbiose mutualiste intestinale peut malgré tout être dégradée par notre mode de vie. Dans une perspective évolutionniste, il convient de comprendre que la composition en bactéries mais aussi en patrimoine génétique de cette flore, ne doit pas être altérée, au risque de provoquer des situations pathologiques.

Rétrospectivement, depuis une ou deux générations, notamment depuis les recommandations de règles hygiéno-diététiques de plus en plus drastiques, l'avènement des alicaments etc, la richesse et la diversité de ces micro-organismes s'altère et se réduit, provoquant des conséquences défavorables avec risque de processus infectieux et inflammatoires.

Un des éléments de cet équilibre sont les bifidobactéries (bifidus) qui fermentent et produisent du lactate dont la toxicité porte atteinte à l'équilibre. (**Éviter peut être, sauf avis médical, les alicaments enrichis au bifidus actif, notamment les yaourts ou le lait**)

La dysbiose ou le passage de la santé à la pathologie, de la physiologie à la physiopathologie :

C'est le résultat d'une collection microbienne anormale devenant pathogène au même titre qu'un morbifique extérieur peut l'être. Les deux sont à relier du fait de la rupture massive de la barrière de colonisation.

La rencontre avec le microbiote, un événement clé pour la santé future de l'enfant

- Des nourrissons exposés aux antibiotiques dans les premiers six mois de leur existence montrent une augmentation de 22 % du risque d'obésité à un âge plus avancé, possiblement parce que l'antibiothérapie élimine des espèces bactériennes essentielles à l'équilibre nutritionnel (Trasande L. et coll. 2013. Int J Obes, 37:16-23)
- Traitement antibiotique (Pénicilline ou Chloramphicoline) à doses subthérapeutiques (STAT) chez souriceaux pendant 7 semaines

Augmentation ratio Firmicutes/Bacteroidetes
Augmentation masse grasseuse
Augmentation hormones métabolisme lipides

Choi E et al 2013, Choi 2012

The slide contains a diagram showing the relationship between antibiotic treatment, changes in the Firmicutes/Bacteroidetes ratio, and increased body mass and lipid metabolism. It also includes a small image of a mouse.

Parlons des IPP et des deux premières années de la vie, période de maturation !

Lors d'un accouchement par les voies naturelles, le système digestif du nouveau-né est rapidement colonisé par les bactéries vaginales voire fécales de la maman. L'allaitement est lui aussi favorable. Cependant, comme vu plus haut et sous la dépendance de nombreux facteurs, aucune stabilité n'est acquise avant les 2, voire 3 ans, fonction de l'environnement et du mode de vie.

Dès l'instant où l'on interfère (y compris avec des IPP), durant cette période de non stabilité, surtout dans les 6 premiers mois de l'existence, il y a dysfonction métabolique, immunitaire, auto-immunitaire et résiliente !

Des nourrissons exposés massivement à des traitements antibiotiques ou IPP ont 22% de risques de développer et chroniciser des pathologies. Les liens de causalité entre les perturbateurs métaboliques chez le nourrisson sont établis de façon certaine, indiscutable et visible dès l'adolescence.

Les Etudes indiquent que les maladies inflammatoires ou néoplasiques malignes du tube digestif par ex (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, cancers colo-rectaux et œsophagiens...) sont générées par l'appauvrissement et le déséquilibre quantitatif microbiotique notamment celui des bactéries anti-inflammatoires au profit d'une sur-représentation des pathobiotiques que sont les protéobactéries et les entérobactéries type escherichia coli hémorragique, clostridium difficile, ou helicobacter pylori ...

Les pleurs sont communs chez les nourrissons ainsi que les coliques et les reflux. Le recours à un agent de suppression de l'acide gastrique n'aurait pas montré d'efficacité bien au contraire. Il existe certaines données probantes reliant leur utilisation avec une susceptibilité accrue aux gastroentérites aiguës, à la pneumonie acquise dans la communauté et à des troubles de l'utilisation et de l'absorption des nutriments. Indépendamment des traitements, les pleurs et l'irritabilité durant la tendre enfance s'améliorent généralement avec le temps quand entre temps, les inhibiteurs de la pompe à protons n'améliorent pas les symptômes. Source <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576961>

Bien des traitements utilisés fréquemment, modulent la diversité de la flore. Parmi eux, bien sûr les IPP qui comme nous l'avons vu, vont affecter le microbiote en formation. En cas de présence avérée d'helicobacter pylori, un traitement antibiotique est indiqué durant une semaine ou un peu plus, sous avis médical. L'AMM conseille pour une courte durée, le traitement de l'œsophagite érosive confirmée par une endoscopie et le reflux gastro-œsophagien hautement symptomatique. L'indication du traitement dans l'œsophagite érosive/ulcérée confirmée par endoscopie reste indiscutable.

Chez le nourrisson, en dehors de certaines situations où le reflux est pathologique (atrésie de l'œsophage, troubles neurologiques/encéphalopathie, hernie diaphragmatique, mucoviscidose) le reflux gastro-œsophagien est tout d'abord un phénomène physiologique, puisque les régurgitations sont fréquentes (50% < 3mois, 67% à 4 mois, 5 % à

10-12 mois). Elles sont beaucoup moins acides que celles de l'adulte et n'ont pas de retentissement sur la croissance et sont d'évolution spontanément favorable avec une amélioration clinique vers les 2 ans. Les IPP n'ont alors aucune indication et il convient en premier lieu de rassurer les parents. Cependant, ces régurgitations sont souvent mal vécues.

Signes associés ou pouvant faire suspecter un RGO pathologique
● Régurgitations fréquentes et/ou vomissements
● Mauvaise croissance pondérale
● Pleurs/irritabilité
● Difficultés alimentaires/refus alimentaire
● Douleurs épigastriques/pyrosis
● Dysphagie
● Hématémèse
● Wheezing/asthme
● Toux
● Stridor/laryngomalacie
● Dysphonie
● Inflammation laryngée et/ou pharyngée
● Pneumopathies récurrentes
● Erosions dentaires
● Apnées
● Malaises
● Opisthotonos et syndrome de Sandifer

De nombreux symptômes sont d'interprétation difficile, compte tenu de l'âge (ex.: pleurs et douleurs), et la subjectivité parentale prend une place importante dans cette interprétation. Les symptômes le plus souvent associés et pour lesquels sont largement prescrits les IPP sont les pleurs, l'irritabilité, les troubles du sommeil et les difficultés alimentaires. Or ils sont fréquents à cet âge, et il n'est pas démontré que ces symptômes peuvent être systématiquement en rapport avec un reflux pathologique. Ils sont en revanche source d'anxiété, de fatigue parentale avec des conséquences sur le lien mère-enfant, d'où parfois une certaine pression parentale envers les médecins.

Un certain nombre d'études démontre qu'il n'existe aucun signe clinique prédictif de RGO pathologique chez le nourrisson. La pHmétrie reste le seul examen de référence pour le diagnostic de reflux gastro-œsophagien acide. Cependant, si l'examen est refusé, jugé trop agressif, un traitement empirique limité à deux semaines peut être discuté tout en considérant qu'il existe un risque potentiel en raison des effets secondaires et que l'amélioration clinique pouvant être constatée peut être due à l'évolution naturelle ou à l'effet placebo. Le rapport risque/bénéfice de cette démarche reste donc incertain.

De plus, les données de la littérature pédiatrique et adulte rapportent depuis quelques années un certain nombre d'effets secondaires qui, même si certains sont encore à démontrer, doivent nous conduire à nous interroger sur la parfaite innocuité de ce traitement chez l'enfant en l'absence d'études significatives : gastro-entérites (augmentation de 27 % dans une étude pédiatrique), augmentation du risque relatif d'infections à Salmonella et Campylobacter, infections à Clostridium, pullulation microbienne, pneumonies (augmentation de 8 % dans une étude pédiatrique), fracture osseuse, hypomagnésémie, néphrite interstitielle, gastrite atrophique (cancérisation?). Par ailleurs une synthèse scientifique de grande ampleur sur les traitements par souches probiotiques, montre qu'un certain nombre de mélanges parviennent à contrôler le développement d'HP... En association : (L. acidophilus, B. animalis, L. helveticus, L. rhamnosus, B. longum et E. faecalis)

Faudra t-il bientôt transplanter des matières fécales maternelles à nos nourrissons ? Lequel traitement révèle un spectaculaire taux de réussite de 96% dans le combat contre les pathogènes y compris clostridium difficile et contre les paramètres liés à l'obésité entretenus dorénavant depuis la naissance.

En conclusion : pas d'antibiotique et pas d'IPP sans réelle justification. Ce sont en ce cas, des facteurs de nuisance sur la santé à venir de l'enfant par immunodéficience induite.

Ce sujet est aussi riche que les populations microbiennes qui le composent.

Lien vers la conférence <https://youtu.be/gJe3GZZ04io>