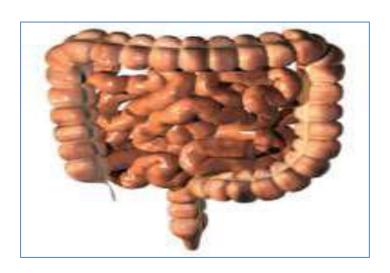
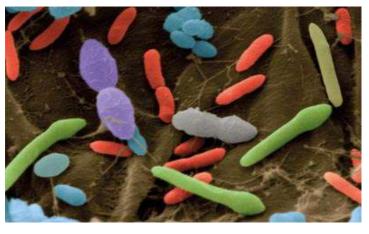
### Actualité du microbiote intestinal





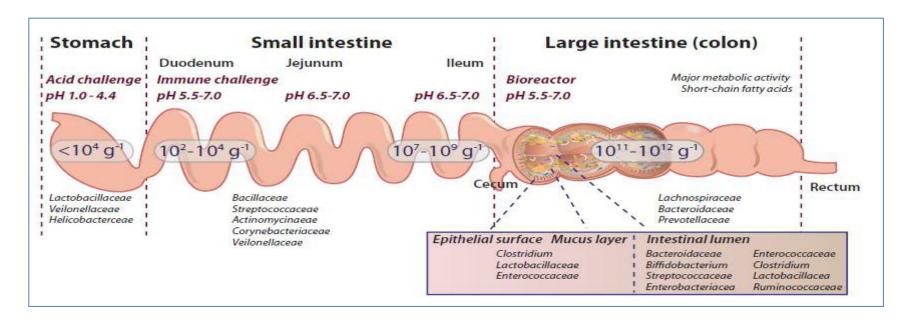
### Académie de Pharmacie 5 juin 2013

Pierre BOURLIOUX

Groupe de travail
Microbiote intestinal Santé Environnement

Dr. A. Artiges, Dr. C. Bouley, Dr. F. Bourrillet, Pr. P. Bourlioux, Pr. C. Choisy, Dr. G. Corthier, Pr. B. Festy, Pr. JM Haguenauer, Pr. Y. Lévi, Dr. A. Rouban.

## Qu'est ce que le microbiote

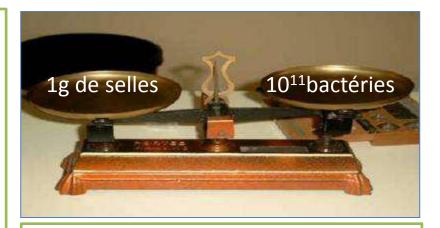


Ensemble important de bactéries réparties le long du tractus intestinal et dont la composition globale est variable selon la localisation, les individus, l'âge, les périodes de la vie d'un même individu ...

### Qu'est ce que le microbiote

C'est un écosystème complexe qui fonctionne comme un organe à part entière en étroite symbiose avec notre organisme et forme avec lui un supra-organisme.

Certains auteurs l'appellent espace métabolique intégré



-Il fonctionne comme une usine biochimique indispensable pour la digestion des aliments non assimilés par l'organisme et pour diverses fonctions physiologiques chez l'Homme

-Il existe un dialogue permanent (quorum sensing) entre les différentes espèces constituant le microbiote et entre le microbiote et l'hôte à l'origine de l'homéostasie de l'écosystème

#### Peut-on vivre sans microbiote?

### Différences chez les animaux sans germes ?

- • vascularisation
- activités enzymatiques digestives
- epaisseur muscles
- production de cytokines
- • niveau lg sériques
- plaques de Peyer
- nombre de lymphocytes intraépithéliaux
- 1 susceptibilité aux infections
- couche de mucus
- • besoin calorique (20 à 30 %)



#### Peut on vivre sans microbiote?

**Oui,** on a réussi à créer des animaux axéniques, mais...

- tous ne sont pas viables,
- certains ne peuvent pas se reproduire et des modifications importantes de certains organes et tissus apparaissent.

### Qu'en est-il chez l'homme?

- In utero, le fœtus est stérile et, à moins que la poche des eaux soit rompue précocement, le nouveau né nait stérile.
- Dès la naissance, il se contamine par les bactéries de l'environnement et la symbiose « hôte-microbiote » se met en place. L'implantation du microbiote est inévitable et au cours du développement il va devenir essentiel.
- Dans des cas d'immunodéficience grave, on a réussi à préparer des enfants « stériles » appelés **enfants « bulle »** mais ils doivent rester à l'abri de toutes contaminations sous peine d'infections gravissimes. De même, on peut essayer de « **décontaminer** » le tube digestif de patients avec des cocktails d'antibiotiques en vue de pratiquer une greffe de moelle. Il faut alors les maintenir en atmosphère protégée.

### Pourquoi le microbiote est essentiel?

- La disparition ou la modification du microbiote fait disparaître ou modifie certaines fonctions physiologiques. Il en résulte une fragilisation de l'organisme qui le rend plus sensible à des attaques extérieures.
- En effet, le microbiote "normal" possède deux fonctions de défense essentielles pour l'organisme :
  - 1 il participe à la maturation du système immunitaire au début de la vie,
    - 2 Il possède un effet barrière vis à vis de pathogènes extérieurs.
- En se basant sur ces premières données, il est possible d'affirmer que le microbiote est, chez l'Homme "apparemment" sain, un organe essentiel pour son maintien en bonne santé.

Les techniques classiques de culture des bactéries ne permettent de détecter que 22% des bactéries présentes. On dit des 78% qui restent qu'elles sont viables mais non cultivables.

De nouvelles techniques ont permis d'aller plus loin et d'identifier de nouvelles espèces

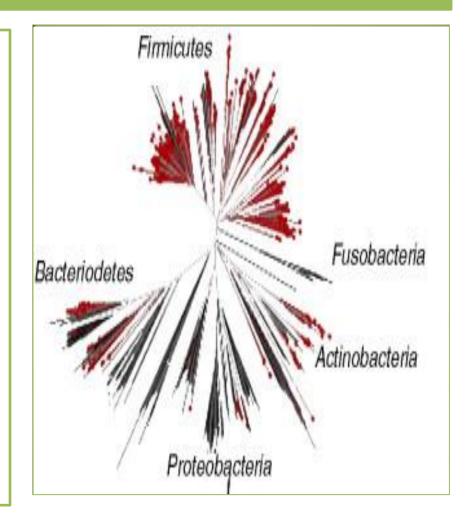
- -Séquençage de l'ARN 16S
- -Séquençage de tout l'ADN bactérien
- Clonage des grands fragments d'ADN pour identifier les fonctionnalités.
- -Ces nouveaux outils ont permis de mettre en évidence **une très grande diversité** des espèces présentes



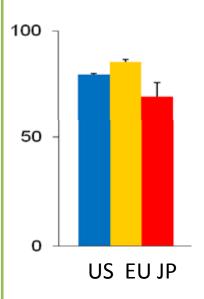
Les bactéries dominantes du microbiote peuvent être réparties en 3 phyla bactériens majeurs (Bacteroidetes, Firmicutes et Actinobacteria) qui sont identifiées chez tous les individus d'où ressortent deux grandes catégories d'espèces :

celles qui sont présentes chez tous les individus (**noyau central**)

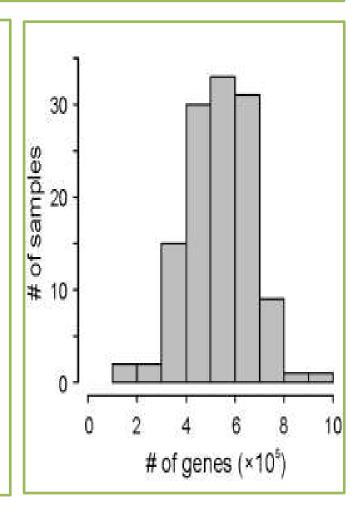
et celles qui sont propres à chacun d'entre nous et qui représentent l'identité métagénomique.



- Le microbiote, c'est :
- 10<sup>14</sup> bactéries
- plus de 3000 espèces
- représentant 3.3 millions de gènes bactériens identifiés pour une cohorte de 124 individus
- Le métagénome, c'est :
- 150 fois le génome humain
- 70-86% de recouvrement des gènes dominants dans les études américaines, européennes et japonaises



- Chacun des 124 individus a environ
   540 000 des 3.3 millions de gènes
- 50% des individus ont 40 % de gènes en commun
- On nomme gènes rares ceux qui ne sont portés que par moins de 20 % des individus (2.4 millions de gènes)
- Nous sommes assez similaires mais pas identiques
- L'important, c'est la biodiversité

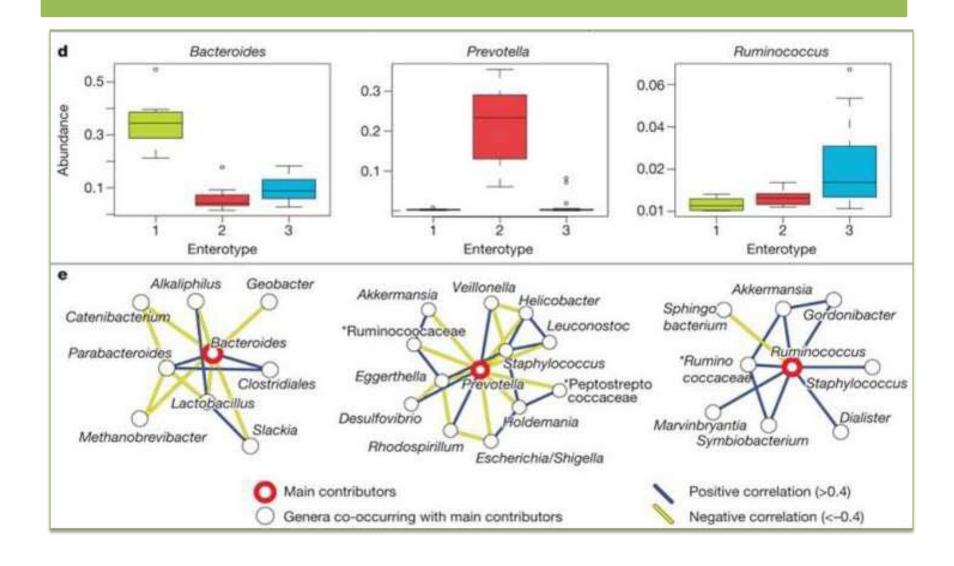


### Biodiversité et identité métagénomique

- - La biodiversité du microbiote intestinal est très importante et, jusqu'à ces dernières années, il était très difficile de l'apprécier précisément. L'apport des études du métagénome (MetaHit en Europe et Human Microbiome Project aux USA ) permet d'entrevoir quelques éléments de réponse, même si des compléments devront être apportés.
- Les individus étudiés se répartissent en 3 groupes appelés « entérotypes » , chacun étant caractérisé par un agencement d'espèces dominées par 3 genres bactériens:

Bacteroides, Prevotella, et Ruminococcus

### Les enterotypes



#### Peut-on définir un microbiote normal?

- La découverte des entérotypes, bien que contestable car basée sur un nombre restreint d'individus, peut aider pour la réflexion. En effet, **les fonctions** exercées par le microbiote apparaissent avec plus ou moins d'intensité chez tous les individus et l'hypothèse peut être émise que les variations observées sont liées à la composition qualitative et quantitative des entérotypes.
- A noter qu'un microbiote "normal" présente une importante diversité et que toute diminution de cette diversité est associée à des anomalies fonctionnelles. Il est en outre remarquablement stable au cours du temps et résilient après antibiothérapie

#### Microbiote intestinal, un organe à préserver

#### Interactions entre notre microbiote et le bol alimentaire

- fermentation de la partie non digérée
- détoxication de composés nocifs
- régulation de l'appétit et stockage des graisses
- Interactions entre notre microbiote et nos cellules
  - stimulation du système immunitaire
  - développement des tissus
  - stimulation des défenses passives
  - interaction avec le SNC
- Interactions entre notre microbiote et les microbes pathogènes : Effet de « barrière » protecteur
- Des composants et/ou bactéries de nos aliments
   peuvent participer à ces « effets santé » : les pré et probiotiques

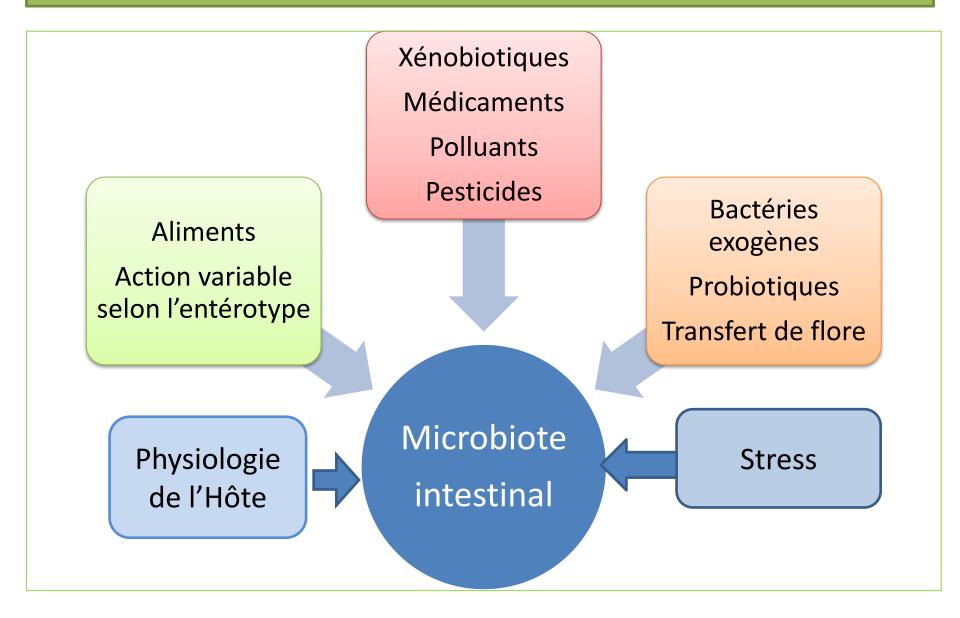
#### Rôle du microbiote dans certaines pathologies

- Les perturbations du microbiote intestinal sont impliquées aussi bien dans certaines pathologies intestinales que dans des pathologies extra-intestinales.
- Si tout n'est pas parfaitement démontré, les publications concernant le rôle du microbiote en pathologie sont de plus en plus nombreuses. Elles concernent soit le **rôle direct** de certaines espèces dans le déclenchement de la maladie, soit elles mettent en évidence les **conséquences** de la maladie sur le microbiote dont les modifications peuvent aggraver la situation.
- Parmi ces pathologies, il faut citer les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) du type maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, l'obésité, le syndrome métabolique, et avec plus de prudence, l'autisme ou les troubles du comportement.

### Que déduire de ces données ?

- En premier lieu l'existence d'un lien étroit entre microbiote et inflammation intestinale, puis entre microbiote et système immunitaire (immunité innée, allergie et autoimmunité), enfin entre microbiote et cerveau.
- Ceci nécessite de s'interroger sur la possibilité d'identifier la ou les bactéries responsables de ces pathologies et, à l'inverse, l'existence d'une ou de plusieurs espèces commensales qui, par leur présence, évite(nt) à l'hôte qui la (ou les) possède de résister à la maladie.
- Une première réponse partielle tient à la découverte d'une espèce particulière Faecalibacterium prausnitzii qui possède des propriétés anti-inflammatoires et dont la diminution ou la disparition au sein du microbiote induit une inflammation du tube digestif qui disparait lorsqu'elle est réintroduite dans l'écosystème intestinal.

### Le microbiote est il modulable ?



### Peut-on moduler le microbiote ?

Aliments et entérotype

Bacteroides
Protéines
Graisse animale

Prevotella

Glucides

Fruits légumes

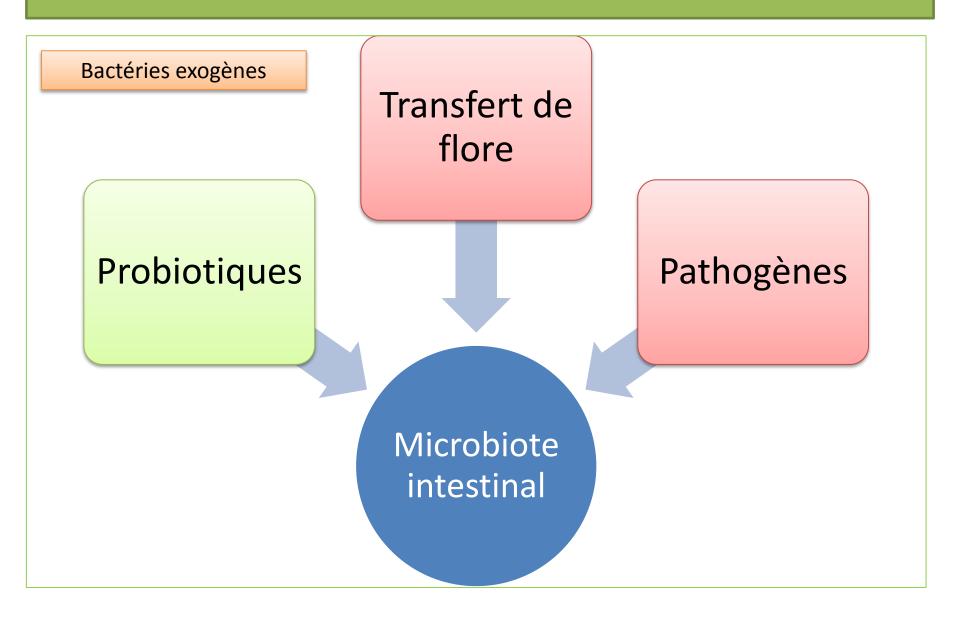
Ruminococcus

Alcool

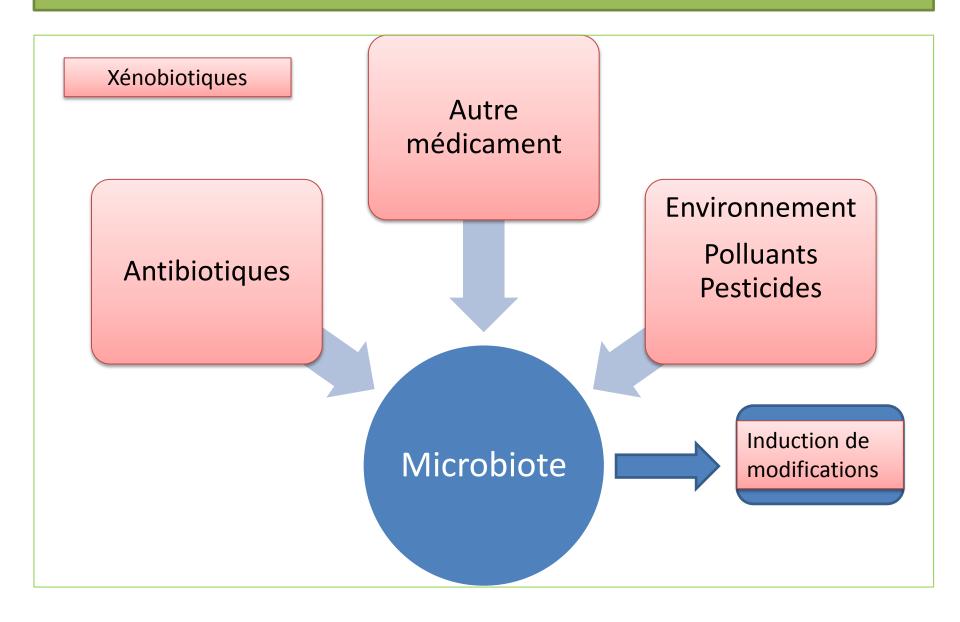
Huile végétale

Microbiote intestinal

### Peut-on moduler le microbiote?



### Peut-on moduler le microbiote ?



#### Microbiote et médicament

- Que se passe-t-il au niveau intestinal face à la diversité des microbiotes intestinaux?
- L'effet du microbiote sur le métabolisme des médicaments est connu au travers de certaines études portant par exemple sur la L-DOPA, la digoxine ou la sulfasalazine et reste limité dans ses conséquences.
- Par contre, l'approche métagénomique apporte des précisions capitales sur les différentes étapes de dégradation des médicaments permettant de mettre en évidence des variations en fonction du type de microbiote des individus et d'instaurer des traitements personnalisés. C'est ce qui a été fait pour la simvastatine.
- Avec le développement très rapide des connaissances sur le microbiote intestinal et les nouvelles technologies qui sont utilisées, une nouvelle discipline vient de naître, alliant Microbiologie, Pharmacologie, Génomique et Métabolisme, sous le nom de Pharmacomicrobiomique.

## Réflexions du Groupe de Travail

- Face à l'importance que le microbiote prend pour aider l'organisme à rester en bonne santé :
- 1 Il faut pouvoir protéger notre microbiote dès le plus jeune âge et le maintenir en "bonne santé". Pour cela il faut d'abord, chaque fois que faire se peut, éviter les produits responsables d'une disparition de tout ou partie du microbiote, responsables d'une diminution de la biodiversité et d'une dysbiose potentiellement dangereuse pour l'organisme. Il faut ensuite poursuivre les recherches afin de mettre au point de nouvelles thérapies basées sur les interactions microbiennes au niveau du tractus digestif en utilisant des prébiotiques ou des bactéries commensales dotées de propriétés spécifiques comme les probiotiques en s'assurant de l'innocuité des souches utilisées.

### Réflexions du Groupe de Travail

- 2 Devant le nombre de publications de plus en plus important sur le traitement de certaines pathologies digestives par des transferts de flore fécale, il convient d'être très prudent et de recommander des études complémentaires afin :
- de définir les conditions de sélection des donneurs,
- de vérifier l'innocuité du microbiote (agents pathogènes, risque de transfert de gènes de résistance...)
- de standardiser la préparation des inoculums, leur contrôle et leur administration.

## Réflexions du Groupe de Travail

3 - Les capacités métaboliques du microbiote vis-à-vis des xénobiotiques commencent à se développer et il convient de s'intéresser plus particulièrement aux modifications qu'il induit ou qu'il est capable d'induire sur les molécules médicamenteuse prises par voie orale. Ces recherches sont d'un intérêt primordial pour pouvoir détecter d'éventuels métabolites soit toxiques, soit inefficaces, en fonction de l'entérotype du microbiote considéré.

A l'inverse, il est capital de s'intéresser aux effets potentiels des pesticides et autres polluants pouvant être retrouvés dans les aliments sur les fonctions du microbiote.

### Propositions du Groupe de travail

- Il est proposé de créer trois groupes de travail pluridisciplinaires portant :
- Le premier sur le transfert de flore
- Le second sur "Microbiote intestinal et xénobiotiques" afin d'explorer l' influence du microbiote sur les xénobiotiques ingérés (aliments, médicaments, pesticides, perturbateurs endocriniens, métaux lourds, ...) et inversement l'influence des xénobiotiques sur le microbiote et ses fonctions.
- Le troisième sur "Comment protéger le microbiote intestinal" après avoir exploré les causes responsables d'un dysfonctionnement du microbiote.

#### GT sur le transfert de flore

- L'objectif est d'émettre un certain nombre de recommandations liés à la mise en place d'un tel traitement dans nos hôpitaux pour lutter contre les colites à *C. difficile*.
- Cette réflexion est d'autant plus importante que ce type de traitement est envisagé pour d'autres pathologies au cours desquelles le microbiote intestinal est en cause: MICI, Intestin irritable, syndrome métabolique, désordres neuropsychiatriques, maladies allergiques et autoimmunes.

#### Questions sur les transferts de flore

- Des transferts de flore ont-ils déjà été réalisés en France et combien de patients sont susceptibles d'être soumis à ce traitement?
- Ce type de traitement répond-il à la définition du médicament? La FDA a émis récemment un avis comme quoi elle devait donner son avis sur la question
- Ce type de traitement est-il éthique et doit-il être présenté à un Centre d'investigation clinique?
- - Quels critères retenir pour choisir un donneur?

#### Questions sur les transferts de flore

- Quels doivent être les critères de sécurité à assurer pour éviter toute transmission d'un agent pathogène au patient receveur?
- Qui doit prendre en charge la préparation et la distribution de ce type de traitement? Le Pharmacien hospitalier? Le microbiologiste? Le service d'hygiène? Une autre structure?
- - Quel protocole d'administration choisir? Voie haute ou basse?
- Quels contrôles doit-on assurer pour la bonne réussite du traitement?

#### Personnalités auditées :

Dr J. Doré, Pr. Ph. Marteau, Dr. G. Corthier, Dr. E. Houdeau, Dr. M. Foligne, Dr. JM. Antoine

Pr. P. Berche

# Merci pour votre attention