

« Le microbiote, cet ami qui ne vous veut pas que du bien... »

Séance thématique



Mercredi 6 février 2019



Compte rendu

Dès la naissance, l'organisme construit une symbiose hôte-microorganismes jouant un rôle-clé dans la préservation de la santé. Ces microorganismes très nombreux et très divers (bactéries, archées, virus, champignons), présents au niveau de la peau et des muqueuses, constituent le microbiote. Le microbiote bactérien intestinal, le plus important sur le plan quantitatif (environ 10^{14}) et qualitatif (4000 espèces estimées), mais aussi du fait de son potentiel thérapeutique, représente actuellement un sujet de recherche majeur, comme en atteste le nombre croissant de publications et de brevets ainsi que les financements publics et privés qui y sont consacrés. Au-delà de la recherche scientifique, le microbiote connaît un véritable engouement de la part du public et fait régulièrement l'objet d'articles dans les médias, à propos de l'association entre ses perturbations et diverses maladies. Cependant, si des perturbations ont bien été rapportées au cours de nombreuses maladies, le lien de causalité reste à confirmer dans la plupart des cas, la perturbation pouvant être la conséquence de la maladie ou seulement le reflet de différences épidémiologiques entre les groupes.

Ouverture de la séance par **Christiane GARBAY**, *Présidente de l'Académie nationale de Pharmacie*

Introduction par **Nathalie KAPEL**, *membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

« **Le microbiote intestinal : aspects analytiques et physiologiques** »

Pr Marie-Jo BUTEL, Professeur émérite, Faculté de Pharmacie de Paris UMR-S 1139, INSERM, Université Paris Descartes

L'homme est colonisé par environ 5.10^{13} micro-organismes, soit environ le même nombre que nos cellules eucaryotes, faisant de l'homme une symbiose avec son microbiote. La plus grande part de ce microbiote se situe au niveau intestinal. Les nombreuses fonctions, dont les principales sont des fonctions de barrière, métaboliques et immunitaires, font considérer le microbiote comme un véritable organe participant au maintien de l'homéostasie intestinale et à la santé de l'hôte. Aujourd'hui de nombreuses pathologies sont associées à des dysbioses de ce microbiote. Les premiers mois de vie sont une étape reconnue clé dans la mise en place de ce microbiote. La composition du microbiote intestinal et ses fonctions sont de mieux en mieux connues grâce aux techniques d'analyse récemment développées, en particulier le séquençage à haut débit et la métagénomique. La recherche de marqueurs biologiques – espèces bactériennes ou métabolites par exemple – de normobiose ou de dysbiose ouvre la voie à de nouvelles pistes diagnostiques ou pronostiques, mais aussi préventives et thérapeutiques avec pour objectif de moduler la composition du microbiote ou ses fonctions.

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Patrick COUVREUR (Q) : le tube digestif est stérile à la naissance, mais *quid* de celui des enfants nés par césarienne et observe-t-on des différences en terme de microbiote au cours de la vie selon le mode d'accouchement ?

(R) : *en fait, avant la naissance, le tube digestif des enfants ne serait pas vraiment stérile puisqu'on peut retrouver la présence de bactéries dans le méconium pouvant laisser penser à une possible colonisation anténatale. La colonisation se fait majoritairement au moment de l'accouchement qui est plus importante lors d'un accouchement par voie basse par le microbiote maternel. Lors d'un accouchement par césarienne, le nouveau-né va plutôt se coloniser avec les germes de l'environnement, du personnel soignant et les germes cutanés. Des études ont montré une augmentation du risque de développer des allergies ou de devenir obèse chez les enfants nés par césarienne.*

Michel PLOTKINE (Q) : comment se déroule la contamination par *Clostridium difficile* chez les prématurés malgré l'environnement protégé dans lequel ils vivent ?

(R) : *le Clostridium difficile est un germe anaérobie strict existant sous forme sporulée dans l'environnement qui, de ce fait, joue un rôle prépondérant dans la contamination. Ce risque ne se retrouve pas dans les centres nouvellement installés, mais les centres anciens peuvent en contenir beaucoup.*

Jean FÉGER (Q) : vous avez évoqué une certaine homogénéité, mais existe-t-il des disparités géographiques ?

(R) : *il existe effectivement une certaine homogénéité du point de vue des grands groupes bactériens avec une certaine variabilité au sein de ces groupes puisqu'on retrouve 40 % du corps bactérien chez environ 50 % de la population. Il existe des différences géographiques liées aux habitudes alimentaires, à l'environnement, mais aussi probablement, aux facteurs génétiques de l'hôte ; en fait, on ne connaît pas bien les facteurs d'implantation.*

Christiane GARBAY (Q) : existe-t-il une différence entre les hommes et les femmes ?

(R) : *pas particulièrement.*

« Gut microbiota in IBD: from pathogenesis to treatment target »

Pr Harry SOKOL, MD PHD Inserm U1157 / UMR 7203, Gut Microbiota and Immunity UPMC, Institut Micalis

The pathogenesis of the inflammatory bowel disease (IBD) is linked to an activation of the gastro-intestinal immune system toward the gut microbiota in genetically susceptible hosts and under the influence of environment. The microbial community in the human gastrointestinal tract is fundamental to the health and is under the influence of both environmental and genetic factors. Loss of the fragile equilibrium within this complex ecosystem, termed dysbiosis, is involved in numerous pathologies, including IBD. Patients with IBD exhibit an altered gut microbiota composition with notably a decreased abundance of anti-inflammatory bacteria such as *Faecalibacterium prausnitzii*. We also observed alteration in the fungal microbiota composition in these patients. The association of several polymorphisms of innate immunity genes involved in microbial sensing with IBD is another argument for the involvement of the gut microbiota in the IBD pathogenesis. Some genetic factors involved in IBD might indeed act through a microbiota effect. We notably demonstrated that this is the case for the IBD susceptibility gene CARD9. Gut microbiota alterations are thus not only a consequence of intestinal inflammation but a key actor in the disease pathogenesis. Fecal microbiota transplantation studies, by showing some efficacy in IBD confirm that the gut microbiota can now be considered as a potential therapeutic target.

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Elias ATTAL (Q) : quel est le rôle des IgA sécrétoires dans les dysbioses et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?

(R) : *le microbiote joue un rôle de barrière directe mais aussi indirecte en stimulant l'immunité par la sécrétion de ces IgA qui ont des effets sur le microbiote. L'utilisation de ces anticorps pour moduler le microbiote peut s'envisager mais nécessiterait l'étude d'un mode d'administration.*

Jean-Paul MARTIN (Q) : comment définir le bon profil du donneur ?

(R) : *personne n'est en mesure actuellement de définir un microbiote normal. Il est possible qu'un microbiote soit bénéfique pour un individu A et non pour un individu B. L'expérience clinique a démontré qu'il n'y avait pas d'« effet donneur » pour la transplantation de microbiote fécal dans le traitement des infections récidivantes à Clostridium difficile, puisque l'efficacité est quasiment systématique. Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des données scientifiques suggèrent un « effet donneur » mais restent à démontrer par des études cliniques bien construites et de grande ampleur avec quelques donneurs différents. Les deux dernières études publiées ont d'ailleurs utilisé des pools de donneurs (entre 3 et 7) ce qui rend impossible d'étudier l'« effet donneur ».*

Nathalie KAPEL (Q) : avez-vous identifié des facteurs expliquant la rechute des deux patients de votre étude IMPACT-Crohn et ont-ils bénéficié d'une transplantation de microbiote fécal préparée avec des selles de donneurs différents ?

(R) : *aucun facteur n'a été retrouvé à l'exception du microbiote des patients avant la transplantation de microbiote fécal qui était plus riche en certaines protéobactéries mais qui ne permet pas de conclure à un lien avec la rechute.*

Christine HACHE (Q) : que pensez-vous des lavements intestinaux qui sont vantés dans les revues grand public ?

(R) : *il n'existe aucune évaluation scientifique de ces pratiques. Les gastro-entérologues utilisent ces lavements chez des patients se plaignant de troubles digestifs chroniques et de douleurs chez lesquels une constipation est suspectée, mais il ne faut surtout pas recommander ces pratiques non contrôlées médicalement, au grand public.*

Alain BERDEAUX (Q) : existe-t-il encore une place pour la salazopyrine dans le traitement de la rectocolite hémorragique et si oui, a-t-elle une interaction avec le microbiote ?

(R) : *la salazopyrine est de moins en moins utilisée sauf chez les patients ayant des pathologies rhumatologiques associées. Par ailleurs, la salazopyrine est dégradée par certaines enzymes d'origine microbienne ce qui laisse penser à l'existence d'une interaction avec le microbiote*

« Microbiote et obésité »

Pr Karine Clément, La Pitié-Salpêtrière, UMR INSERM - UPMC S-1166

Depuis près de 20 ans (rapport OMS 1997), l'alerte a été donnée concernant la progression épidémique de l'obésité et la nécessité d'en étudier la complexité clinique, physiopathologique, ainsi que les relations avec les complications métaboliques (diabète, dyslipidémie), maladies hépatiques et complications cardiovasculaires. L'obésité est associée à une dérégulation du bilan d'énergie en lien avec des interactions complexes entre notre biologie et nos modes de vie. Cette complexité s'étend aux perturbations tissulaires avec des altérations métaboliques et immuno-inflammatoires des tissus ; tissu adipeux, foie, muscle, cerveau ainsi que l'intestin ! Les progrès rapides des techniques de séquençage étendu au génome bactérien ainsi que des expériences menées chez l'animal de transfert de microbiote ont permis de repérer que notre « autre génome » -le génome microbien- du microbiote intestinal pouvait être, aussi impliqué dans la prise de poids et les complications associées. Les études de séquençage ont non-seulement montré des changements dans la composition des grands phyla bactériens, de certaines bactéries spécifiques mais également des modifications quantitatives. La notion de dysbiose a été introduite. Cette dysbiose intestinale est associée à un profil métabolique défavorable (élévation de insulino-résistance, et des dyslipidémies) et à une inflammation bas-grade plus importante dans le sang et les tissus. Certaines espèces ont été mise en avant. Cette conférence reprendra les données sur le microbiote dans les maladies métaboliques ainsi que les développements thérapeutiques actuels.

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Claude MONNERET (Q) : le probiotique qui s'est révélé inactif chez les patients obèses très graves ayant un microbiote effondré ne serait-il pas lié à un « effet cocktail » des bactéries ?

(R) : *l'abondance est un facteur d'efficacité et nous étudions actuellement les réseaux bactériens d'Akkermansia muciniphila pour connaître d'autres associations pouvant expliquer un meilleur profil métabolique.*

Christiane FORESTIER (Q) : l'administration répétée d'antibiotiques chez les enfants peut-elle diminuer la diversité du microbiote et avoir un impact sur une obésité ultérieure ?

(R) : *cela a été démontré sur des modèles animaux par la diminution de la capacité de résilience. Chez l'homme, l'administration répétée d'antibiotiques provoque une diminution de la diversité. Le programme européen que j'ai coordonné a démontré une relation entre l'antériorité de la prise d'antibiotiques (nombre de prises d'antibiotiques dans les 5 ans) et la baisse de la diversité chez des patients atteints de maladies cardio-métaboliques.*

« Alimentation, maladies cardiovasculaires et microbiote intestinal : prévenir les archées, microbes originaux et bénéfiques ? »

Dr Jean-François BRUGÈRE, EA 4678 Université de Clermont- Auvergne. Conception, Ingénierie et Développement de l'Aliment et du Médicament (CIDAM)

Le mode de vie et la nature de l'alimentation sont connues depuis longtemps comme des facteurs du risque cardiovasculaire, principale cause de mortalité dans le monde. Le microbiote intestinal est également impliqué comme le démontre de récentes études, par divers processus qui peuvent favoriser l'athérosclérose. Cependant, un lien direct entre alimentation, microbiote intestinal et maladies cardiovasculaires a été mis en évidence en 2012 en recherchant initialement de nouveaux marqueurs plasmatiques de la maladie. Ainsi, l'équipe de Stanley Hazen (Cleveland, USA) a pu démontrer qu'une molécule

simple, l'oxyde de triméthylamine plasmatique (ou pTMAO) participait directement et indirectement aux mécanismes d'athérosclérose. Or cette molécule puise son origine indirectement et uniquement du métabolisme de bactéries du microbiote intestinal à partir de nutriments communs et nécessaires de notre alimentation. Différentes stratégies préventives sont imaginées pour limiter l'apparition de pTMAO dans la circulation, allant de l'alimentation à la chimiothérapie dont l'antibiothérapie, mais peu restent réalistes. Nos travaux ont parallèlement mis en évidence des microbes non bactériens vivant dans le microbiote intestinal humain, ainsi que dans le tractus digestif de nombreux animaux. Il s'agit d'archées au métabolisme particulier, méthanogène, devant utiliser des composés chimiques simples comme la TMA pour survivre dans cet environnement particulier. Ceci et d'autres éléments contribuent à proposer que ces organismes, biologiquement et génétiquement très particuliers, sont des contributeurs naturels permettant de remédier à un intermédiaire métabolique bactérien délétère à l'origine du pTMAO plasmatique. Favoriser leur présence, ou les utiliser comme probiotiques de nouvelle génération (pharmabiotiques dénommés « archaeobiotics ») forment ainsi des stratégies de développement novatrices en vue de prévenir les maladies cardiovasculaires.

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Henri-Philippe HUSSON (Q) : le N-oxyde de triméthylamine (TMAO) étant transformé en diméthylamine et en formol, conformément à la réaction de POLONOVSKI, le N-oxyde de triméthylamine arrive-t-il sous cette forme dans l'intestin ?

(R) : le TMAO est rencontré dans tous les produits marins et peut être libéré de la matrice alimentaire à différents niveaux de l'intestin. Les voies métaboliques anaérobies de la carnitine, la phosphatidylcholine et la choline conduisent à la triméthylamine qui se transforme au niveau hépatique en oxyde de triméthylamine. Les patients n'ayant pas de flavine mono-oxygénase (notamment la FMO3), donc dépourvus de capacité d'oxydation, sont atteints du syndrome de l'odeur du poisson pourri.

Henri-Philippe HUSSON (Q) : quel est le devenir du TMAO ?

(R) : le TMAO est éliminé par le rein.

Claude MONNERET (Q) : compte tenu des effets délétères du TMAO dans les maladies cardio-vasculaires, est-il envisagé de réaliser son dosage chez les sujets ayant des facteurs de risques ?

(R) : son dosage très complexe se fait soit par RMN ou par HPLC couplée à la spectrométrie de masse mais des kits sont en cours de commercialisation. Le CHU de Lille dépiste la triméthylaminurie par voie métabolique en déterminant le ratio TMAO/TMA urinaires.

Michel HAMON (Q) : quelle est la part de la voie métabolique de la triméthylamine dans la production de méthane en comparaison à la production de méthane chez les bovins ?

(R) : il existe sept ordres méthanogènes. Le septième ordre des Methanococcales est retrouvé parfois à plus de 50 % de la population méthanogène chez certains ruminants (ovins, caprins, bovins). Certains régimes alimentaires peuvent dévier certaines populations méthanogènes plus que d'autres et favoriser celles qui sont capables d'utiliser la méthylamine au détriment de celles majoritaires qui utilisent le CO2.

« "Le soi étendu". Le point de vue du philosophe »

Dr Thomas PRADEU, Directeur de recherche au CNRS, Unité d'immunologie ImmunoConcept, UMR5164, CNRS & Univ. Bordeaux, & Institute for Philosophy in Biology and Medicine, Bordeaux

La définition d'un individu dans le monde du vivant est une question importante dont s'est emparée l'immunologie en tant que science du « soi » et du « non soi ». L'immunologie s'est construite dans l'entre-deux-guerres à partir de la rencontre de deux grands domaines, l'étude des maladies infectieuses et celle de la transplantation. Ceci a conduit à l'idée que tout individu biologique est capable de reconnaître le « soi » (ses propres constituants) et le « non-soi » (toutes les entités qui lui sont étrangères), et de défendre le « soi » contre le « non-soi ».

Que changent les travaux récents sur le microbiote à notre vision de l'individualité biologique et du système immunitaire ? Chaque individu est un écosystème « microbien » complexe constitué de nombreux éléments biotiques, appartenant à différentes espèces, et même différents règnes, autrement dit un « méta-organisme » incluant des milliards de microbes. Je propose de comprendre le système immunitaire comme le système qui unifie la pluralité de ces constituants hétérogènes. Plusieurs conséquences philosophiques, scientifiques et thérapeutiques découlent de cette proposition concernant un tel « soi immunologique étendu ».

Références

Burnet FM (1962) The Integrity of the Body: A Discussion of Modern Immunological Ideas. Harvard University Press, Cambridge, MA

Chiu L, Bazin T, Truchetet M-E, et al (2017) Protective Microbiota: From Localized to Long-Reaching Co-Immunity. Front Immunol 8: doi: 10.3389/fimmu.2017.01678

Eberl G, Pradeu T (2018) Towards a General Theory of Immunity? Trends in Immunology 39:261–263. doi: 10.1016/j.it.2017.11.004

Pradeu T. (2009), Les Limites du Soi : Immunologie et identité biologique. Paris, Vrin & Montréal, Presses Universitaires de Montréal.

Pradeu T (2010) What is an organism? An immunological answer. History and Philosophy of the Life Sciences 32:247–268

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Claude MONNERET (Q) : quelle est la différence entre ce que vous appelez écosystème ou chimère et l'holobionte dont nous a parlé récemment le Pr. SÉLOSSE ?

(R) : le vocabulaire n'est pas fixé. La notion d'holobionte correspond à la transmission de gènes ou de micro-organismes à une descendance. L'holobionte est une sous partie ou une manière de voir la chimère du point de vue évolutionnel.

Évelyne KOHLI (C) : lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, le système immunitaire du receveur est reconstitué par les cellules du donneur. Dans le domaine de la transplantation de microbiote fécal, le matériel transplanté peut provenir d'un donneur étranger (allogreffe) soit du propre receveur (autogreffe) ce qui rend plus complexe la notion du soi immunologique.

(R) : il existe plusieurs manières de penser la dynamique de cette entité immunologique et comment le microbiote peut y concourir.

Nathalie KAPEL (Q) : comment intégrez-vous la notion de résilience du microbiote ?

(R) : la question de l'identité biologique ou comment un individu reste le même à travers le temps alors qu'il change constamment (questions posées par HÉRACLITE, PLATON et ARISTOTE) est une question fréquente en biologie car nous faisons l'objet de variations importantes, mais toujours contenues dans un faisceau. Lorsque ces variations cessent d'être contenues dans ce faisceau, nous sommes face à la théorie de la discontinuité. En fonction des variations, il s'opère un retour à l'équilibre initial ou à un nouvel équilibre ou équilibre métastable

Monique ADOLPHE (Q) : je m'interroge sur le lien entre votre théorie philosophique et la thérapeutique.

(R) : il s'agit de distinguer un certain nombre de travaux actuels qui reflètent un changement partiel de la conception d'être Humain, ce qu'il est, ce qui le définit et sur son identité à travers le temps. Nous devons maintenant considérer certaines maladies, comme le cancer par exemple, non pas seulement sur le plan génétique ou du microenvironnement tumoral mais aussi du point de vue du microbiote qui influence les thérapies anticancéreuses. Personnellement je m'interroge sur la part de la philosophie au sens large dans ces changements qui consistent à envisager des médecines écosystémiques considérant l'individu dans une autre dimension au sein d'un environnement. La communauté médicale est pétrie de concepts qu'il faut explorer et confronter entre eux.

Michael SPEDDING (Q) : Karl POPPER demande que la science crée des hypothèses pour les réfuter. Or, nous avons démontré que la science est irréfutable. Pouvez-vous nous préciser si le déclin du système immunitaire suit le deuxième principe de la thermodynamique qui régit le vieillissement des animaux et des humains ?

(R) : c'est très possible. L'essentiel du travail de Karl POPPER auquel vous faites référence n'est pas falsifiable. Je vous ai présenté des discussions philosophiques sur ce qu'est un individu biologique et l'essentiel des propos d'ARISTOTE à ce sujet n'est pas falsifiable. La philosophie est en communication avec la science et la philosophie ne peut pas être falsifiable dans tous ses propos au sens où la science peut l'être.

Conclusions par Évelyne KOHLI, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Évelyne KOHLI remercie tous les intervenants, orateurs et auditeurs pour leur interactivité. Cette séance a permis de faire un point sur l'état des connaissances à propos du microbiote et des éventuelles interactions au cours de diverses maladies.

ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

✓ Élections

Scrutateurs : Christine CAPDEVILLE-ATKINSON et Catherine MARCHAND-LEROUX (2^{ème} section), François TRIVIN (3^{ème} section), Jean-Paul MARTIN (1^{ère} section)

▪ Membres titulaires Ile-de-France de la 4^{ème} section (74 votants, 6 bulletins nuls)

1^{ère} ligne : Philippe GERMANAUD (57 voix)

2^{ème} ligne : Françoise LABEDAN (11 voix)

est élu : Philippe GERMANAUD

▪ Membres titulaires Ile-de-France de la 5^{ème} section (74 votants, 5 bulletins nuls)

1^{ère} ligne : Rui BATISTA (62 voix)

2^{ème} ligne : Martial FRAYSSE (7 voix)

est élu : Rui BATISTA

La Présidente Christiane GARBAY lève la séance à 17h00.

* *

*

Christiane GARBAY

Présidente

Agnès ARTIGES

Secrétaire Perpétuel