

Qu'est-ce que le microbiote humain ? Pourquoi le traiter dans *Remaides* ? Si le lien avec le VIH n'est peut-être pas évident d'emblée, nous avons cependant décidé d'en parler parce qu'il constitue l'un des volets les plus dynamiques et les plus prometteurs dans le domaine de la recherche médicale, notamment en ce qui concerne le système immunitaire. L'avenir de la médecine humaine passera sans doute par une meilleure connaissance et utilisation de ce qu'est notre microbiote. Par Fabien Sordet.

Le charme discret de votre microbiote...

Après cette introduction à suspens, quelques chiffres. Notre corps contient dix fois plus de cellules de microbes que de cellules humaines. Ces microbes sont divers : plus de 5 000 espèces de microbes différents (plus d'espèces différentes que ne contient le plus grand zoo du monde !). Chaque gramme de selle contient 100 milliards de microbes. Ces microbes constituent 50 % du volume de nos selles. De plus, l'ensemble de ces microbes de notre organisme contiennent 150 fois plus de gènes que notre génome humain lui-même. C'est abyssal ! L'ensemble des gènes de ces microbes que notre organisme abrite s'appelle le microbiome.

Ces microbes sont absolument vitaux, indispensables à notre survie. Pas de vie humaine possible sans ce portage microbien gigantesque et complexe... que tout le monde a.

Ainsi on peut dire que :

- L'être humain n'existe pas en tant qu'être vivant isolé, indépendant. Un être humain, c'est une imbrication intime et interdépendante de cellules multiples, et c'est ce "tout" qui permet la vie ;
- Avec environ 1,5 kg de microbes chez chacun d'entre-nous, le microbiote humain est le plus gros organe de notre corps !

Un organe à ce jour encore quasi inexploré.

Depuis quand parle-t-on de ce nouveau domaine de recherche ?

Ce n'est qu'en décembre 2007, qu'a été lancé aux Etats-Unis un vaste projet scientifique dénommé Human Microbiome Project (le projet du microbiome humain) visant à analyser tous les gènes (génome) des microbes vivant normalement chez l'homme. Cette analyse est faite à partir d'échantillons, prélevés dans la bouche, la gorge et le nez, sur la peau, dans le tube digestif, et les voies génitales de la femme.

Les chercheurs ont montré que le microbiome humain est

personnel. Chacun a le sien propre, même s'il est aussi influencé par l'alimentation et qu'il se diversifie en vieillissant. Ce microbiome est si personnel qu'il pourrait servir de moyen d'identification, un peu comme nos empreintes digitales. Les auteurs de ces études mettent cependant en garde contre d'éventuels problèmes éthiques. Certaines informations personnelles pourraient être exposées, comme la présence d'une infection sexuellement transmissible qui pourrait être détectée à partir du microbiome d'une personne, sans son consentement.

Mais le principal enjeu d'une meilleure compréhension du fonctionnement des microbiomes est la santé humaine car les déséquilibres ou "maladies du microbiome" semblent aussi pouvoir affecter la santé des hôtes. Par exemple :

- La production par la flore intestinale de certaines vitamines ;
- L'altération de notre système immunitaire, car c'est lorsque le nouveau-né — initialement parfaitement stérile — va être confronté à ses premiers microbes qu'il va mettre au point un système de défense capable de détruire les pathogènes, tout en laissant tranquilles les microbes utiles ;
- Les risques d'allergies ou d'asthme peuvent aussi être la

Microbiote & Microbiome

Microbiote : C'est ce que l'on appelle parfois la flore (flore intestinale, vaginale, cutanée...). Autrement dit, c'est l'ensemble des microbes que nous hébergeons. Le microbiote est constitué de milliards de bactéries, de champignons, de virus, qui tapissent notre tube digestif, nos muqueuses sexuelles, notre peau... et nous permettent de vivre.

Microbiome : C'est l'ensemble des gènes qui constituent tous ces microbes. Au final, notre corps contient plus de gènes de microbes que de gènes humains !



Probiotiques et prébiotiques

Les probiotiques : Ce sont des microbes vivants (bactéries ou levures) qui pourraient avoir des effets positifs sur la santé par l'amélioration de la digestion, le traitement de certaines diarrhées ou la stimulation de notre système immunitaire. On en retrouve dans les yaourts, les laits fermentés (Kéfir, lait Ribot, Yorik, etc.), les lassis indiens, etc. Par ailleurs, les pharmacies, Internet et certaines épiceries spécialisées (bios notamment) proposent un large choix de probiotiques (Kefir, Immunostim, Yakult, Ultra-levure, Probiotus 7000, etc.). Tous les experts ne s'accordent pas sur leur intérêt réel, mais nombre de personnes utilisatrices témoignent du bienfait qu'elles ont ressenti, avec notamment une sensation de "légèreté intestinale". A prendre en poudre ou en gélules, le matin à jeun avec un grand verre d'eau tiède. Testez, vous verrez bien !

Les prébiotiques : Ce sont de petites molécules de sucre (ex : l'inuline) qui permettent la stimulation de certaines bactéries de notre microbiote intestinal. On les retrouve naturellement dans les fruits et les légumes, mais aussi dans le miel. De façon générale, si vous voulez booster votre microbiote : mangez des fibres (fruits, légumes, céréales, etc.) et limitez les graisses !

conséquence d'anomalies du microbiote intestinal (voir l'interview du Pr Philippe Sansonetti, sur les conséquences de l'hyper-hygiénisme, ci-contre) ;

- Les problèmes de transit intestinal, mais aussi le risque d'obésité et l'impact du microbiome dans l'utilisation des aliments que l'on absorbe ;
- Un risque accru de maladies de type diabète, troubles du foie, maladies cardiovasculaires ou neurologiques, en lien avec une flore intestinale appauvrie ou modifiée, avec sécrétion de substances toxiques ;
- Le lien entre "neurologie" et "microbes intestinaux", avec la sécrétion anormale de neurotransmetteurs, est particulièrement analysé. Des applications seraient possibles dans certaines maladies psychiatriques comme la dépression, l'autisme ou la schizophrénie ;
- Notre intestin est tapissé de bons microbes, qui nous protègent des mauvais : lorsque l'on ingère un microbe et qu'il arrive dans le tube digestif, "la place est prise" par notre microbiome et le microbe est rejeté dans les selles sans causer de problème. Sans microbiome, nous ferions des infections intestinales à répétition !
- Enfin, pour citer un autre microbiote que le microbiote intestinal : la santé sexuelle (microbiote vaginal et stérilité ? Rôle du microbiote du prépuce et du pénis) ;

Bref, les répercussions dans notre fonctionnement sont innombrables...

Quelques exemples concrets de l'utilisation médicale des microbiomes :

- Pour lutter contre certaines infections intestinales, on a mis au point des techniques de "greffe fécale". On va prendre les selles d'une personne ayant une bonne flore intestinale, on va les filtrer pour récupérer un concentré de "bons microbes". On va faire ingérer ces bons microbes à la personne malade, de façon à ce que ces microbes, en grand nombre, puissent se ré-ancrer et prendre la place des mauvais... Plusieurs centaines de personnes ont déjà bénéficié de cette technique en France, avec d'excellents résultats ;
- Cette même technique est actuellement étudiée pour rétablir la flore intestinale dans les intestins de personnes ayant des maladies inflammatoires chroniques telles que le maladie de Crohn ;
- Enfin, on pourrait envisager des "autogreffes fécales" en récupérant et en congelant les selles saines d'une personne avant une intervention médicale (chimiothérapie, par exemple) susceptible de modifier et d'altérer sa flore intestinale. Il n'y

aurait plus qu'à lui faire ingérer des extraits de ses propres selles après le traitement par chimiothérapie... Une équipe américaine a présenté une étude intéressante à l'ICAAC (conférence scientifique de San Diego, septembre 2015), montrant que les personnes présentant des altérations de leur microbiome après un traitement par chimiothérapie étaient plus à risque que les autres de faire une infection généralisée ;

- Une altération de nos muqueuses (maladie auto-immune, etc.) va modifier l'environnement local. Cela va aussi modifier le microbiome au niveau de la muqueuse altérée. L'analyse du microbiome pourrait ainsi être un moyen de diagnostiquer une maladie ;
- Il s'avère que certains microbiotes peuvent synthétiser des antibiotiques, des enzymes, des vitamines, des anti-radicaux libres, sans doute même des médicaments anticancéreux. Mieux connaître ces données alimentera la recherche, et des "greffes de microbiotes" — du type des "greffes fécales" décrites ci-dessus — pourraient permettre de contrer certains manques en enzymes, en vitamines, etc.

Quid de la notion de microbiome dans le VIH ?

Les études dans ce domaine sont encore extrêmement préliminaires. On sait néanmoins que le microbiote des personnes vivant avec le VIH est sensiblement différent de celui des personnes séronégatives. Cela a notamment été démontré pour les microbiotes de la bouche et du tube digestif. On sait, par ailleurs, que l'infection par le VIH est à l'origine d'une profonde altération des défenses (lymphocytes CD4, etc.) au niveau intestinal qui favorise les passages de bactéries du tube digestif vers la circulation sanguine, et ce dès les premières semaines de l'infection. Ce phénomène s'appelle la translocation bactérienne. Il semble mettre l'organisme en état d'hyper stimulation inflammatoire permanente. Une action sur ce microbiote altéré pourrait donc constituer une voie de recherche intéressante et limiter la translocation bactérienne.

L'étude BITE, conduite par l'équipe du Dr Clerici, vise à étudier l'impact d'un complément nutritionnel comprenant des probiotiques, sur la perte des CD4 au cours de l'infection à VIH. Les probiotiques sont des bactéries et des levures qui aident à la digestion des fibres, du lactose, et stimulent le système immunitaire. Ces auteurs montrent que le microbiome digestif est modifié par l'utilisation de leur produit. Dans cette étude, la modification de la répartition de certaines populations microbiennes est associée de manière significative à une diminution de la fréquence de l'activation des CD4 et à une moindre diminution des CD4 dans le sang.

Professeur au Collège de France, le professeur Philippe Sansonetti occupe la chaire de microbiologie et maladies infectieuses. Ce chercheur dirige également une équipe de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) travaillant sur les mécanismes des maladies infectieuses et la symbiose entre l'homme et les microbes à l'institut Pasteur. C'était d'ailleurs le sujet de sa leçon inaugurale au Collège de France ⁽¹⁾. Interview.

Le saviez-vous : Vous êtes plus bactérien qu'humain !

Comment êtes-vous arrivé à travailler sur le microbiote ?

Philippe Sansonetti : Après des études de médecine et une spécialisation en microbiologie fondamentale, j'ai très tôt travaillé sur les dysenteries dues aux shigelles [diarrhées d'origine infectieuse dues à une bactérie, fréquentes dans certains pays en voie de développement]. Mon équipe a notamment essayé de mieux décrire les interactions entre cette bactérie et les cellules de notre tube digestif. Mais nous avons vite compris que les modèles mis en place en laboratoire fonctionnaient assez mal, car il nous manquait le troisième partenaire de ce "ménage à trois" : tous les germes autour... C'est-à-dire notre microbiome. Cela nous a amenés à entreprendre des recherches plus larges, sur la notion de microbiome intestinal. La France est d'ailleurs pionnière dans ce domaine, avec l'Institut national de recherche agronomique (INRA) qui a, avant tous les autres, travaillé sur le méta-génome (l'analyse de tous les gènes constituant le microbiome des tubes digestifs humains).



(1) : www.college-de-france.fr/site/philippe-sansonetti

On peut aussi voir des vidéos des cours du professeur Sansonetti. Elles sont accessibles depuis sa fiche sur le site du collège de France.

Hyper-hygiénisme ?

On parle ici de l'hyper-hygiénisme sanitaire. Ce qui fait controverse, c'est la nature et la fréquence de l'utilisation des produits sanitaires dans les sociétés d'aujourd'hui. Certains produits comme les produits d'hygiène contenant des antibactériens, des fongicides, etc. seraient, au final, source de fragilités pour l'organisme puisqu'ils perturberaient les microbiotes de la peau. Vouloir protéger son enfant des infections en le gardant à l'abri chez soi plutôt qu'à la crèche n'est pas forcément une bonne idée non plus, pour la bonne constitution de son système immunitaire. Idem pour l'usage à outrance de la javel à la maison ! Enfin, certaines pratiques (comme les lavements — même à l'eau —, certains régimes, etc.) répétées trop souvent peuvent créer des déséquilibres et avoir des effets délétères.



Et en quelques mots, que pouvez-vous nous dire de ces microbes ?

Ils sont indispensables à notre survie, et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ils limitent l'implantation de microbes pathogènes auxquels nous sommes régulièrement confrontés, notamment par l'alimentation. Ensuite, ils nous protègent en dégradant certaines des substances toxiques ou cancérigènes que nous ingérons. Ils contribuent aussi au métabolisme (dégradation naturelle) des médicaments et à l'absorption des nutriments. Ces germes sont également à l'origine de la sécrétion de substances indispensables à notre bon fonctionnement : des antibiotiques, des enzymes, des neuro-transmetteurs, molécules permettant la maturation de notre cerveau... Nous ne sommes encore qu'à l'aube de nos découvertes dans ce domaine. Enfin, dans ces exemples non-exhaustifs, nous devons mentionner le rôle capital du microbiome dans la mise en place et le maintien de notre système immunitaire, système extrêmement complexe chargé de nous défendre contre les microbes pathogènes, tout en préservant... notre microbiome !

D'où vient ce microbiote ?

Notre tube digestif, stérile à la naissance, estensemencé par la flore de la mère — vaginale ou cutanée, selon que l'accouchement se fait par voie basse ou césarienne. Puis il s'enrichit très tôt, dans les deux premières années de la vie, par les microbes environnants (alimentation, poussières, contacts entre les personnes, etc.). Une fois adulte, nous avons chacun un microbiome différent, mais une base commune de gènes microbiens, indispensables et témoignant de notre adaptation à notre environnement. Ainsi, si cette base est commune pour un environnement donné, elle peut néanmoins varier d'un environnement à l'autre (par exemple : Afrique par rapport à l'Europe, ville par rapport à la campagne, etc.).

Mais si ce microbiote est indispensable, et qu'il vient de l'extérieur, n'y a-t-il pas un risque à surprotéger les jeunes enfants de toute confrontation aux microbes environnants ?

Tout à fait. L'approche hyper-hygiéniste (voir encart en page 30) est une folie moderne ! Nous avons vécu des millénaires sans cette crainte des microbes environnants, et notre microbiome s'est adapté en conséquence. C'est une maladie de notre civilisation : l'hyper-hygiénisme tel que l'on peut le voir parfois, aux Etats-Unis notamment. Il est à l'origine d'un déséquilibre, ou plutôt d'un "état d'équilibre alternatif", qui n'est pas forcément bénéfique. On lui attribue une augmentation des problèmes de réactions immunitaires (asthme, etc.), et même une implication dans les problèmes comme l'obésité et le diabète, dont souffrent tout particulièrement les Etats-Unis aujourd'hui.

Y a-t-il d'autres microbiomes que le microbiome intestinal, qu'il serait intéressant d'étudier ?

Oui bien sûr. Les voies respiratoires, la peau, les muqueuses sexuelles sont riches de microbes. Ces microbes sont d'ailleurs très certainement liés les uns aux autres. Ils communiquent entre eux, de la peau vers les muqueuses, des bronches à l'œsophage... Mais j'ai tendance à penser que le microbiome intestinal, c'est la grande surface, alors que les autres sont des commerces de proximité ! Ce que je veux dire par là, c'est que le microbiome intestinal est probablement de loin le plus riche et le plus varié.



Que pouvez-vous nous dire des liens entre microbiome et VIH ?

La recherche sur "microbiome et VIH" est très active. Tout d'abord parce que l'on sait que la déstabilisation du tube digestif dans le cadre de l'infection par le VIH est à l'origine de la translocation bactérienne, le passage de microbes du tube digestif dans la circulation générale. Mais aussi parce que la présence d'un microbiome riche et varié permet de préserver une réponse immunitaire de bonne qualité. Et vous savez combien, outre les traitements antiviraux, la qualité de la réponse immunitaire est importante dans le contrôle de la réplication virale. Hélas, il est en revanche trop tôt pour pouvoir donner des conseils pratico-pratiques ! Les probiotiques vendus en pharmacie ne sont probablement pas adaptés aux réels besoins, et si l'on peut conseiller une nourriture variée, riche en fibres et pauvre en graisses, c'est avant tout pour des raisons d'équilibre alimentaire...

Il y a de plus en plus de publications scientifiques sur ce sujet, nous sommes passés de quelques articles dans les années 2000 à des milliers d'articles en 2014. Est-ce un effet de mode passager ?

Honnêtement, je ne le crois pas. L'engouement va peut-être se calmer un peu, mais vous savez, j'ai une approche très darwinienne des choses. Si après des millénaires de sélection naturelle nous avons ce microbiome si riche, si divers et si commun à tous, c'est forcément qu'il a un rôle majeur !

Propos recueillis par Fabien Sordet





L'homme microbiotique

Professeur d'immunologie, ancien ambassadeur de France chargé de la lutte contre le sida et les maladies infectieuses, Patrice Debré propose avec "*L'homme microbiotique*" un ouvrage à la fois érudit et accessible qui nous fait comprendre toute la complexité de la relation entre l'homme et les microbes. "L'homme abrite

dans son intestin des milliards de microbes qu'il nourrit de son alimentation. Ceux-ci en retour renforcent ses moyens de lutte contre les autres germes, ceux qui sont à l'origine des infections, en stimulant le système immunitaire, ou contribuent à la digestion", rappelle Patrice Debré. L'ouvrage est construit en huit chapitres qui traitent, tour à tour, des bienfaits et des risques de cette vie en commun. Explorant toutes les pistes (dont celle de l'immunologie, sa grande spécialité), l'auteur défend la thèse d'une relation gagnant/gagnant entre l'homme et les microbes. Les arguments sont convaincants d'autant qu'ils sont servis par un style d'une grande clarté.

"L'homme microbiotique", par Patrice Debré. Editions Odile Jacob. 24 euros.

Voir article sur Seronet.info



Le charme discret de l'intestin... tout sur un organe mal aimé

Incroyable succès de librairie en Europe, cet ouvrage écrit par une jeune doctorante, passionnée de gastroentérologie, réussit le tour de force de traiter, de façon amusante, décomplexée et sérieuse à la fois, de l'intestin et de l'ensemble du système digestif et des relations que notre corps

entretient avec les microbes. Directe dans le propos, Giulia Enders a le sens des formules et celui de l'équilibre entre le langage simple et l'information scientifique pour traiter, sans chichis, de l'art du bien chier, de la place majeure de l'appareil digestif dans notre fonctionnement biologique. La troisième partie du livre traite de la "planète microbienne" et des relations complexes qu'entretiennent notre système immunitaire et les bactéries. Avec clarté et talent, Giulia Enders explique ce qu'est la flore intestinale et son rôle dans l'organisme, passe en revue les bonnes et mauvaises bactéries et invite à changer de comportement alimentaire. Elle propose également, en fin d'ouvrage, un point sur prébiotiques et probiotiques. Belles illustrations, formules imagées, style enlevé, infos en pagaille... font de la lecture de cet ouvrage un moment d'érudition des plus agréables.

"Le charme discret de l'intestin... tout sur un organe mal aimé", par Giulia Enders. Illustrations Jill Enders.

Editions Actes Sud. 22 euros.

Voir article sur Seronet.info