

MÉDECINE DES MICROBIOTES

DE LA RECHERCHE AUX INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES

QUELLE RÉALITÉ POUR AUJOURD'HUI ET DEMAIN ?



Symposium 2019
PiLeJe LABORATOIRE

Pr Marc-André Selosse,
Mycologue et Botaniste, Professeur au Muséum
National d'Histoire Naturelle de Paris.



Pourquoi l'homme est bactérien ?

Une double révolution a émergé de la biologie en ce début de XXI^{ème} siècle : les microbes sont partout et ils tissent des relations vitales avec les grands organismes, plantes et animaux, à bénéfices mutuels. C'est le cas de l'homme, dont les cavités et les surfaces du corps sont richement peuplées de bactéries (et, dans une moindre mesure, de levures). La peau et le tube digestif sont les zones d'affluence de ce monde microbien, au total doté d'autant de cellules que l'est notre propre corps ! Cette présence bactérienne devient écrasante si l'on se souvient que les 10 à 1000 mitochondries de chacune de nos cellules descendent de symbiotes bactériens qui ont apporté la respiration à nos ancêtres. Mais cette présence n'est pas simplement numérique, elle est aussi fonctionnelle : il n'est aucune fonction majeure de notre organisme qui ne soit positivement affectée par la présence microbienne.

Notre microbiote nous aide à digérer et à détoxifier les aliments, tout en contribuant à des apports vitaminiques. Par ailleurs, il défend notre organisme (et par là, le gîte et le couvert que celui-ci lui offre), à la fois par des effets directs sur les indésirables (compétition, antibiose), mais aussi par des effets améliorant notre système immunitaire. Ce dernier point tient du développement : notre système immunitaire ne se développe bien qu'après avoir rencontré un microbiote diversifié ; des maladies émergentes liées à l'hygiène moderne, comme les maladies auto-immunes ou l'asthme, le démontrent. En matière de développement, celui du système nerveux et du comportement est aussi influencé – l'autisme en expansion provient en partie de microbiotes dysfonctionnels. Notre humeur même est retouchée par le

microbiote. Notre métabolisme est régulé par lui – car, *a contrario*, un microbiote modifié contribue à l'obésité ou aux diabètes.

Cette dépendance forte, et la nécessité d'une colonisation rapide, se lisent dans le lait maternel : le troisième composant du lait par abondance, derrière le lactose et les lipides, sont des oligosaccharides indigestes pour l'enfant, mais qui favorisent l'installation de bactéries favorables, comme les bifidobactéries, en les alimentant !

On sait moins comment nos gestes culturels ont convoqué, parfois involontairement, des microbes pour les mêmes fonctions, souvent à des époques où nous ignorons leur existence même. Notre évolution culturelle s'est surtout appuyée sur des microbes dans l'émergence de l'alimentation moderne lors de la néolithisation, partout où elle s'est produite : nous n'aurions pas pu commencer à stocker et à consommer laitages et premières plantes domestiquées sans fermentation. Nous l'avons oublié à cause de l'évolution ultérieure de l'homme et des plantes, mais autrefois ces fermentations détoxiquaient, aidaient à digérer et protégeaient nos aliments en leur apportant des vitamines. Nos microbes ont donc nourri nos sociétés.

Tout au long de son évolution, l'homme a été façonné par des microbes qu'il a façonnés en retour : les progrès de l'hygiène ont, en marge d'une élimination des maladies contagieuses, nié cette réalité. Il est, aujourd'hui, urgent de la redécouvrir dans notre hygiène et nos comportements culturels...



Pr Jérôme Boursier,
Docteur en médecine, hépato-gastroentérologue
au Centre Hospitalier Universitaire d'Angers.



Microbiote intestinal et nutrition dans les maladies chroniques du foie

Les maladies chroniques du foie sont fréquentes, tout particulièrement la NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) qui atteint désormais 25% de la population générale mondiale.

La NAFLD, considérée comme l'expression hépatique du syndrome métabolique lié à l'obésité et à l'insulinorésistance, peut évoluer jusqu'à la cirrhose et le cancer du foie. Des données s'accumulent en faveur d'une influence des nutriments sur la sévérité des lésions hépatiques de la NAFLD (inflammation, fibrose hépatique). Une alimentation riche en acides gras saturés, en cholestérol ou en fructose est délétère alors que les acides gras poly-insaturés, les anti-oxydants et le café auraient un rôle protecteur.

En parallèle, des études de transplantation fécale chez l'animal ont révélé une influence du microbiote intestinal sur la sévérité des lésions hépatiques de NAFLD.

Les nouvelles techniques de séquençage ont montré que les formes sévères de NAFLD chez l'homme sont associées à une dysbiose intestinale. Enfin, ces mêmes techniques ont permis de montrer que la composition du microbiote intestinal est fortement sous la dépendance du régime alimentaire.

L'ensemble de ces données fait supposer l'existence d'un « ménage à trois » dans la NAFLD associant nutrition, microbiote intestinal, et sévérité de l'atteinte hépatique.

Un exemple permettant d'illustrer ces interactions est celui du métabolisme de la choline. Le déficit en choline favorise la stéatose hépatique et a été associé à la sévérité de la NAFLD (inflammation, fibrose, cancer

hépatique). Le stock de choline dans l'organisme dépend d'une production endogène et des apports alimentaires.

La production endogène de choline est sous la dépendance des œstrogènes et peut être modulée par certains polymorphismes génétiques. Les apports alimentaires peuvent, quant à eux, être modulés par la capacité du microbiote intestinal à dégrader la choline. De telles interactions entre hôte, nutrition, et microbiote intestinal participent et pourraient expliquer la complexité de la NAFLD.

Plusieurs travaux ont évalué l'efficacité d'interventions alimentaires, des prébiotiques, et des probiotiques dans le traitement de la NAFLD avec des résultats discordants. Une meilleure compréhension des interactions entre génétique, microbiote intestinal et nutrition dans la NAFLD ouvrira très certainement de nouvelles possibilités thérapeutiques dans une maladie où aucun traitement pharmacologique n'est actuellement recommandé.



Pr Geneviève Hery Arnaud,
Docteur en Pharmacie et microbiologiste
au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest.



Le microbiote respiratoire, vers de nouvelles pistes diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques

Un dogme est tombé ! Pendant plus d'un siècle il nous a été enseigné qu'un poumon sain était un poumon stérile. En réalité, à l'instar d'autres organes, les poumons possèdent eux aussi leur propre microbiote. Cependant, les voies aériennes basses restent encore peu décrites au plan microbiologique. Le tractus respiratoire représente pourtant une surface d'environ 50 à 75 m², véritable fenêtre ouverte sur notre environnement. A l'interface entre le milieu extérieur et le « milieu intérieur » cher à Claude Bernard, le microbiote respiratoire est la résultante d'une équation complexe qui intègre des données exogènes et endogènes.

Devant l'augmentation du nombre de cas de personnes souffrant de pathologies respiratoires chroniques (plus de 300 millions de personnes atteintes d'après l'OMS), de plus en plus d'études prennent en compte le microbiote respiratoire afin d'apporter des clés physiopathologiques. Ces études ont permis de révéler un microbiote pulmonaire résident, complexe et dynamique qui pourrait jouer un rôle déterminant dans des maladies respiratoires chroniques telles que l'asthme, la BPCO ou encore la mucoviscidose. Un point commun à ces maladies pulmonaires est qu'elles se traduisent toutes par une modification profonde du microbiote respiratoire comparativement au microbiote pulmonaire sain.

Cette présentation sera l'occasion de faire la synthèse sur les données actuelles du microbiote respiratoire et d'exposer les

perspectives en médecine. Quels microorganismes composent ce microbiote et comment s'effectue sa maturation ? Quel(s) rôle(s) pour ces microorganismes pulmonaires ? Représentent-ils de nouvelles opportunités diagnostiques, pronostiques, voire thérapeutiques ? Le microbiote respiratoire, véritable capteur de la santé pulmonaire, commence à peine à livrer ses secrets.





Pr Chantal Henry,
Docteur en médecine, Professeur de psychiatrie,
Université de Paris-Est Créteil.

Notre deuxième cerveau ? Enjeux du microbiote en psychiatrie

Les troubles dépressifs constituent l'une des principales causes d'invalidité dans le monde et ont une prévalence en augmentation en raison de la croissance démographique et du vieillissement des populations.

Bien qu'il existe des traitements efficaces, un certain nombre de patients ne répondent pas aux antidépresseurs actuellement disponibles sur le marché.

Par conséquent, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques ou de facteurs pouvant améliorer l'efficacité des traitements actuels est un enjeu crucial de santé publique.

Lors de cette présentation nous verrons en quoi le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans le déterminisme des troubles dépressifs en favorisant notamment des processus inflammatoires chroniques. De plus, au sein de l'Institut Pasteur, nous avons conduit une étude chez la souris pour étudier le rôle du microbiote dans les phénomènes de résistance aux antidépresseurs.

Il s'avère que le transfert à des souris saines, d'un microbiote de souris préalablement soumis à un stress chronique, entraîne non seulement un phénotype dépressif mais également une efficacité moindre de la fluoxétine.

Cette résistance s'accompagne d'une diminution de la neurogénèse hippocampique et de perturbations importantes des processus métaboliques notamment concernant le tryptophane.

L'ensemble des données de la littérature convergent pour désigner le microbiote comme un acteur de la physiopathologie des troubles psychiatriques et il pourrait également jouer un rôle dans la résistance à certains traitements.





Mathias Chamillard,
PhD, Directeur de recherche au Centre d'Infection
et d'Immunité de Lille.

Cultiver la flore intestinale pour vaincre le cancer

La gestion des relations avec notre flore intestinale n'est pas une chose aussi triviale que cela puisse paraître. Alors que la révélation des propriétés protectrices du microbiote intestinal pourrait questionner la vision anthropologique de notre identité, de grandes avancées sur ces microorganismes ont suscité un intérêt général et tout particulièrement dans le traitement du cancer. Il est maintenant bien admis que les antibiotiques ne font pas bon ménage avec le microbiote et les immunothérapies.

Nous aborderons aujourd'hui l'importance de certaines bactéries qui viennent en renfort de ce traitement récompensé par le prix Nobel de Médecine en 2018.

Nous reviendrons également sur d'autres traitements de référence dans la prise en charge des cancers, comme la chimiothérapie, qui elle aussi, peut modifier le microbiote intestinal et augmenter la perméabilité intestinale.

Dans ce contexte, les scientifiques s'accordent sur le fait que la manipulation du microbiote peut potentiellement être exploitée comme une approche thérapeutique pour améliorer la réponse anti-tumorale. Ces résultats prometteurs nous permettent d'ores et déjà de mieux comprendre comment les processus de tolérance de notre système immunitaire vis-à-vis des cellules cancéreuses sont contrecarrés par ces bactéries.

En particulier, l'idée est d'envisager des stratégies personnalisées où l'apport de prébiotiques, de probiotiques et de post-biotiques serait particulièrement adapté aux besoins spécifiques de chaque patient.

Connu dans la médecine chinoise du IV^{ème} siècle sous le nom de « soupe jaune », il est également remis au « goût » du jour la greffe fécale pour redonner des forces aux malades du cancer.



Pr Gabriel Perlemuter,
Docteur en médecine et Chef du service
d'Hépatogastroentérologie et Nutrition
à l'Hôpital Antoine-Béclère de Clamart.



Microbiote intestinal et foie : aux portes des addictions et de la dépression

Parmi les personnes ayant une consommation excessive d'alcool, la majorité développera une surcharge en graisse hépatique (stéatose), mais seulement 10 à 35% développeront une inflammation (hépatite) et 8 à 20% évolueront vers la cirrhose. Ces données montrent que d'autres facteurs que la seule consommation d'alcool ou le surpoids interviennent dans la genèse des lésions hépatiques. Nos travaux sur l'implication du microbiote intestinal dans la susceptibilité individuelle à la toxicité de l'alcool ont mis en évidence la présence d'une dysbiose chez des patients alcooliques qui était associée à la sévérité des lésions hépatiques.

Afin de montrer le rôle causal de cette dysbiose dans la genèse de la maladie alcoolique du foie, des transferts de microbiote intestinal de patients alcooliques à des souris axéniques (sans germe) ont été réalisés par notre laboratoire. Nous avons choisi deux patients donneurs qui avaient une consommation d'alcool équivalente en quantité et en durée mais qui présentaient pour l'un, une hépatite alcoolique aiguë sévère et pour l'autre un foie uniquement stéatosique. Après consommation d'alcool, les souris ayant reçu le microbiote intestinal du patient atteint d'hépatite aiguë sévère ont développé des lésions hépatiques, mais pas les souris qui ont reçu le microbiote intestinal du patient alcoolique sans inflammation hépatique. Ce résultat prouve que la composition bactérienne du microbiote intestinal participe directement à l'induction des lésions hépatiques au cours de la maladie alcoolique du foie.

Parmi la vingtaine de métabolites fécaux discriminants entre les deux groupes, on trouve des acides biliaires. On note en particulier la présence de l'acide ursodésoxycholique (UDCA), qui présente des propriétés hépatoprotectrices, produit en plus grande quantité chez les souris humanisées protégées de la toxicité de l'alcool. L'analyse du microbiote intestinal et de la composition en acides biliaires a été approfondie sur la totalité de notre cohorte de patients. Elle a permis de montrer qu'au cours de l'évolution de la maladie du foie, la dysbiose évolue également et aboutit à la formation d'acides biliaires hydrophobes hépatotoxiques.

Parallèlement, nous avons poursuivi les études sur l'implication du microbiote intestinal dans la maladie alcoolique du foie dans nos modèles murins. Toutes les souris alcoolisées ne développent pas de lésions hépatiques, montrant qu'il existe également une susceptibilité individuelle chez la souris à développer une maladie alcoolique du foie, comme chez l'homme. L'analyse du microbiote intestinal associait des niveaux élevés de *Bacteroides* avec un effet protecteur.

L'addiction à l'alcool et le craving (envie irrépressible de consommer une substance) sont souvent accompagnés d'un syndrome dépressif ce qui rend le sevrage plus difficile. Il a été montré que 40% des patients alcooliques ont une augmentation de la perméabilité intestinale associée à une dysbiose et un niveau élevé d'anxiété, de dépression et de craving qui persiste malgré l'arrêt de la consommation d'alcool. Le rôle causal de cette dysbiose dans les phénomènes

addictifs, qu'il s'agisse de l'alcool ou d'autres addictions comme celle à la cocaïne a été montré. Dans ce contexte, il a été suggéré que certains probiotiques pourraient avoir des effets psychotropes.

De façon similaire à ce que nous avons montré dans la maladie alcoolique du foie, il a été montré qu'il était possible de transmettre de l'homme à la souris par un transfert de microbiote intestinal un comportement dépressif. De plus, nous avons montré que les patients ayant un épisode dépressif majeur ont une signature du microbiome circulant spécifique qui permettrait de prédire l'efficacité d'un traitement anti-dépresseur.

L'ensemble de ces données indiquent le rôle majeur de l'axe microbiote-tube digestif-système nerveux central (SNC) dans les maladies du foie et les maladies psychiatriques de type dépression ou addictions comme celle à l'alcool.

1. Perlemuter G. *Les pouvoirs cachés du foie*. Ed Flammarion/Version 2018 ; 2. Perlemuter G, Cassard AM. *Les bactéries, des amies qui vous veulent du bien. Le bonheur est dans l'intestin*. Ed Solar 2016.



Jacques Ravel,
PhD, Directeur de recherche en Génomique et
Professeur de Microbiologie et Immunologie
à l'Université du Maryland, Baltimore.



Santé de la Femme : le microbiote vaginal, acteur de la prévention

Des progrès importants ont été réalisés dans notre compréhension de la contribution des microbiotes à la santé et aux maladies. Il est aujourd'hui inconcevable de s'intéresser à notre propre physiologie sans prendre en considération nos partenaires microbiens.

Ces microbes, présents en de nombreux sites, possèdent des propriétés essentielles qui aident par exemple à réduire la susceptibilité aux infections ou à la maladie, à maintenir des fonctions immunitaires saines, ou à fournir des besoins nutritionnels clés. Le microbiote défectueux, ne pouvant plus assurer ces fonctions primordiales, est associé au développement de pathologies aiguës et chroniques.

Tirer parti de la compréhension fonctionnelle de l'hôte et du microbiote est essentiel pour développer de nouveaux diagnostics et des thérapies innovantes visant à moduler et restaurer le microbiote bénéfique et la santé associée.

Le microbiote vaginal est un exemple d'un écosystème finement réglé dont l'équilibre est essentiel dans la prévention de troubles gynécologiques et obstétriques. Il constitue la première ligne de défense contre les infections sexuellement transmissibles.

Avec les travaux menés ces dernières années, il est maintenant bien établi qu'il existe plusieurs types de microbiotes vaginaux, qui diffèrent par la composition et l'abondance des bactéries.

De plus, chez certaines femmes, ces communautés sont dynamiques et peuvent changer sur une courte période, alors que chez d'autres, la composition de l'écosystème est très stable.

L'impact de la composition et de la dynamique du microbiote vaginal sur la santé de la femme et la vulnérabilité aux maladies se précise à travers l'application des technologies génomiques modernes, des « règles » de fonctionnement écologique et de la modélisation *in vitro*.

Notre compréhension des interactions entre le microbiote vaginal, l'hôte et les maladies s'est accrue et permet maintenant la sélection rationnelle d'un consortium de bactéries, imitant le microbiote vaginal bénéfique et qui pourrait former la base de nouvelles stratégies de prise en charge personnalisée pour maximiser la première ligne de défense des femmes, et la santé des femmes en général.

Des recherches translationnelles et des essais cliniques bien menés sont incontournables pour valider ces approches. La modulation du microbiote vaginal présente un double intérêt : enrichir la pratique clinique à la fois en thérapeutique mais également en prévention, et rendre les femmes actrices de leur protection, notamment dans le domaine des infections vaginales.



Stéphanie Baulac,
PhD, Directrice de recherche en Neurogénétique
Institut du Cerveau et de la Moelle à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière de Paris.



Rôle du microbiome dans les maladies neurodéveloppementales

L'axe intestin-cerveau est constitué d'interactions bidirectionnelles entre le microbiome intestinal et le système nerveux central, chacun pouvant affecter les fonctions de l'autre. Le microbiome a le potentiel d'affecter la fonction neuronale directement ou indirectement par le biais de vitamines, de neurotransmetteurs et de métabolites neuromodulateurs microbiens. Le rôle du microbiome est désormais évoqué dans de nombreuses maladies neuropsychiatriques : l'autisme, la schizophrénie, l'anxiété et la dépression mais aussi dans les maladies neurologiques telles que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer, ou encore l'épilepsie.

Malgré ces nombreuses études épidémiologiques montrant un lien entre une dysbiose intestinale, l'apparition et la progression de certaines pathologies, il reste à comprendre les mécanismes pathologiques sous-jacents et en particulier comment le microbiome régule l'activité neurale. Des travaux récents dans le domaine de l'épilepsie, permettent d'identifier un lien cause-effet entre le microbiome et les crises d'épilepsie.

L'épilepsie est une maladie neurologique fréquente qui se caractérise par la répétition de crises imprévisibles et soudaines, qui prennent des formes très diverses. Près de 30 à 40 % des patients épileptiques sont pharmacorésistants. Certaines formes familiales d'épilepsie neurodéveloppementales sont causées par des mutations dans des gènes appartenant au complexe GATOR1 de la voie de signalisation mTORC1 sensible aux acides aminés. Ces épilepsies, qui sont souvent réfractaires aux médicaments

antiépileptiques, s'avèrent être sensibles au traitement par le régime cétogène. Récemment, il a été montré que le microbiote intestinal est modifié par le régime cétogène et joue un rôle central dans la protection contre les crises d'épilepsie chez des modèles murins, en modulant les niveaux de GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau. Ces résultats suggèrent un lien direct entre l'alimentation cétogène, le microbiome et les crises d'épilepsie, et ouvre des pistes thérapeutiques pour la prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes.

