

Le microbiote

Raphaëlle Grassigli, Diététicienne nutritionniste

Notre tube digestif abrite pas moins de 10¹² à 10¹⁴ micro-organismes, soit 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules qui constituent notre corps. Cet ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes constitue notre microbiote intestinal (ou flore intestinale). Son rôle est de mieux en mieux connu et les chercheurs tentent aujourd'hui de comprendre les liens entre les déséquilibres du microbiote et certaines pathologies.

Son rôle

Le microbiote intestinal assure son propre métabolisme en puisant dans nos aliments (notamment parmi les fibres alimentaires). Dans le même temps, ses micro-organismes **jouent un rôle direct dans la digestion** :

- ils assurent la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles
- ils facilitent l'assimilation des nutriments grâce à un ensemble d'enzymes dont l'organisme n'est pas pourvu
- ils assurent l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose, des polysaccharides...
- ils participent à la synthèse de certaines vitamines (vitamine K, B12, B8)
- ils régulent plusieurs voies métaboliques : absorption des acides gras, du calcium, du magnésium...

Maladies intestinales inflammatoires

Les maladies intestinales chroniques inflammatoires (MICI), comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, sont liées à une activation inappropriée du système immunitaire dans l'intestin. Derrière leur survenue se cachent des facteurs génétiques et environnementaux (alimentation, âge...). En parallèle, l'amélioration des symptômes de patients sous traitement antibiotique, ou encore la disparition

de lésions inflammatoires intestinales chez des personnes dont la paroi intestinale n'est plus au contact des fécès (dérivation fécale), ont aussi permis de suspecter le rôle du microbiote.

Un déséquilibre du microbiote en espèces bactériennes pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, tout comme la prédominance de certaines familles de bactéries (Entérobactéries, Fusobactéries), ou la raréfaction d'autres espèces (Clostridia, Faecalibacterium) ont été décrits chez des personnes atteintes de MICI. Pour l'heure, il n'est pas possible de savoir s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de ces maladies, ni de déterminer si la dysbiose à l'origine de la maladie est innée ou consécutive à un autre facteur environnemental (alimentation, médicament...). Une hypothèse séduisante est avancée : la dysbiose apparaîtrait sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, mais jouerait elle-même un rôle dans l'initiation, le maintien ou la sévérité de l'inflammation, engendrant un cercle vicieux.

Par ailleurs, parmi les dizaines de gènes de prédisposition aux MICI aujourd'hui identifiés, certains jouent un rôle déterminant vis-à-vis du microbiote. La mutation du gène NOD2 est la plus fréquemment retrouvée chez les malades atteints par la maladie de Crohn : ce gène code pour un récepteur de l'immunité innée chargé de détecter un composant de la paroi bactérienne. Muté, il ne peut plus jouer ce rôle et favoriser le maintien de la barrière intestinale. D'autres mutations ont été rapportées, comme celle du gène ATG16L1, impliqué dans l'autophagie des cellules immunitaires en présence des bactéries, ou comme celle de MUC2, qui joue un rôle dans la synthèse du mucus intestinal.

Le microbiote constitue une cible thérapeutique de choix dans ces maladies inflammatoires. Jusqu'à présent, les premiers es-

sais cliniques conduits avec des probiotiques ou des prébiotiques n'ont pas été concluants. Toutefois, de nouvelles études sont attendues, fondées sur une sélection plus rationnelle des micro-organismes ou composés à mettre en œuvre. Parallèlement, certaines équipes essaient de créer des probiotiques génétiquement modifiés qui permettraient d'implanter le micro-organisme d'intérêt tout en la dotant de propriétés supplémentaires, comme la sécrétion de médiateurs immunomodulateurs

Le microbiote joue-t-il un rôle sur l'obésité et le diabète ?

Le diabète et l'obésité ont une origine multifactorielle, à la fois génétique, nutritionnelle et environnementale. La part respective de chacun de ces facteurs est variable d'un individu à l'autre et les mécanismes moléculaires incriminant chacun d'entre eux restent à décrire précisément. Cependant, on sait que ces maladies métaboliques sont caractérisées par une inflammation chronique dans laquelle le microbiote est impliqué. Ainsi, une augmentation des graisses dans l'alimentation habituelle augmente la proportion des bactéries à Gram négatif. Par conséquent, elle augmente la présence de LPS inflammatoires au niveau local puis, après passage des LPS dans la circulation sanguine, dans le foie, les tissus adipeux, musculaires... L'inflammation à bas bruit qui s'installe dans ces tissus de façon chronique favorise l'insulino-résistance préalable au diabète et à l'obésité. Chez la souris axénique, l'implantation de microbiote provenant de souris obèses provoque d'ailleurs rapidement une prise de poids importante. D'autres mécanismes impliquant le microbiote sont aussi probablement impliqués : outre le LPS, l'augmentation de la perméabilité épithéliale pourrait laisser passer des bactéries entières. Leur implantation durable au niveau des tissus adipeux, musculaires et hépatiques favoriserait le maintien in situ de l'inflammation. Parallèlement, certains métabolites bactériens circulants auraient un rôle déterminant dans le mécanisme de régulation de la pression artérielle par le rein, ou dans le développement de la plaque d'athérome.

L'idée est aujourd'hui de développer des stratégies personnalisées, dans lesquels l'apport de prébiotiques, probiotiques ou symbiotiques est adapté aux spécificités individuelles du patient. A plus long terme, des traitements préventifs pourraient être développés afin de prévenir la survenue de ces maladies.