



Interview du Dr **Emmanuel Montassier**, maître de conférences et praticien hospitalier aux Urgences du CHU de Nantes et membre de l'équipe émergente MIHAR<sup>1</sup> (Microbiotas, Hosts, Antibiotics and bacterial Resistances).

### 1. Pouvez-vous nous expliquer ce qu'est le microbiote intestinal ?

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des micro-organismes qui colonisent le tube digestif, dont la grande majorité est représenté par des bactéries (environ 98%), mais on y retrouve aussi des virus, parasites et champignons. Ce microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions indispensables à la santé, en particulier, digestive, métabolique, immunitaire et de barrière. On estime qu'il y environ  $10^{12}$  à  $10^{14}$  bactéries dans le tube digestif, essentiellement au niveau du colon, soit approximativement autant que de cellules humaines, pour un poids total estimé à 2 kilogrammes ! En termes de définition, on parle de microbiote lorsqu'on s'intéresse uniquement aux micro-organismes qui le constitue, et de microbiome lorsque l'on évoque les gènes qui y sont associés. On estime ici qu'il y a 100 fois plus de gènes bactériens que de gènes humains. Ce qui est important de dire aussi c'est qu'environ 80% des bactéries du microbiote intestinal ne sont pas cultivables par les techniques usuelles de culture et ce sont les progrès considérables de la métagénomique (séquençage haut débit) qui ont permis de découvrir toute la richesse et la diversité du microbiote intestinal. Les études ont montré que le microbiote intestinal est principalement constitué des phyla Firmicutes et Bacteroidetes, qu'il varie considérablement d'un site anatomique à un autre (intestin, peau, bouche ...) et qu'il varie aussi considérablement entre les individus. De nombreux facteurs ont été retrouvés associés à une architecture spécifique du microbiote intestinal, en particulier la consistance des selles (score de Bristol), l'âge, le sexe, l'index de masse corporelle, les médicaments (antibiotiques, inhibiteurs de la pompe à protons, statines, laxatifs, antidépresseurs tricycliques) ou le régime alimentaire.

### 2. Quelles sont les pistes de recherche associées au microbiote ?

Dans un premier temps, de très nombreux travaux de recherche ont été menés depuis l'émergence des analyses métagénomiques, dans le but de chercher des associations entre un profil de microbiote intestinal et une pathologie donnée. Le terme de dysbiose est couramment employé, c'est-à-dire une altération qualitative et fonctionnelle de la flore intestinale. Cette dysbiose a été associée, par exemple, à des pathologies digestives (maladies inflammatoires du tube digestif, cancer colorectal) mais aussi extradiigestives du système nerveux central (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, sclérose en plaques), musculo-squelettiques (polyarthrite rhumatoïde, ostéoporose), cardio-métabolique (obésité, diabète de type 2), ou pulmonaire (mucoviscidose). Les travaux cherchent maintenant à faire le lien mécanistique entre ces altérations du microbiote intestinal et la pathologie d'intérêt, en

---

<sup>1</sup> <http://www.mihar.univ-nantes.fr>

se basant sur des modèles murins ou un tube digestif artificiel, afin d'évaluer la contribution réelle du microbiote intestinal au sur-risque pathologique.

Une autre piste de recherche concerne l'implication du microbiote dans la réponse au traitement ou dans la résistance au traitement, avec notamment des travaux en cancérologie.

Une autre orientation consiste à moduler le microbiote intestinal (par transplantation fécale, probiotiques, prébiotiques, phages) pour limiter le sur-risque pathologique auquel contribue le microbiote intestinal. En outre, les efforts de recherche se sont essentiellement concentrés sur les bactéries et il reste à explorer les implications des virus (virome) et des champignons (fungome).

Enfin, une autre piste de recherche consiste à formater des protocoles de recherche pour les analyses de microbiote. En effet, un effort d'harmonisation international est nécessaire car de nombreux protocoles de collection d'échantillons, d'extraction de l'ADN bactérien, de séquençage ou d'analyses bio-informatiques existent. Pour que les résultats des différentes études puissent être comparés, il est important de fournir des recommandations de bonne pratique au niveau international.

### **3. Quels protocoles de soins ont été déjà mis en place pour agir sur le déséquilibre du microbiote ?**

Ils sont rares à ce jour. Pour l'instant, il n'y a qu'une indication retenue de la transplantation fécale et elle concerne les récurrences de colites à *Clostridium difficile*. Cependant, de nombreux essais cliniques impliquant la transplantation fécale sont en cours dans de nombreuses pathologies. On peut citer par exemple les maladies inflammatoires du tube digestif ou le portage intestinal d'une bactérie multirésistante. Un essai clinique récent associant prébiotiques et probiotiques a aussi montré une efficacité pour prévenir les infections chez les enfants en Inde. On peut parier que dans les années à venir la modulation du microbiote intestinal sera au cœur de la prise en charge de nombreuses pathologies.