

UE : 20

ENSEIGNANT : HERY- ARNAUD

DATE : 29/10/2024

GROUPE : Antonin Emo, Erwan Giot-Le Dilosquer

REMARQUES : Pas de gros changement par rapport à l'année dernière



Conférence 1 : Microbiote

Table des matières

I) Du microbe au microbiome

- A) rappels historiques
- B) stéthoscope moléculaire
- C) Bond technologique, boom scientifique
- D) L'homme microbien, une humanité microbienne
- E) le microbiote propre à chaque organe
- F) une véritable usine chimique naturelle

II) Les fonctions assurées par le microbiote intestinal

- A) Tout se joue sur 3 ans
- B) La théorie des vieux amies
- C) Le microbiote, un atout santé... sauf quand il est malade
- D) D'un groupe de patients à l'individu : « test microbiote »
- E) Vieillesse prématurée du microbiote
- F) Microbiote et cerveau

III) Le microbiote thérapeutique

- A) Transplantation de microbiote fécal
- B) Les probiotiques, quoi en penser?

IV) Conclusion

V) QCM

I) Du microbe au microbiome

A) Rappels historiques

« animalicules » = Antoni Van Leeuwenhoek 1674

« microbe » = petite vie en grecque = Charles-Emmanuel Sédillot 1878

La notion de microbe est née avec l'invention du premier microscope: son inventeur : Antoni van Leeuwenhoek a réussi à polir une lentille et à grossir 300 fois , technique grâce à laquelle il a pu approcher le monde microbien. On lui doit les premiers dessins de microbes : une goutte de sa salive observée avec son microscope et il décrit cela comme "autant d'habitant que la planète entière dans une seule goutte".

En 1878 un chirurgien français a nommé les "microbes" = petite vie et on les doit à un français : Charles Emmanuelle Sedillot

=> Première observation de la diversité bactérienne

21 siècle: nouvelle invention = nanopore: c'est un séquenceur d'ADN : le séquençage haut débit a permis de passer du microbiote au microbiome (séquençage de million de brin, séquençage massif)

B) Stéthoscope moléculaire :

= séquençage de haut débit : une boîte américaine "Illumina" a développé une nouvelle technologie de séquençage rapide pour faire un génome humain (3 milliards de pb) pour mille dollars en 3 jours. La courbe du prix a chuté ce qui a permis de populariser le séquençage.

En 30 minutes on a le séquençage mais ce n'est pas encore utilisé en routine juste en recherche, notamment à cause du coût.

La comparaison de souches nous permet de dire si c'est la même souche ou pas, c'est nécessaire pour l'application des traitements.

C) Bond technologique, boom scientifique :

"La technologie nous permet de modifier les prospective scientifique » Karl Popper

Pour la microbiologie on s'est intéressés pendant très longtemps aux pathogènes qui sont une immense minorité : vision basée sur l'approche culturelle, avec le séquençage on approche/ vision plus globale.

Il y a eu un bond technologique : par exemple, en 2023, quand on tape « human microbiome » on trouve 120 articles scientifique en 2023 sur PubMed.

Cela a commencé en 2008 suite à plusieurs projets en France, Amérique et un sur le microbiote en pathologie (½ milliard de dollars) .

=> Intérêt économique majeur derrière cette science

Un dernier projet : récemment on peut entendre parler d'une campagne de communication sur la science communicative : le but étant de récolter les selles de 100 000 français pour étudier le microbiote fécal pour la cartographie des microbiotes intestinaux, qui serait ainsi disponible dans le monde entier : l'année dernière 3000 prélèvements ont été récupérés.

Le microbiote est au cœur de nombreux articles The Economist titre là dessus "microbes maketh man", la prof a elle aussi écrit un livre "ces microbes qui nous veulent du bien".

Au 19e et 20e siècle les microbes étaient vus comme un ennemi et il est important de changer cette vision, c'est un changement de paradigme les concernant.

Les microbes sont à cette époque synonyme d'ennemie du fait de nombreuses pandémies tel que la tuberculose, le choléra, la variole, la typhoïde ("péril fécale" longtemps présent en Bretagne), la diphtérie (nombreux décès causé par étouffement chez les enfants)...

D) L'homme microbien, une humanité microbienne :

Il y a 30 000 milliards de bactéries dans notre corps. Notre moitié microbienne : autant de cellules humaines que de cellules bactériennes.

Qui suis-je ? Nous sommes des entités eucaryotes mais aussi procaryotes. Il existe un lien très fort entre le microbiote et nous même: cerveau, immunité, génome.

Notre microbiote nous rend unique comme le génome: chacun a sa propre signature microbienne (ex : utilisation dans la police :on peut dater un crime).

Ainsi dans le futur les médecins devront considérer aussi bien le génome humain que celui microbiote dans la prise en charge des patients.

E) Le microbiote, propre à chaque organe:

On devrait plutôt dire "les microbiotes" au pluriel : en effet, le microbiote est propre à chaque organe. Il existe une multitude de microbiote : cutané, vaginal, pulmonaire, naso-pharyngé, urinaire, intestinal...

Spécialisation de niches = à un site anatomique donné on a un microbiote (complètement différent)

Qu'est ce que nous apporte le microbiote ?

Le microbiote intestinal en chiffre:

- Surface du microbiote = un terrain de volley
- Une bactérie : quelques micromètres (la majorité sont au niveau intestinal)
- Trente mille milliards de bactéries = 97% des bactéries du corps
- = 160 espèces bactériennes / individu
- < 1 kg
- génome bactérien : 10 millions de gènes (génome humain : 23 000 gènes)

Notre enjeu est de penser à la moitié microbienne qu'on ne connaît pas encore, puisqu'on s'est beaucoup plus intéressés aux eucaryotes par le passé.

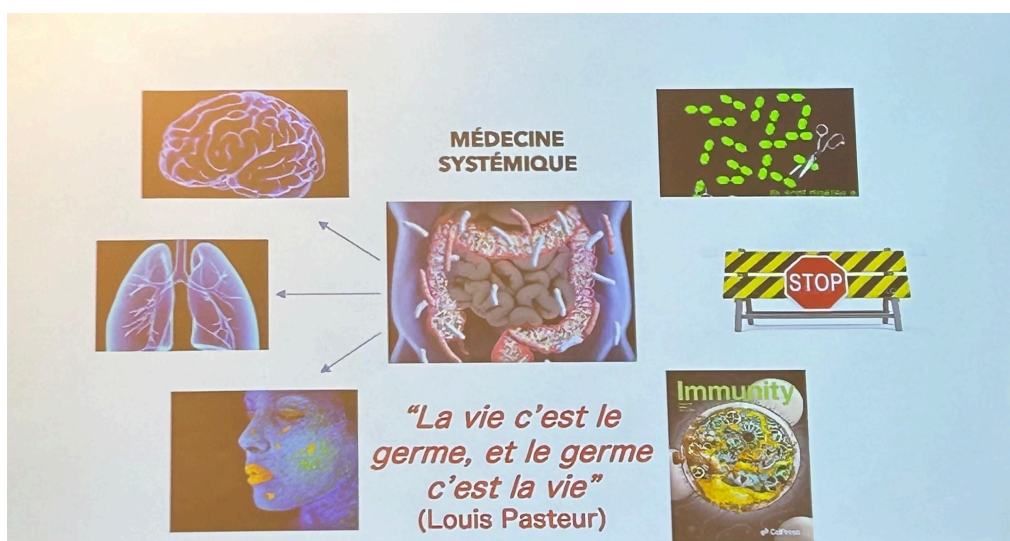
F) Une véritable usine chimique naturelle

10 millions de gènes= autant de métabolites donc quasiment autant de fonctions portées par le microbiote.

- Enzymes impliquées dans le métabolisme des sucres, des lipides, des médicaments
- Vitamines (K, B12)
- Neurotransmetteurs
- Antibiotiques naturels
- Anti-inflammatoires
- Molécules de l'inflammation
- Molécules immuno-modulatrices
- Molécules nociceptives....

Bactéries intestinales → fonctions essentielles à la santé

II) Les fonctions assurées par le microbiote intestinal



A) Tout se joue avant 3 ans

Maturation du microbiote :

essentiel les premières années

- Installation d'un capital bactérien = capital santé
- Accouchement
- Allaitement (maternel vs lait maternisé)
- Traitements (antibiotiques, autres)
- Mode de vie (campagne/ville)

B) La théorie des vieux amis

Hypothèse hygiénique : à vouloir trop se protéger des microbes on a perdu les bénéfices de ces microbes.

L'accouchement : étape microbienne essentielle

Des données épidémiologiques d'accouchements par césarienne montrent plus de risques d'asthme, plus de risque d'obésité, de faire des allergies, du diabète ... => l'intérêt de l'accouchement par voie basse est de **se coloniser avec le microbiote maternel**, avec des bactéries indispensables au développement du microbiote du nouveau né.

Par **césarienne** le premier contact est avec la peau, or on ne trouve pas autant de bactéries qu'au niveau du vagin. Des essais cliniques ont été menés chez des vrais jumeaux : un gynécologue donne une sucette d'un goût particulier qui a au préalable été mis dans le vagin maternel, pour lui fournir les "bonnes" (la prof n'aime pas ce mot) bactéries de sa maman, suite à un accouchement par césarienne : on donne un cocktail de bactéries vaginales et fécales. Nous ne sommes qu'au début des recherches, ce n'est pas encore dans les recommandations, et de nombreuses équipes y travaillent pour les enfants nés par césarienne

C) Le microbiote, un atout santé... sauf quand il est malade

« Toute maladie commence dans les intestin »

Toute maladie est liée à un moment ou un autre au microbiote intestinal.

Quand on est malade on a une dysbiose mais ce n'est pas forcément la cause.

Nombreuse maladie corrélées au microbiote:

- Maladie gastro- intestinales
- Maladie hépatiques
- métaboliques
- psychiatriques
- neurologiques
- respiratoires
- cardio-vasculaires

- auto-immunes

D) D'un groupe de patients à l'individu : « test microbiote »

Il existe déjà des laboratoires qui permettent de faire des tests microbiotes ce qui n'est pas recommandé : en effet, en absence de valeur de référence, les tests basés sur l'analyse du microbiote intestinal sont sans intérêt clinique car ils ne peuvent pas aider à porter un diagnostic ou guider des choix thérapeutiques.

“il est impossible à l'heure actuelle de définir précisément ce qu'est un microbiote sain”

Donc aujourd'hui aucune valeur médicale mais cela n'empêche pas de poursuivre la recherche : quand on cherche on fait des groupes mais lors du passage à l'individu, cela pose un problème.

E) Vieillesse prématurée du microbiote

On parle de nos jours, du nouveau mal des populations occidentales : Des comparaisons ont été réalisées du microbiote intestinale chez les italiens du nord : perte de bactéries bénéfiques dans la population occidentale, lié à la malbouffe le “régime maco” favorise l'émergence de bactéries pro-inflammatoires et défavorable à la diversité intestinale, avec un vieillissement prématuré du microbiote

Le régime méditerranéen fait de fibre permet de sélectionner des bactéries favorables à de nombreuses pathologies en particulier la polyarthrite rhumatoïde.

Le vieillissement entraîne une perte de la biodiversité mais on perd aussi des taxons indispensables à la bonne santé. Il y a beaucoup de recherches à faire sur la néonatalogie mais aussi sur la gérontologie concernant le microbiote

F) Microbiote et cerveau

Le nerf vague met directement en contact l'intestin et le cerveau.

La sérotonine est aussi produite au niveau intestinal : hormone de l'humeur permet de comprendre l'impact des maux de ventres sur notre humeur.

Un lien a été montré entre microbiote et dépression (264 millions de personnes dans le monde).

III) Le microbiote thérapeutique

A) Transplantation de microbiote fécal: nouvelle arme thérapeutique

Traitement proposé à Brest dès 2016 pour certaines pathologies, avec une équipe pluridisciplinaire : publication 2015 traitement C.difficile le traitement était la vancomycine avec un succès de moins de 40%, contre 90 pour la TMF.

Essai clinique de phase 3 validé de cette thérapie par voie orale, composée de bactéries

En oncologie on parle d'oncobiotique pour « booster de traitement anticancéreux ».

Les essais cliniques ont rapporté que ces greffes fécales ont de meilleurs résultats que les antibiotiques. Les greffes fécales ont ainsi obtenu le statut de médicament selon l'OMS.

B) Les probiotiques : quoi en penser ?

Pour un probiotique pour en parler sérieusement il faut l'approcher de la même façon qu'un antibiotique lambda.

“si ça ne vous fait pas de bien ça ne vous fera pas de mal” la prof a arrêté de dire ça après avoir vu une étude sur un patients avec un mélanome : $\frac{1}{3}$ prennent des probiotiques, moins bon taux de survie sur ceux qui en prenaient .

Il faut donner sa chance au probiotique mais faire les mêmes études qu'avec n'importe quelle autre médicament .

En inde essai randomisé contrôlé : enfant sous formule symbiotique VS placebo : après 1 semaine de traitement par voie oral :

-42% de moins de sepsie

-34 % de moins d'infections respi basses

publié dans NAture en 2016

III) Conclusion

En biologie médicale, un gros challenge est ce qu'on arrivera un jour à définir un microbiote normal, quelles sont les bornes ?

Nouvelle médecine: regarder le patient en totalité

C'est du génome modulable car on peut changer le microbiote.

V) QCM

1) Quelles affirmations sont vraies concernant l'histoire des microbes ?

- A) Antoni van Leeuwenhoek a été le premier à observer des microbes.
- B) Charles-Emmanuel Sédillot a inventé le mot "microbe".
- C) Les microbes étaient d'abord considérés comme bénéfiques.
- D) La découverte des microbes a eu lieu au 20e siècle.
- E) Le microscope a été inventé par Louis Pasteur.

Réponses : A, B

2) Quelles sont les réponses vraies concernant le microbiote ?

- A) Chaque individu a un microbiote unique.
- B) Le microbiote n'a aucune influence sur le système immunitaire.
- C) La diversité du microbiote est liée à l'alimentation.
- D) Le microbiote intestinal est plus important que le microbiote cutané.
- E) Le microbiote évolue tout au long de la vie.

Réponses : A, C, E

3) Quelles indications peuvent justifier une greffe fécale ?

- A) Infection récurrente à *Clostridium difficile*.
- B) Maladies inflammatoires de l'intestin.
- C) Troubles psychiatriques liés au microbiote.
- D) Dysbiose sévère sans infection.
- E) Obésité.

Réponses : A, B, C, D