



COMMENT LE MICROBIOTE INTESTINAL INFLUENCE NOTRE SANTÉ ET COMMENT NOUS POUVONS INFLUENCER LE MICROBIOTE

Markus Arnoldini^{1*}, Verena Lentsch¹, Daniela Latorre², Giorgia Greter¹, Emma Slack¹, Ambra Giorgetti¹, Alessandro Groppo³ et Lilian Kha³

¹Département des Sciences et Technologies de la Santé, Institut des aliments, de la nutrition et de la santé, ETH Zürich, Zürich, Suisse

²Département de Biologie, Institut de Microbiologie, ETH Zürich, Zürich, Suisse

³ETH Zürich, Zürich, Suisse

On sait que les microbes de l'intestin humain, également appelés microbiote intestinal, jouent un rôle dans la façon dont nous nous sentons et dans le fait que nous soyons en bonne santé ou malades. La manière dont le microbiote régule la santé est encore inconnue dans la plupart des cas, et les traitements médicaux visant à manipuler le microbiote pour améliorer la santé des gens commencent tout juste à être utilisés. Dans cet article, nous expliquons comment le microbiote intestinal est actuellement étudié, ce que nous comprenons déjà sur la façon dont il influence la santé, et les moyens, déjà utilisés ou en cours d'étude, pour l'influencer afin d'améliorer notre santé.

LE MICROBIOTE INTESTINAL

Ils sont en nous, ils sont sur nous, ils font partie de nous... ce sont les microbes ! Les microbes sont des organismes si petits que nous ne pouvons pas les voir à l'œil nu. À l'intérieur et à la surface de notre corps, nous avons à peu près autant de microbes que de cellules humaines. Les microbes ont colonisé les humains depuis des millions d'années et nous avons évolué ensemble. Au cours de cette longue association, nous sommes devenus dépendants les uns des autres : nous offrons aux microbes de la nourriture et un endroit où vivre, et en retour ils travaillent pour nous. Nous

MICROBE / MICRO-ORGANISME. Tout organisme invisible à l'œil nu. On trouve des microbes dans la plupart des endroits de la planète ; ils y remplissent des fonctions importantes pour l'environnement et pour notre santé, mais certains peuvent nous rendre malades.

MICROBIOTE INTESTINAL.

Communauté de tous les microbes qui vivent dans notre tube digestif, l'une des communautés microbiennes les plus denses de la planète.

commençons seulement à comprendre les nombreux effets des microbes sur nous, mais il existe des exemples surprenants : ils nous aident à digérer les aliments, à façonner notre système immunitaire, à nous protéger des infections, à réguler notre appétit et même à influencer notre humeur. La plupart des microbes de notre corps vivent dans l'intestin, qui est l'une des plus grandes interfaces entre notre organisme - l'hôte - et les microbes. Nous appelons l'ensemble des microbes vivant dans l'intestin le **microbiote intestinal**.

Les microbes de l'intestin ne sont pas tous les mêmes. À ce jour, les chercheurs ont identifié plus de 2 000 espèces différentes de microbes qui vivent dans ou sur les humains. Le nombre et l'abondance des espèces présentes dans le microbiote intestinal diffèrent d'une personne à l'autre, ce qui rend le microbiote de chaque personne unique.

D'où vient le microbiote intestinal ? Peu de microbes vivent dans ou sur les bébés avant leur naissance. C'est à la naissance que les bébés rencontrent pour la première fois des amis microbiens, et ils continuent de s'enrichir de nouveaux microbes en grandissant. Le microbiote des enfants est différent de celui des adultes, et le nombre d'espèces de microbes augmente régulièrement jusqu'à l'âge adulte (**Figure 1**). Même chez les adultes, la composition du microbiote peut encore changer et dépend entre autres de l'environnement dans lequel ils vivent et des aliments qu'ils consomment.

QU'EST-CE QU'UN MICROBIOTE INTESTINAL SAIN ?

Nous savons qu'il est important d'avoir un microbiote intestinal sain. Mais qu'est-ce qu'un microbiote sain ? Il est extrêmement difficile de répondre à cette question, même si de nombreux scientifiques y travaillent. Le nombre d'espèces différentes de microbes et leur abondance relative varient d'une personne à l'autre et même au sein d'une même personne au fil du temps. Chaque fois que quelque chose change dans l'intestin, le microbiote peut aussi changer et certaines espèces du microbiote peuvent alors passer d'habitants inoffensifs à de dangereux envahisseurs. Ainsi, à partir d'un petit changement dans l'intestin, des centaines d'autres choses changent également, ce qui rend extrêmement difficile pour les scientifiques de comprendre lequel de ces changements est réellement important.

Comment les scientifiques étudient-ils le fonctionnement d'un système aussi complexe ? L'un des moyens consiste à utiliser des souris élevées dans des conditions exceptionnellement propres, de sorte qu'elles n'ont pas de microbiote, mais qu'elles sont néanmoins en bonne santé. Les scientifiques donnent à ces souris une partie du microbiote intestinal isolé de personnes malades ou en bonne santé. Si seule la souris à laquelle on a donné le microbiote "malade" développe la maladie, nous savons que la maladie est due au microbiote, car c'est la seule différence entre les souris. Il est important de le savoir, mais dans la plupart des cas, nous ne comprenons toujours pas comment cela se produit.

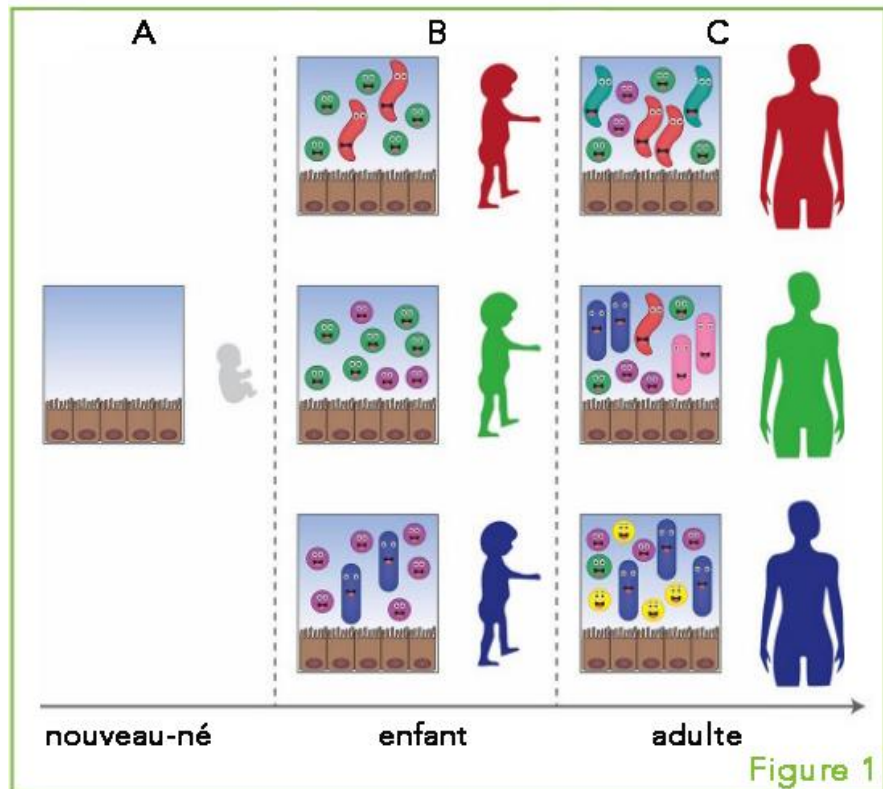


Figure 1. Le microbiote intestinal change avec l'âge. (A) Chez les nouveaux-nés, très peu de microbes sont présents dans l'intestin. En grandissant, l'enfant est colonisé par des microbes provenant d'autres personnes ou de l'environnement ; ces microbes forment en particulier le microbiote intestinal. (B, C) Le microbiote intestinal change et se diversifie avec le temps. Le mélange exact de microbes dans chaque personne est unique, et le microbiote de chacun est donc différent.

COMMENT LE MICROBIOTE INTESTINAL PEUT-IL NOUS MAINTENIR EN BONNE SANTÉ ?

Dans certains cas, nous avons des explications sur la façon dont le microbiote nous est bénéfique. C'est le cas lorsque la maladie est due à une réaction trop forte du système immunitaire de l'intestin. Celui-ci doit, grâce à des signaux d'activation, empêcher les microbes dangereux de se multiplier et provoquer des maladies ; mais il ne doit pas réagir de manière excessive sinon le microbiote normal sera lui aussi affecté ; pour cela, le système immunitaire de l'intestin produit également des signaux de désactivation. C'est donc un certain équilibre entre signaux d'activation et signaux de désactivation qui maintient une situation saine. Si l'équilibre est rompu et que trop de signaux activateurs sont produits, la maladie peut survenir. Les scientifiques ont découvert qu'un déchet libéré par le microbiote, appelé butyrate, fait produire au système immunitaire davantage de signaux de désactivation. Le microbiote contribue ainsi à maintenir l'équilibre et empêche le système immunitaire de réagir de manière excessive [1].

Nous avons également compris que le microbiote est important dans la prévention des infections intestinales. Si tu manges des aliments ou bois de l'eau contenant des microbes susceptibles de te rendre malade (la salmonelle est l'un de ces microbes dont tu as peut-être entendu parler), dans de nombreux cas, tu restes en bonne santé. C'est souvent grâce à ton microbiote intestinal. En plus de stimuler ton système immunitaire et augmenter ainsi ta résistance aux bactéries dangereuses, certaines espèces du microbiote combattent directement les envahisseurs en produisant des

ALIMENT ÉNERGÉTIQUE.

Aliments riches en glucides (sucres en particulier) et en matières grasses. Ils apportent au corps l'énergie nécessaire pour assurer toutes ses activités.

ANTIBIOTIQUE.

Substance naturelle ou non, qui est utilisée comme médicament pour inhiber ou tuer des bactéries pathogènes. De nombreux antibiotiques sont fabriqués par des bactéries pour éliminer d'autres bactéries.

PRÉBIOTIQUES. Aliments qui sont digérés seulement par certains microbes bénéfiques de notre intestin. Prendre des prébiotiques favorise la multiplication de ces microbes bénéfiques dans l'intestin.

substances qui peuvent leur nuire et en consommant tellement de la nourriture disponible qu'il ne reste rien pour les envahisseurs [2].

Le microbiote joue également un rôle dans la récupération d'énergie à partir de nos aliments. As-tu déjà entendu le terme "fibres alimentaires" ? Les fibres alimentaires sont des **aliments énergétiques** abondants dans les fruits et les légumes. Mais cette énergie ne peut pas être utilisée par notre corps car nous ne pouvons pas digérer ces fibres. Le microbiote intestinal lui, peut digérer les fibres alimentaires et les transformer en substances énergétiques que nous pouvons utiliser. Ainsi, ton microbiote produit 10 % de l'énergie totale que tu utilises chaque jour [3]. Il s'agit d'un facteur important pour la survie en cas de manque de nourriture. Mais attention, s'il y a trop de nourriture, ce processus peut contribuer au surpoids.

COMMENT MANIPULER LE MICROBIOTE INTESTINAL ?

Un microbiote intestinal sain est important pour certaines des principales fonctions de notre organisme. Mais même si notre microbiote est sain, des événements tels que l'invasion par des bactéries pathogènes ou l'utilisation d'**antibiotiques** peuvent le modifier radicalement. Dans certains cas, ces modifications du microbiote intestinal peuvent provoquer des maladies.

Au cours des dernières décennies, on a découvert des moyens de nous aider à conserver un microbiote sain ou de manipuler la composition du microbiote. Il existe également des interventions qui aident à favoriser des microbes bénéfiques particuliers et à inhiber ceux qui sont connus pour être dangereux. Voici trois façons d'aider à avoir un microbiote sain (**Figure 2**).

Les prébiotiques

Chaque espèce de microbe a ses préférences alimentaires. Une façon de soutenir les microbes bénéfiques est de les aider à se développer en leur fournissant les aliments qu'ils préfèrent, comme certaines fibres alimentaires [4]. Ces substances alimentaires préférées des microbes bénéfiques sont appelées **prébiotiques**. On pourrait comparer cela à une course automobile, où les différentes voitures ont besoin de carburants différents. Prendre des prébiotiques revient à donner du carburant uniquement aux voitures qu'on veut faire gagner (les bactéries bénéfiques), sans en donner aux autres.

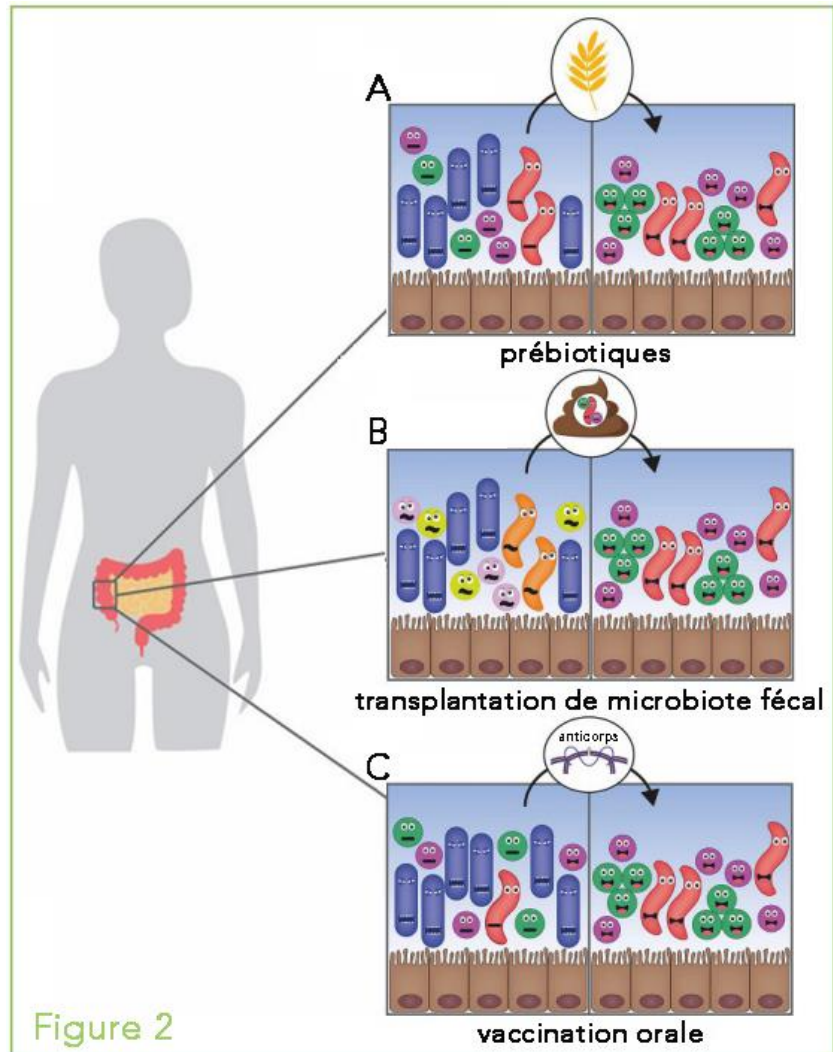


Figure 2

Figure 2. Manipuler le microbiote intestinal pour améliorer la santé. **(A)** Les prébiotiques sont des composants de l'alimentation qui nourrissent spécifiquement les microbes souhaités. Ces microbes bénéfiques se multiplient alors dans l'intestin, prenant la place des indésirables, qui pourraient ainsi être plus facilement éliminés. **(B)** La transplantation de microbiote fécal provenant d'une personne saine dans l'intestin d'une personne malade. Ces greffes peuvent être efficaces pour traiter les infections par une bactérie dangereuse appelée *C. difficile*. **(C)** La vaccination contre un type de microbe indésirable entraîne le système immunitaire à produire des anticorps qui aident l'organisme à éliminer ce microbe

La transplantation fécale

Une autre façon de modifier le microbiote consiste à transférer le microbiote intestinal d'une personne saine (le donneur) à une personne malade (le receveur). C'est ce qu'on appelle une **transplantation microbienne fécale**. On peut comparer cette opération au remplacement d'une équipe de football qui ne joue pas bien ensemble par une autre équipe. La transplantation microbienne fécale consiste à prélever le microbiote intestinal du donneur dans ses selles et à le transférer dans l'intestin du receveur, soit en avalant un comprimé, soit par un tube introduit dans le nez ou le rectum. Cela ne te semble pas très attrayant ? Une réaction très compréhensible ! Cependant, pour une maladie, les transplantations microbiennes fécales semblent fonctionner extrêmement bien et même être parfois la seule solution : c'est le cas d'infections à *Clostridioides difficile*, un microbe qui peut se développer si le microbiote intestinal est perturbé, et provoquer une maladie très grave.

TRANSPLANTATION MICROBIENNE FÉCALE.

Transfert du microbiote intestinal des selles d'une personne saine à une personne dont le microbiote intestinal est perturbé. Cette technique est utilisée pour traiter les infections récurrentes à *C. difficile*.

Le *C. difficile* peut être tué par des antibiotiques, mais sa résistance aux antibiotiques est fréquente, et alors la maladie revient lorsque le patient arrête de prendre les antibiotiques ou, pire, les antibiotiques ne font rien. Les transplantations microbiennes fécales permettent de guérir 80 à 90 % des personnes souffrant de cette maladie et sont généralement considérées comme sans risque. Cependant, la transplantation microbienne fécale peut dans certains cas avoir des effets inattendus sur le microbiote intestinal du receveur.

Modifier le microbiote avec précision

Les recherches actuelles se concentrent sur des modifications plus ciblées du microbiote, afin d'éviter une partie de l'imprévisibilité des transplantations microbiennes fécales. L'une des possibilités est la **vaccination orale** contre certains microbes indésirables. Comme la plupart des autres vaccins, la vaccination orale demande au système immunitaire de produire des protéines appelées anticorps qui se fixent sur les microbes ciblés. Ces anticorps collent ces microbes ensemble pour former de gros amas, qui sont plus faciles à évacuer de l'intestin [5]. Pour faciliter ce processus, on peut utiliser une autre astuce : un microbe très similaire à celui ciblé par le vaccin, mais non dangereux, peut être administré avec le vaccin. Ce microbe est appelé un **compétiteur de niche**. Le concurrent de niche rend la vie encore plus difficile au microbe problématique, car il lui fait concurrence pour la nourriture et l'espace vital. Imagine cela comme un jeu de chaises musicales : le système immunitaire tient les microbes ciblés à distance et ceux qui peuvent occuper la même niche mais ne sont pas ciblés par le vaccin peuvent prendre leur place. Cette stratégie donne des résultats prometteurs, et des recherches sont en cours pour pouvoir l'utiliser en traitement courant.

MESSAGE À RETENIR

Nous commençons seulement à comprendre comment le microbiote intestinal influence notre santé, mais nous savons déjà qu'il a un rôle important et qu'il existe des moyens de l'influencer. La compréhension du rôle du microbiote intestinal est un domaine de recherche très actif. Alors que certains groupes dans le monde s'efforcent de définir ce qui fait qu'un microbiote est "sain" ou "malade", d'autres développent des techniques permettant d'apporter des modifications précises du microbiote. Ces recherches permettront de mieux comprendre les relations complexes entre les êtres humains et les microbes et de trouver de meilleurs moyens d'améliorer la santé et la qualité de vie de nombreuses personnes.

RÉFÉRENCES

1. Furusawa, Y., Yuuki, O., Fukuda, S., Endo, T. A., Nakato, G., Takahashi, D., et al. 2013. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504:446–50. doi: 10.1038/nature12721
2. Stecher, B., and Hardt, W. D. 2011. Mechanisms controlling pathogen colonization of the gut. *Curr. Opin. Microbiol.* 14:82–91. doi: 10.1016/j.mib.2010.10.003

VACCINATION ORALE. Elle consiste à entraîner le système immunitaire à réagir contre un microbe dangereux en avalant le microbe tué, ou des parties de ce microbe.

COMPÉTITEURS DE NICHE. Organismes qui ont besoin des mêmes ressources (vivent dans la même niche écologique) et sont en concurrence directe pour les obtenir.

3. McNeil, N. I., Cummings, J. H., and James, W. P. 1978. Short chain fatty acid absorption by the human large intestine. *Gut* 19:819–22. doi: 10.1136/gut.19.9.819
4. Shepherd, E. S., DeLoache, W. C., Pruss, K. M., Whitaker, W. R., and Sonnenburg, J. L. 2018. An exclusive metabolic niche enables strain engraftment in the gut microbiota. *Nature* 557:434–8. doi: 10.1038/s41586-018-0092-4
5. Moor, K., Diard, M., Sellin, M. E., Felmy, B., Wotzka, S. Y., Toska, A., et al. 2017. High-avidity IgA protects the intestine by enchainning growing bacteria. *Nature* 544:498–502. doi: 10.1038/nature22058

VERSION FRANÇAISE

Cet article d'accès libre est une traduction avec modifications d'un article publié par *Frontiers for Young Minds* (doi: 10.3389/frym.2021.576428 ; Arnoldini M, Lentsch V, Latorre D, Greter G, Slack E, Giorgetti A, Groppo A and Kha L (2021) How the Gut Microbiota Influences Our Health and How We Can Influence It. *Front. Young Minds* 9:576428).

TRADUCTION : Catherine Braun-Breton, Association Jeunes Francophones et la Science

ÉDITION : Ula Hibner, Association Jeunes Francophones et la Science

MENTOR SCIENTIFIQUE : Charlotte André, IRIM, Montpellier

JEUNE EXAMINATRICE :

ZÉLIE, 14 ANS

Je m'appelle Zélie, j'ai 14 ans et j'aime les sciences, particulièrement la biologie, voilà pourquoi j'ai choisi de faire mon stage de 3ème au CNRS. Je pratique l'athlétisme depuis presque 4 ans

ARTICLE ORIGINAL (VERSION ANGLAISE)

SOU MIS le 26 juin 2020 ; **ACCEPTÉ** le 05 février 2021

PUBLIÉ EN LIGNE le 10 mars 2021.

ÉDITEUR : Suzanne Phelan, California Polytechnic State University, CA, États-Unis

CITATION : Arnoldini M, Lentsch V, Latorre D, Greter G, Slack E, Giorgetti A, Groppo A and Kha L (2021) How the Gut Microbiota Influences Our Health and How We Can Influence It. *Front. Young Minds* 9:576428. doi: 10.3389/frym.2021.576428

DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT.

Les auteurs déclarent que les travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

DROITS DE REPRODUCTION

Copyright © 2021 Arnoldini, Lentsch, Latorre, Greter, Slack, Giorgetti, Groppo et Kha.

Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY). Son utilisation, distribution ou reproduction sont autorisées, à condition que les auteurs d'origine et les

détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée conformément aux pratiques académiques courantes. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à ces conditions est interdite.

JEUNES EXAMINATEURS

AISLING, 9 ANS

Bonjour, je suis Aisling ! J'adore écrire des histoires, j'aime l'école et j'aimerais qu'elle dure plus longtemps. Mes légumes préférés sont les brocolis et le chou chinois, et mes plats préférés sont le ddekbokki (gâteau de riz épicé) et le rāmen !

MRIDULA, 15 ANS

Bonjour, je m'appelle Mridula. Les sciences et l'anglais ont toujours été parmi mes matières préférées à l'école. C'est pourquoi j'ai été très intéressée lorsque j'ai découvert la communauté Frontiers for Young Minds. J'ai hâte de pouvoir fournir des commentaires utiles aux auteurs et d'apprendre en même temps ce qui se passe dans le monde de la science.

AUTEURS

MARKUS ARNOLDINI

De nos jours, tout le monde sait que nous avons de minuscules micro-organismes dans et sur notre corps. Ils sont importants pour notre santé, mais ils peuvent aussi parfois nous rendre malades. J'étudie comment notre corps et nos comportements sélectionnent les micro-organismes qui vivent en nous et comment ils interagissent entre eux. Les "bons microbes" sont-ils toujours bons, ou peuvent-ils parfois se retourner contre nous et provoquer des maladies ? Je mène ces recherches à l'ETH de Zürich, en Suisse. En plus de faire des expériences et d'analyser les données, une partie importante du travail d'un scientifique consiste à s'assurer que ses résultats soient connus des gens, afin que les faits scientifiques puissent servir de base à des décisions éclairées. *markus.arnoldini@hest.ethz.ch

VERENA LENTSCH

Comment pouvons-nous fabriquer des vaccins oraux efficaces ? De quoi d'autre avons-nous besoin pour modifier le microbiote intestinal de manière ciblée ? Pouvons-nous utiliser cette approche pour réduire les bactéries résistantes aux antibiotiques ? Ce sont les questions qui m'occupent pour mon doctorat à l'ETH de Zürich en Suisse. En plus de la recherche en laboratoire, j'essaie de partager mes résultats non seulement avec mes collègues scientifiques mais aussi avec le public. Si nous le faisons efficacement, nous pouvons aider tout le monde à distinguer les vraies connaissances scientifiques des fausses informations.

DANIELA LATORRE

Comment le système immunitaire fonctionne-t-il dans le contexte des infections ? Quelle population de cellules immunitaires est impliquée ? Comment pouvons-nous améliorer les réponses immunitaires pour prévenir ou mieux traiter les infections ? J'ai étudié ces aspects chez des individus sains et des patients affectés par des immunodéficiences ou des auto-immunités. Je travaille à l'ETH de Zürich en Suisse. Je pense que la diffusion des connaissances scientifiques auprès des jeunes et de la communauté non

scientifique fait partie de notre mission de scientifiques, afin d'aider tout le monde à comprendre la science et d'éviter la diffusion de "fake news".

GIORGIA GRETER

Savais-tu que tu as un petit écosystème à l'intérieur de tes intestins ? Tous ses membres interagissent au sein d'un vaste réseau, ce qui signifie que la modification d'un élément à l'intérieur de ton organisme modifie tout ce qui l'entoure. J'essaie de comprendre comment et avec quelles conséquences les bactéries de l'intestin sont interconnectées. J'effectue mes recherches dans un laboratoire de l'ETH de Zürich en Suisse. L'une des parties les plus importantes de mon travail consiste à communiquer mes recherches au reste du monde, afin de contribuer aux connaissances générales du public.

EMMA SLACK

T'es-tu déjà demandé comment ton système immunitaire fonctionne dans tes intestins ? Comment nous empêchons les mauvais microbes d'entrer et les bons microbes de sortir ? Comment notre alimentation influe sur notre santé ? Peut-on fabriquer des vaccins efficaces que nous pouvons avaler ? Peut-on améliorer la santé des gens et des animaux d'élevage en modifiant leurs bactéries intestinales ? Ces questions nous occupent beaucoup, moi et mon groupe de recherche. Nous travaillons à l'ETH de Zürich en Suisse. J'aime aussi enseigner et communiquer sur la science afin que tout le monde, et pas seulement les scientifiques, puisse se tenir au courant des progrès étonnants qui sont réalisés.

AMBRA GIORGETTI

Je suis doctorant au laboratoire de nutrition humaine de l'ETH de Zürich. J'étudie les moyens d'améliorer la sécurité des compléments alimentaires, en particulier ceux qui contiennent du fer. Les compléments en fer déclenchent la croissance de certaines mauvaises bactéries dans notre microbiote, ce qui peut entraîner le développement de certaines maladies, comme la diarrhée. Dans mes projets, nous essayons de soutenir les bons micro-organismes du microbiote en ajoutant l'aliment qu'ils aiment le plus - les fibres alimentaires - aux formulations de fer.

ALESSANDRO GROPPA

Je suis étudiant en master à Zürich, en Suisse, spécialisé dans la nutrition et la santé au département des sciences et technologies de la santé de l'ETH de Zürich. Depuis que je suis fasciné par le tractus gastro-intestinal et sa relation avec la santé et le microbiote, j'ai approfondi ce domaine en suivant le cours "Food, Microbiota, and Immunity: Debating the Evidence" et j'ai maintenant très envie de partager mes résultats et ma passion avec d'autres.

LILIAN KHA

Je suis curieux et passionné de nourriture, étudiant en master en sciences alimentaires à l'ETH de Zürich. J'ai étudié l'importance du microbiote intestinal et son implication pour notre santé et notre environnement. Ce sujet m'a tellement fasciné, que je veux partager mes découvertes avec d'autres.