

**Miami, 5-6 Mars 2016**  
**Fiche d'information n° 1**

## **La composition du microbiote intestinal, biomarqueur d'un nouveau type ?**

Sans les biomarqueurs, la médecine ne serait pas devenue ce qu'elle est aujourd'hui. Ces indicateurs biologiques mesurables permettent d'étudier l'état de santé des patients, de prédire le risque d'une maladie, de la diagnostiquer et d'en suivre l'évolution. Les découvertes déterminantes faites au cours des dix dernières années dans le domaine d'étude très dynamique du microbiote intestinal amènent 1) d'une part, à considérer ce microbiote comme un organe à part entière, assurant des fonctions aussi essentielles que la digestion de fibres (que l'Homme ne peut digérer) et la mise à disposition de l'hôte d'acides gras à chaîne courte (AGCC), de vitamines et de sels minéraux, 2) d'autre part, à envisager le potentiel en tant que biomarqueurs des communautés microbiennes de l'appareil intestinal humain. Parce que la composition du microbiote intestinal de chaque individu est étroitement liée à son alimentation autant qu'à son état de santé nutritionnelle et digestive, elle constitue un bon indicateur en relation avec diverses maladies et peut indiquer si tel ou tel mode d'alimentation est plus susceptible de causer un surpoids, signaler une inflammation intestinale ou encore aider à prédire le risque de cancer du côlon. Selon les découvertes récentes, la composition des communautés microbiennes intestinales pourrait être bien plus qu'un simple indicateur : elle pourrait aussi être impliquée dans l'apparition de maladies, mais également contribuer au traitement de celles-ci. La fiche d'information qui suit donne trois exemples de recherches avancées dans le domaine des biomarqueurs microbiens intestinaux, qui ont été présentés lors du 5ème sommet mondial « Microbiote intestinal et la santé ».

### **Profilage intestinal : de nouveaux biomarqueurs pour les maladies métaboliques.**

Pour diagnostiquer ou prédire les maladies métaboliques comme l'obésité, la résistance à l'insuline ou le diabète de type 2, on utilise habituellement des biomarqueurs tels que l'indice de masse corporelle ou la glycémie. La composition du microbiote vient aujourd'hui s'ajouter à ces paramètres « classiques », sur la base d'une accumulation d'indices montrant qu'elle



*Max Nieuwdorp,  
The Netherlands*

Miami, 5-6 Mars 2016

## Fiche d'information n° 1

est significativement altérée en cas de maladie métabolique. Toutefois, comme le souligne le **Pr. Max Nieuwdorp** (Université d'Amsterdam), tous les changements de composition de la flore microbienne chez les patients atteints de maladies métaboliques ne constituent pas des biomarqueurs de ces affections. En effet, le microbiote intestinal peut être modifié non seulement par les antibiotiques mais aussi par d'autres médicaments : « Nous avons récemment démontré que les diabétiques de type 2 traités avec de la metformine présentaient une population augmentée d'*Enterobacteriaceae* et une diminution des *Clostridium* et *Eubacterium* par rapport à

ceux qui ne prenaient pas ce médicament. Dans ce cas, le véritable profil microbien dans le diabète de type 2 peut être masqué par la metformine ou d'autres médicaments. »

«Des études récentes suggèrent que les interventions sur le microbiote pourraient avoir un rôle à jouer, au moins en partie, dans le traitement futur du diabète de type 2.»

Max Nieuwdorp,  
The Netherlands

Il n'en reste pas moins qu'après exclusion de ces facteurs de biais, il existe des liens directs et étroits entre l'apparition des maladies métaboliques et la composition de la flore microbienne intestinale. Le Pr. Nieuwdorp a présenté à son public des études menées par lui-même et par d'autres chercheurs, qui dressent un tableau de plus en plus détaillé des phénomènes en jeu. On a ainsi constaté qu'un enrichissement de la flore intestinale en

*Lactobacillus gasseri* et *Streptococcus mutans* était un bon prédicteur de l'apparition d'une résistance à l'insuline, précurseur potentiel du diabète de type 2 au même titre que l'obésité. Autre observation importante, le fait que la quantité de bactéries produisant des butyrates (un type d'AGCC), comme *Roseburia* et *Faecalibacterium prausnitzii*, est réduite dans cette maladie.

Les examens du microbiote peuvent donc aider à identifier à un stade peu avancé les sujets susceptibles de développer des maladies métaboliques. Mieux encore : en distinguant divers types de composition microbienne et en les corrélant aux biomarqueurs cliniques classiques, il devient possible d'identifier des schémas diagnostiques et de choisir, à partir de là, l'approche prophylactique ou thérapeutique la mieux adaptée à un patient donné. La personnalisation du traitement serait très intéressante car elle permettrait de resserrer le large éventail des mesures possibles pour améliorer la santé : tandis que des interventions sur le mode de vie, par exemple

**Miami, 5-6 Mars 2016**

## **Fiche d'information n° 1**

la pratique du sport, pourraient convenir à certains patients, d'autres auraient peut-être plutôt besoin d'un régime spécifique, de prébiotiques, de probiotiques, de médicaments ou, dans les cas les plus sévères, d'une chirurgie bariatrique.

Des études récentes ont démontré que le microbiote intestinal n'est pas seulement un indicateur de maladies mais qu'il pourrait aussi avoir un effet modulateur. On a démontré que les échantillons de microbiote fécal prélevés sur des donneurs sains et transplantés dans l'intestin de patients atteints d'un syndrome métabolique amélioraient la sensibilité à l'insuline de ceux-ci. « Cela suggère que les interventions sur le microbiote pourraient avoir leur place, au moins dans certains cas, dans le traitement futur du diabète de type 2 », annonce le Pr. Nieuwdorp. « Toutefois, les transplantations fécales comportent certains risques tels que la transmission de bactéries pathogènes ; il est donc nécessaire de mettre au point des stratégies plus sûres et plus séduisantes. » Une approche prometteuse réside dans le tri des souches bactériennes à la recherche de celles qui auraient un potentiel thérapeutique en tant que nouveaux probiotiques, venant ainsi élargir le spectre des bactéries bénéfiques déjà connues. La vaccination pourrait être une autre option future. Selon le Pr. Nieuwdorp, une souche d'*Enterobacter sp.* satisfaisant les critères nécessaires et convenant à cet usage a récemment été isolée chez un sujet obèse : « Avec ce type d'approche, nous pourrions développer des vaccins pour le traitement des maladies métaboliques. »

### **Réduire le risque de cancer du côlon : comment un changement de régime modifie le métabolisme microbien de l'intestin**

La composition du microbiote intestinal dépend fortement de l'alimentation quotidienne ; elle pourrait donc servir de biomarqueur des habitudes nutritionnelles et relever les risques de maladies qui en résultent. Le **Pr. Stephen J. O'Keefe** (Université de Pittsburgh, États-Unis) et son équipe ont mené une passionnante étude sur les liens entre alimentation et risque de cancer du côlon, qui montre à quelle vitesse les changements de régime peuvent modifier le microbiote intestinal. Mais surtout, leurs travaux ont révélé l'importance cruciale des bactéries intestinales non seulement comme indicateurs du risque de maladie, mais aussi comme médiateurs du lien entre ces risques et l'alimentation, les incluant ainsi dans la chaîne de causalité de la pathogenèse.



Kishore Vipperla, USA

Miami, 5-6 Mars 2016

## Fiche d'information n° 1

Les résultats de cette étude ont été présentés par le **Dr. Kishore Vippera**, membre de l'équipe du Pr. O'Keefe.

On sait que le cancer du côlon est lié au mode de vie occidental et en particulier à une alimentation riche en viande et en graisses mais pauvre en fibres, ce qui le rend beaucoup plus fréquent dans les pays occidentaux qu'en Afrique ou en Extrême Orient. Afin d'étudier le rôle possible de l'alimentation et des bactéries intestinales, les chercheurs ont mené une étude sur un groupe de 20 Afro-américains d'âge moyen, représentant la population la plus exposée au risque de cancer du côlon aux États-Unis, et un autre de 20 participants recrutés dans les zones rurales d'Afrique du Sud, où ce cancer est très rare. Les deux groupes ont échangé leur mode d'alimentation pendant deux semaines, dans des conditions très contrôlées et sous surveillance étroite : les Américains ont suivi un régime « africain traditionnel », riche en fibres et pauvre en viande et en graisses, les Africains un régime occidental avec beaucoup de viande et de graisses et peu de fibres. Les volontaires ont été examinés par coloscopie et leur microbiote intestinal a

été analysé avant et après le changement de régime. Initialement, alors que les groupes consommaient leur alimentation habituelle, la moitié des Américains présentaient des polypes intestinaux, qui ont été enlevés par la suite car ils auraient pu se transformer en tumeurs. Aucun des Africains n'avait de polypes.

Des biopsies de muqueuse prélevées en différents endroits du côlon ont fait apparaître une suppression significative de l'inflammation et une diminution de la prolifération des cellules de la muqueuse chez les sujets

américains après leur passage au régime « africain traditionnel », pauvre en graisses et riche en fibres, tandis que les participants africains suivaient le chemin inverse : après deux semaines de régime occidental, ils présentaient une inflammation et une prolifération des cellules épithéliales de leur muqueuse intestinale, autrement dit une augmentation spectaculaire de deux importants biomarqueurs du risque de cancer du côlon. Ces changements étaient associés à des remaniements significatifs des populations microbiennes intestinales, moins cependant au niveau de la composition même du microbiote que des interactions entre les différentes espèces :

« Le microbiote intestinal peut servir de biomarqueur des habitudes alimentaires autant que des risques de maladies. »

Stephen J. O'Keefe,  
USA

## Miami, 5-6 Mars 2016 Fiche d'information n° 1

d'après les résultats de l'étude, l'une des principales causes d'évolution du risque de cancer était la manière dont les bactéries adaptaient leur métabolisme à une nouvelle alimentation. La collaboration entre les bactéries productrices de butyrates et les espèces capables de faire fermenter les sucres complexes semble s'être intensifiée en présence d'une alimentation pauvre en graisses et riche en fibres et réduite avec l'autre régime. Les effets de ces associations différentes sont lourds de conséquences : dans le groupe américain, les chercheurs ont observé que le régime africain entraînait, entre autres, une augmentation de la production de butyrate, . Comme les autres AGCC, le butyrate a des effets protecteurs contre le cancer puisqu'il renforce la barrière intestinale, soutient le système immunitaire et réduit les populations pathogènes en acidifiant le milieu intestinal. D'autre part, les acides biliaires secondaires, un produit du métabolisme bactérien qui contribue à l'apparition des cancers, étaient réduits. Ici encore, le passage au régime occidental a entraîné l'évolution inverse chez les sujets africains.

Des études antérieures ont montré qu'il faut une génération pour que les immigrés ayant adopté le mode de vie occidental arrivent au même niveau de risque de cancer du côlon que la population de leur pays d'accueil. « Nos résultats suggèrent qu'il ne faut que deux semaines de régime occidental pour modifier les biomarqueurs du cancer du côlon dans la muqueuse intestinale et le microbiote et que le métabolisme des bactéries intestinales est un très important médiateur de ces changements », explique le Dr. Kishore Vippera. « La bonne nouvelle, c'est qu'il n'est probablement jamais trop tard pour réduire le risque de cancer du côlon en modifiant notre alimentation quotidienne. Nos résultats suggèrent que si l'on augmentait d'environ 50 g par jour les apports de fibres du régime occidental et si l'on réduisait les matières grasses de moitié, on diminuerait d'un facteur 10 le risque de cancer du côlon. En outre, les bactéries digestives s'avèrent aujourd'hui une cible prometteuse pour les mesures de prévention et de traitement du cancer du côlon. »

### **Déséquilibre dangereux : à la poursuite des bactéries qui induisent les tumeurs**

Les déséquilibres du microbiote intestinal sont incriminés dans des pathologies aussi importantes que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), telles que la maladie de Crohn, et le cancer colorectal.



Christian Jobin, USA

## Miami, 5-6 Mars 2016 Fiche d'information n° 1

Les MICI sont étroitement associées au risque de cancer, qui est plus élevé de 60 % chez les sujets qui en sont atteints que dans la population en bonne santé. De nombreuses études ont fait apparaître une perte globale de diversité du microbiote intestinal chez ces patients et des changements dans les proportions de certaines espèces bactériennes. Le rôle des bactéries, et notamment des *Enterobacteriaceae* (comme *E. coli*), dans l'apparition des colites et du cancer colorectal a été au centre de l'intervention du **Pr. Christian Jobin** de l'Université de Floride (Gainesville).

*Escherichia coli* est un habitant fréquent de l'intestin humain en bonne santé : c'est l'une des espèces bactériennes dites commensales, qui se nourrissent des mêmes nutriments que leurs hôtes mais en utilisant des composants différents. À première vue, *E. coli* n'a rien d'un « grand méchant » classique, et pourtant certaines souches sont particulièrement nuisibles car elles peuvent adhérer aux cellules épithéliales qui tapissent la muqueuse et envahir celles-ci. Or, comme l'a souligné le Pr. Jobin, ces souches dites adhérentes-invasives (AIEC pour « adherent-invasive *E. coli* ») se rencontrent chez les patients atteints de MICI et de cancer colorectal. Non

«On trouve chez les patients atteints de MICI et de cancer colorectal certaines souches capables d'adhérer aux cellules épithéliales qui tapissent la muqueuse et de les envahir.»

**Christian Jobin,**  
USA

seulement elles provoquent une inflammation mais elles utilisent ensuite les produits de l'inflammation comme source d'énergie, créant ainsi un milieu microbien nocif tout en s'en nourrissant, tandis que les bactéries concurrentes ne peuvent pas en faire autant. Plus préoccupant encore, les AIEC produisent une génotoxine appelée colibactine, qui endommage l'ADN et joue un rôle clé dans le développement de tumeurs. Le potentiel cancérigène de cette protéine a été confirmé dans des modèles précliniques. La colonisation de l'intestin par les AIEC est favorisée par le modèle occidental d'alimentation (riche en graisses et en sucres) et il est probable que les habitudes alimentaires jouent un rôle important dans le développement de la maladie. Des

expériences en laboratoire ont démontré que des souches d'*E. coli* génétiquement modifiées pour perdre leur capacité de produire de la colibactine ne favorisaient plus le cancer colorectal mais pouvaient encore déclencher une inflammation. Cela signifierait que l'inflammation et la



## Miami, 5-6 Mars 2016 Fiche d'information n° 1

cancérogénèse doivent être considérées comme deux processus séparés au niveau microbiologique. « L'étude des relations entre hôte et microbiote dans les MICI et le cancer colorectal a un énorme intérêt clinique car elle nous permettra un jour de concevoir de nouvelles stratégies pour prédire, déceler et traiter ces maladies », conclut le Pr. Jobin.

### Contact presse :

impressum health & science communication

Courriel : [gutmicrobiota@impressum.de](mailto:gutmicrobiota@impressum.de)

Tél. : +49 40 – 31 78 64 10