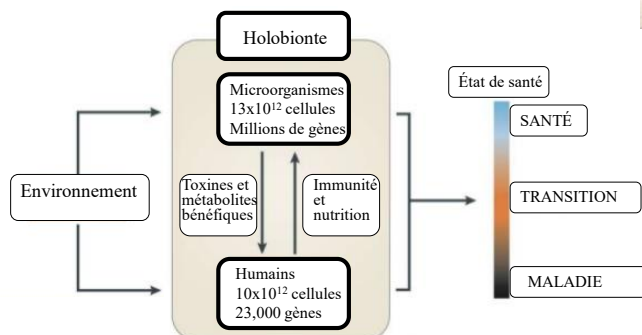


Rôles du microbiote intestinal dans la santé et la maladie

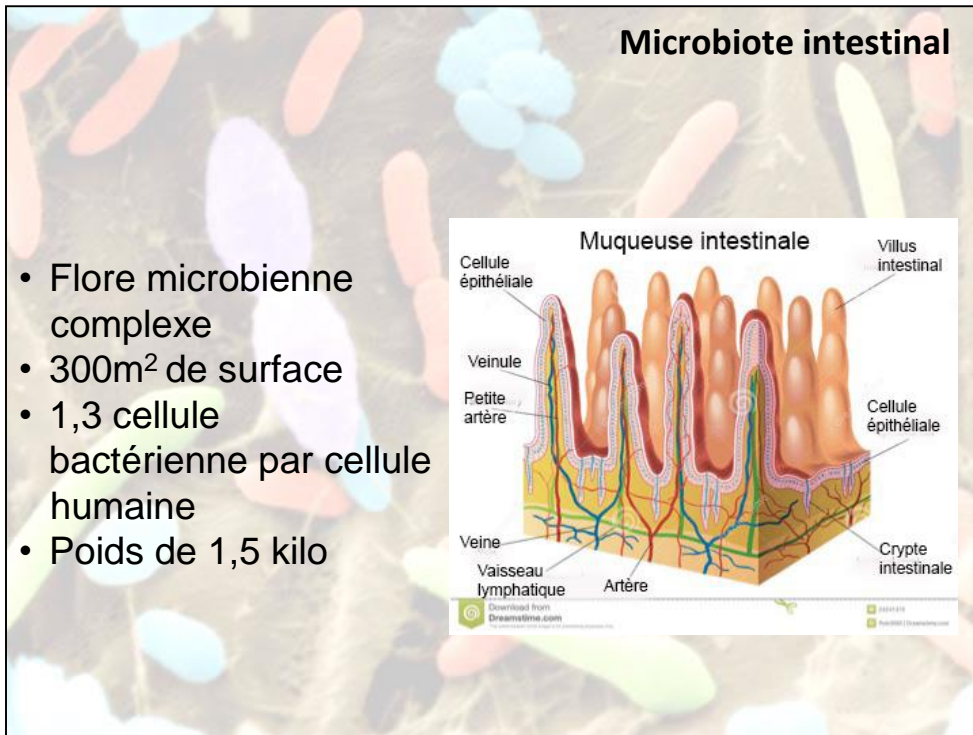


Source: Zhao 2012

VOLUME 1

1

Dans ce dernier module, nous allons vous démontrer les avancées spectaculaires des dix dernières années dans la compréhension des interactions entre notre microbiote intestinal et nous-mêmes. Vous allez constater que le contenu de cette présentation power point ainsi que le volume du document d'accompagnement sont plus imposants que celui des autres modules. C'est tout simplement que ce domaine a généré des tonnes de données expérimentales depuis 2004 et, bien qu'on ne verra que la pointe de l'iceberg des connaissances dans ce domaine, on a pensé que ce sujet, très près de vous pouvait vous intéresser suffisamment pour justifier un petit surplus de travail. Des découvertes étonnantes nous en ont beaucoup appris sur les rôles joués par notre microbiote et, si la tendance se maintient, nous ne sommes pas au bout de nos surprises



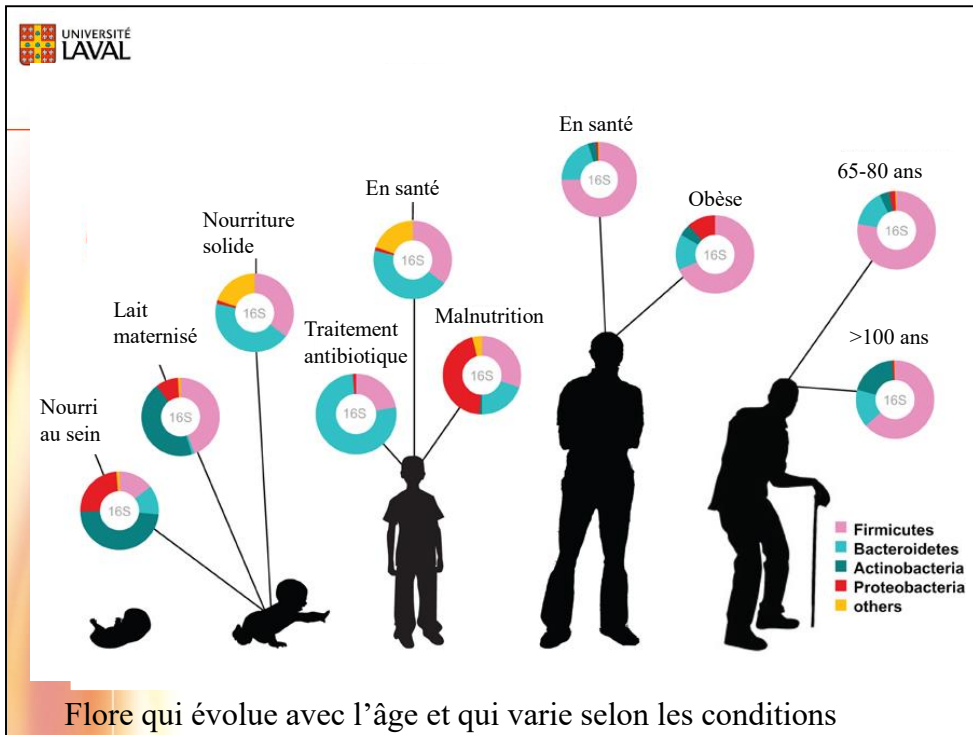
Le microbiote intestinal est composé de centaines de milliers de milliards de microorganismes regroupés dans des milliers d'espèces différentes. Ça fait beaucoup de monde mais il faut dire que la majorité des ces microorganismes ont des dimensions de l'ordre du millionième de mètre et que, grâce au multiple repliements de la muqueuse intestinale, on retrouve, dans un intestin humain adulte moyen, une surface de plus de 300 m² ce qui, pour vous donner une idée, correspond quand même à la surface de 3 terrains de badminton mis côte à côte. Jusqu'à tout récemment circulait une information selon laquelle notre corps abritait 10x plus de cellules microbiennes qu'il ne comprenait de cellules humaines ce qui avait fait dire au gastro entérologue australien Thomas Borody qu'on était à 10% humain et à 90% de la merde. Ce ratio provenait d'estimations faites dans les années 1970 qui n'avaient jamais véritablement subi le test de l'expérimentation. En 2016, des chercheurs canadiens en collaboration avec des scientifiques israéliens ont ramené ce ratio à la valeur de 1,3 cellule bactérienne par cellule humaine. Malgré cette baisse du rapport, toute cette masse de microorganismes n'est pas négligeable puisqu'on estime son poids à 1,5 kilo ce qui correspond au poids du cerveau ou du foie.

Image tirée de <http://www.easy-immune-health.com/villous-atrophy.html>

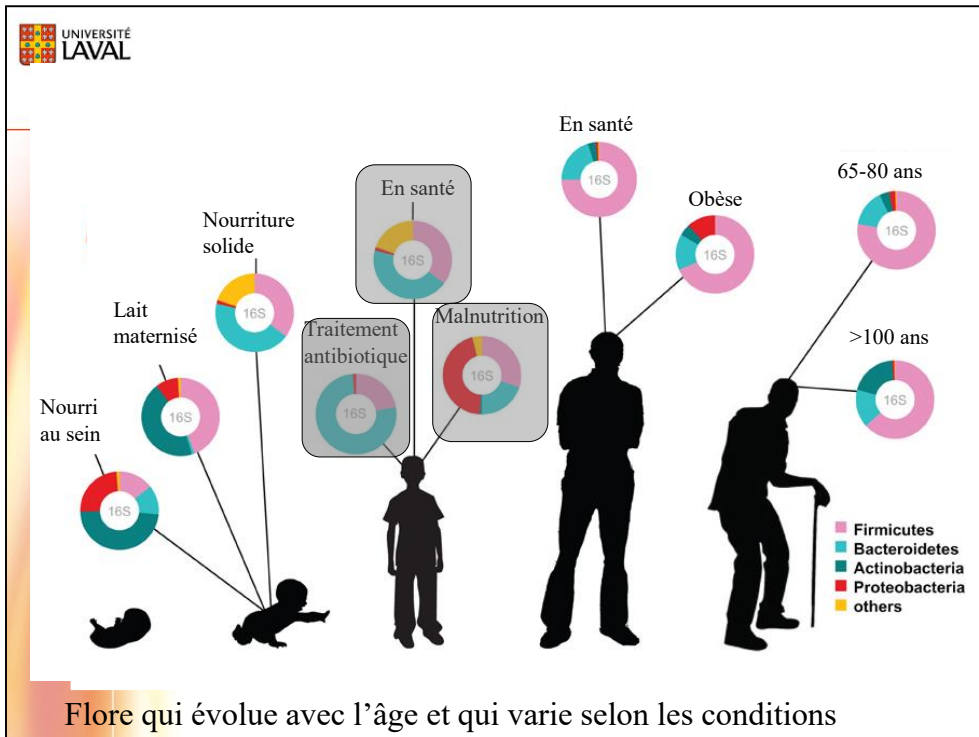
Microbiote intestinal

- Présence de bactéries, d'archées et d'eucaryotes
- 90% des bactéries de l'intestin chez l'humain appartiennent à deux phyla; Bacteroidetes et Firmicutes
- Firmicutes dominants: plus de 200 espèces
- Bacteroidetes: plus de 20 espèces
- On retrouve aussi des Actinobactéries, des Protéobactéries et des Verrumicrobia
- Au total 7000 espèces (300-400 par individu)
- 30-40 espèces majoritaires
- 99% de la flore anaérobie

De quoi ou plutôt de qui est composé ce microbiote? On y retrouve des microorganismes unicellulaires appartenant aux trois grands domaines de l'arbre de la vie, soient les bactéries, les archées et les eucaryotes. Ce microbiote est cependant largement dominé par les microorganismes du domaine bactérie. Parmi la trentaine de phyla rencontrés dans le domaine bacteria, deux représentent 90% des bactéries retrouvées dans le microbiote intestinal: Bacteroidetes et Firmicutes. Les bactéries du phylum Firmicutes sont les plus nombreuses chez un adulte en santé: on retrouve plus de 200 espèces associées à ce phylum dans l'intestin. Beaucoup moins diversifiées sont les espèces bactériennes du domaine Bacteroidetes présentes dans l'intestin puisqu'on n'y retrouve qu'une vingtaine d'espèces associées à ce phylum. Il a été estimé à plus de 7000 le nombre d'espèces différentes potentiellement retrouvées dans le microbiote intestinal humain bien que la majorité des bactéries présentes soient retrouvées dans une quarantaine d'espèces. Chaque individu pourrait en héberger jusqu'à trois ou quatre cents espèces différentes. Finalement, il est à noter que 99% de ces microorganismes sont anaérobie c'est-à-dire qu'ils sont capables de bien se développer sans oxygène qui est même toxique pour un grand nombre d'entre eux.



Les études récentes du microbiote humain ont démontré que sa composition varie avec l'âge et certains facteurs extrinsèque tels l'alimentation ou la prise d'antibiotiques. Sur cette figure, on peut voir la transition entre la flore d'un bébé, celle d'un bambin puis d'un adulte et finalement d'un adulte vieillissant.



Il existe des différences majeures entre les flores en fonction de facteurs environnementaux. Par exemple, la malnutrition et les traitements aux antibiotiques affectent significativement la flore des enfants et en change le contenu dramatiquement tel qu'on peut le constater sur cette figure.

Microbiome intestinal

- ADN microbien de l'intestin:
 - 10 millions de gènes (98% bactériens)
 - 500X plus de gènes que le génome humain (23,000 gènes)
 - 1,5 millions de gènes/individu
 - 75X plus de gènes bactériens qu'humains
- Nouvelle théorie qui postule que l'holobionte (hôte et sa flore intestinale) et son hologénome (génomés de l'hôte et ceux de la flore intestinale) agissent de concert, et fonctionnent comme une seule entité biologique

Quand on s'intéresse maintenant au microbiome, c'est à dire à tous les gènes d'origine microbienne retrouvés dans l'intestin, plusieurs faits intéressants sont à noter: dans toutes les études du microbiome humain on a détecté plus de 10 millions de gènes, d'origine bactérienne pour la grande majorité, ce qui représente 500X plus de gènes que ceux compris dans le génome humain qui en compte, lui, seulement 23,000. Individuellement, chaque humain héberge plus de 1,5 millions de gènes bactériens dans son tube intestinal, un rapport gènes bactériens/gène humain de 50X. C'est de ce genre de constatation qu'est issue l'hypothèse de l'holobionte qui veut que nos cellules et nos gènes agissent de concert avec les cellules microbiennes et leurs gènes et qu'on devrait maintenant considérer notre flore microbienne comme faisant partie de notre être.

Microbiote intestinal: conclusion

Cette flore performe des activités métaboliques diverses ressemblant aux activités des organes du corps: on dit de la flore intestinale qu'elle est un organe oublié possédant plusieurs fonctions métaboliques, immunologiques et endocriniennes capables d'influencer la santé physique et mentale de son hôte

Le microbiote intestinal est donc maintenant considéré comme un organe à part entière dans le corps humain capable de jouer plusieurs fonctions essentielles au maintien de notre santé et aussi capable d'induire ou de participer au développement de la maladie, qu'elle soit, physique ou psychologique.

- Deux approches pour étudier les bactéries de la flore intestinale:
 - La culture qui consiste à faire croître *in vitro* les microorganismes de l'intestin.
 - Les méthodes moléculaires (voir Module 4)
- La plupart des résultats obtenus jusqu'ici l'ont été dans des modèles animaux, particulièrement chez la souris chez laquelle on peut, à l'aide de différents croisements ou manipulations génétiques, créer des souris souffrant de maladies humaines
-

Il est important de comprendre que la grande majorité des récentes découvertes dans le domaine du microbiote humain provient de l'utilisation de méthodes moléculaires. Nous ne connaissons pas encore la façon de faire croître sur des plats de Pétri tous les microorganismes qui composent le microbiote et ce sont les méthodes basées sur l'analyse de l'ADN de ces microorganismes qui nous ont éclairé sur son rôle au cours des dernières années. Il faut aussi bien comprendre que la majorité de ces résultats ont été obtenus en utilisant des modèles animaux avec lesquelles on peut développer des protocoles expérimentaux impossibles à réaliser chez une cohorte humaine pour des raisons techniques et/ou éthiques.

Métagénomique

- Extraction de tout l'ADN d'un environnement (possibilité de cibler les organismes par taille)
- Séquençage haut-débit de l'ADN total
- Analyse
- Potentiel génétique d'un environnement

Un petit rappel des terminologies utilisées. Quant on parle de métagénomique, on parle du séquençage de tout l'ADN présent dans un environnement donné. On aura donc, en bout de ligne, une assez bonne idée des gènes présents dans cet environnement mais en ne sachant pas toujours à qui appartiennent ces gènes.

Métatranscriptomique

- Extraction de tout l'ARN d'un environnement (possibilité de cibler les organismes par taille)
- Transformation de l'ARN en ADNc
- Séquençage haut-débit de l'ADN total
- Analyse
- Portrait des gènes exprimés au moment de la prise de l'échantillon: qui fait quoi à un moment donné

Puisque tous les gènes d'un microorganisme ne sont pas utilisés en même temps, la métatranscriptomique est, quant à elle, l'analyse des gènes exprimés dans un environnement donné et à un moment précis. Vous vous rappelez que, dans une cellule, l'ADN est d'abord transcrit en ARN messager et que ce dernier est par la suite traduit en protéines. Dans la méthode de transcriptomique, on va justement chercher ces ARN dans un environnement donné et, puisqu'ils sont très instables, on les transforme en ADN à l'aide d'une enzyme capable de faire cette transformation appelée Transcriptase inverse. On aura donc, en bout de ligne, une assez bonne idée des gènes exprimés dans cet environnement mais, encore une fois, sans trop savoir à qui appartiennent ces gènes

Biodiversité

- Extraction de tout l'ADN d'un environnement (possibilité de cibler les organismes par taille)
- Amplification de l'ADN16S par PCR
- Obtention de millions d'amplicons
- Séquençage haut-débit de l'ADN 16S
- Comparaison des séquences avec base de données: qui est là...

Puisque la majorité des habitants du tractus gastro-intestinal sont des bactéries, on utilisera la présence universelle des gènes codant pour l'ARN 16S dans les bactéries pour savoir quelles sont les espèces présentes dans l'intestin. Vous vous rappelez que le gène de l'ARN 16S possède des séquences similaires en amont et en aval du gène qui permettent son amplification par PCR à l'aide d'amorces dites universelles et des portions de séquences différentes à l'intérieur du gène qui nous permettent d'associer chaque séquence à une espèce bactérienne particulière. À l'aide de cette méthode, on obtiendra donc, en bout de ligne, l'identité de chacune des bactéries présentes et une idée de son importance quantitative dans l'intestin.

- Les souris axéniques ou « germ-free » sont des souris « stériles » nées par césarienne dans des conditions d'aseptie totale et élevées en isolement.



La photographie de cette diapositive illustre les conditions dans lesquelles sont élevées les souris axéniques. Elles sont élevées dans des enceintes spéciales stériles et tout ce qui entre dans ces enceintes, que ce soit la nourriture ou la litière est aussi stérile. Ces souris n'ont donc jamais rencontré une seule bactérie de leur vie et on peut les utiliser pour vérifier l'absence de ces bactéries sur la physiologie et le comportement des souris ou, de façon diamétralement opposée, les sortir de leur enceinte et leur fournir une flore microbienne choisie et voir les modifications que cette transition apporte à leur physiologie et à leur comportement.

Image: <https://thewalklab.com/projects/cryptic-clades-in-a-natural-aquatic-environment/>

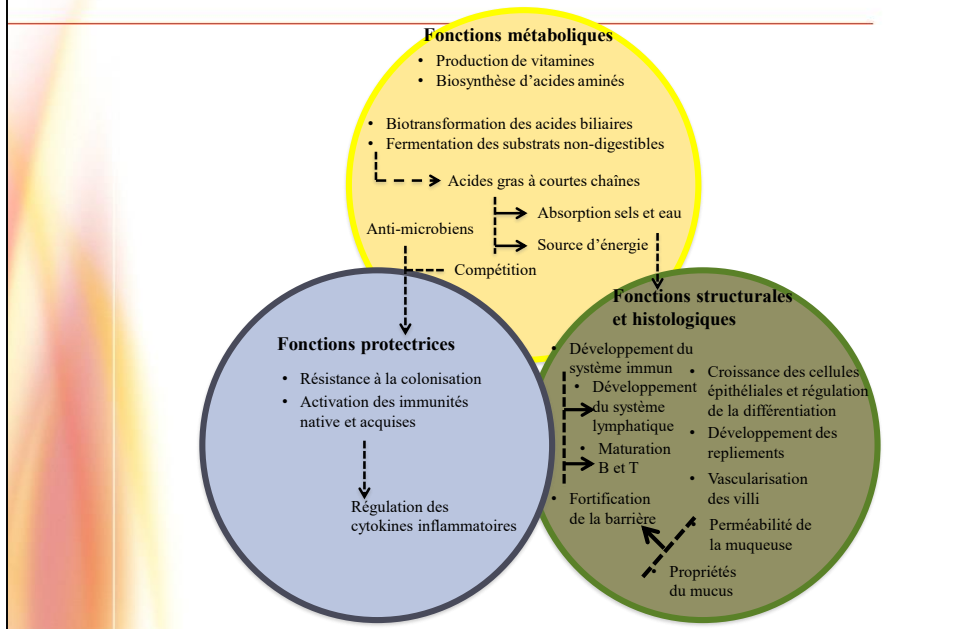
- Les souris gnotobiotiques sont, à la base, des souris axéniques auxquelles on a ajouté une flore connue qui peut ne pas être murine.
- Les souris SPF (specific pathogen free) contiennent une flore intestinale diverse.

Deux autres types de souris sont fréquemment utilisés. Quand on ajoute une flore bactérienne à des souris axéniques, on les appelle alors gnotobiotiques alors que des souris SPF sont des souris normales avec une flore de souris normale dans laquelle on s'assure qu'il n'y a pas de bactéries pathogènes

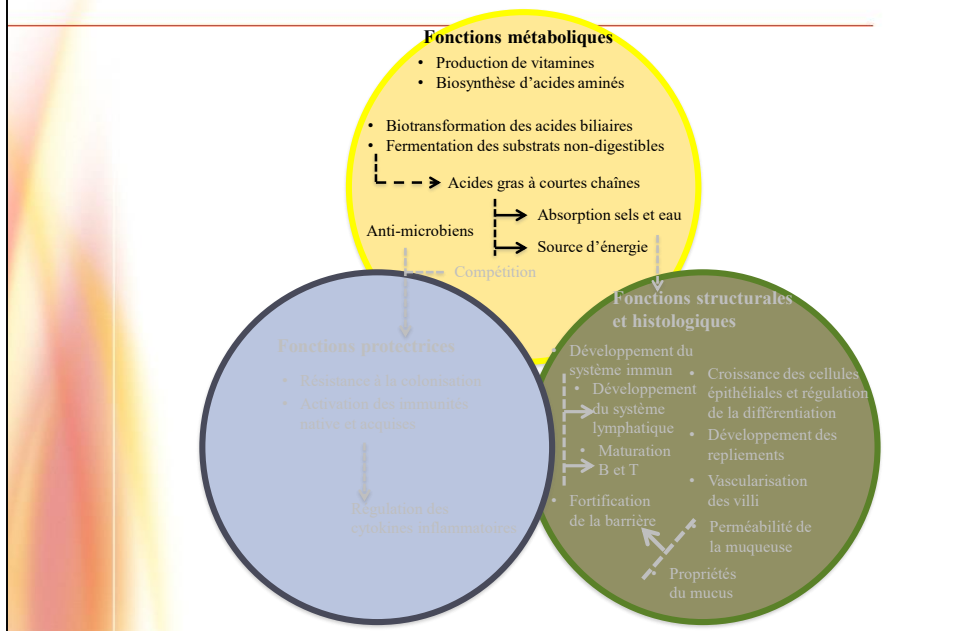
- Permet des interventions impossibles chez l'humain (raisons éthiques)
- Raisons pratiques et de cout:
 - Lignées avec le même background génétique
 - Facilité de créer des modèles d'études adaptés/modèles knock-out (CRISPR-Cas)
 - Peu dispendieux
 - Animal omnivore avec une physiologie du tube digestif semblable à l'humain
- Environnement contrôlé
- Pour des raisons de reproductibilité

Il existe beaucoup d'avantages à utiliser un modèle murin en commençant par le fait qu'on peut travailler avec des animaux qui sont identiques sur le plan de la génétique. Dans une même expérience, on peut utiliser des dizaines d'animaux identiques ce qui augmente la crédibilité des résultats obtenus. Vous comprendrez facilement qu'on ne peut pas obtenir de tels résultats en étudiant les humains qui, mis à part les jumeaux identiques, possèdent un bagage génétique différent. On peut aussi créer sur mesure des souris qui, suite à des modifications de leur génome obtenues assez facilement maintenant à l'aide des nouvelles technologies d'édition de génome telles CRISPR-Cas, développeront des maladies similaires aux nôtres. Ce sont aussi des animaux peu dispendieux à acheter et à garder dans un environnement extrêmement contrôlé et qui possèdent un système digestif assez semblable au nôtre. Il ne faudrait pas oublier aussi les raisons éthiques puisque l'utilisation d'animaux permet des interventions impossibles à réaliser avec une cohorte humaine

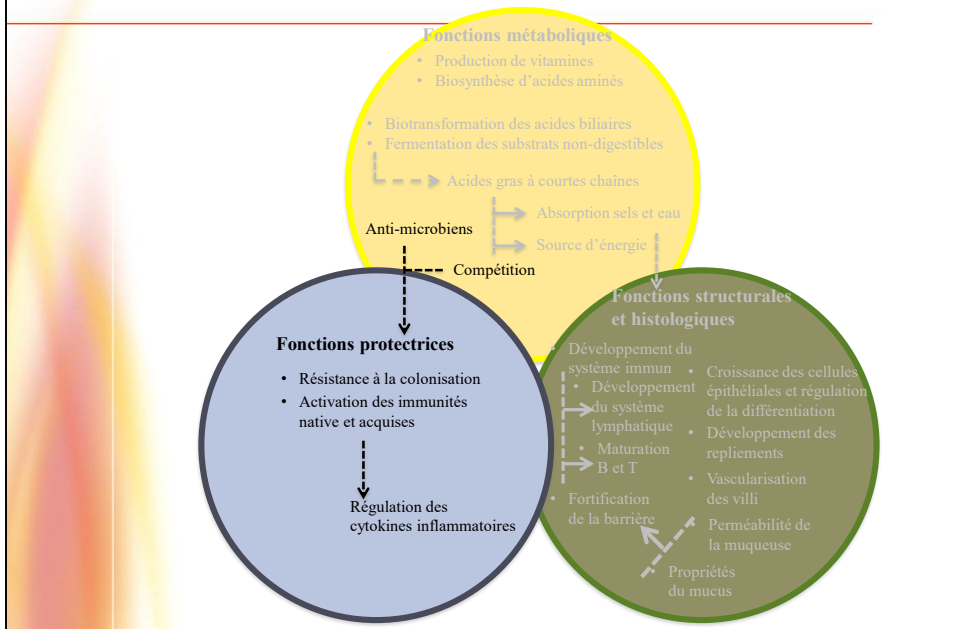
Microbiote intestinal et maintien de la santé



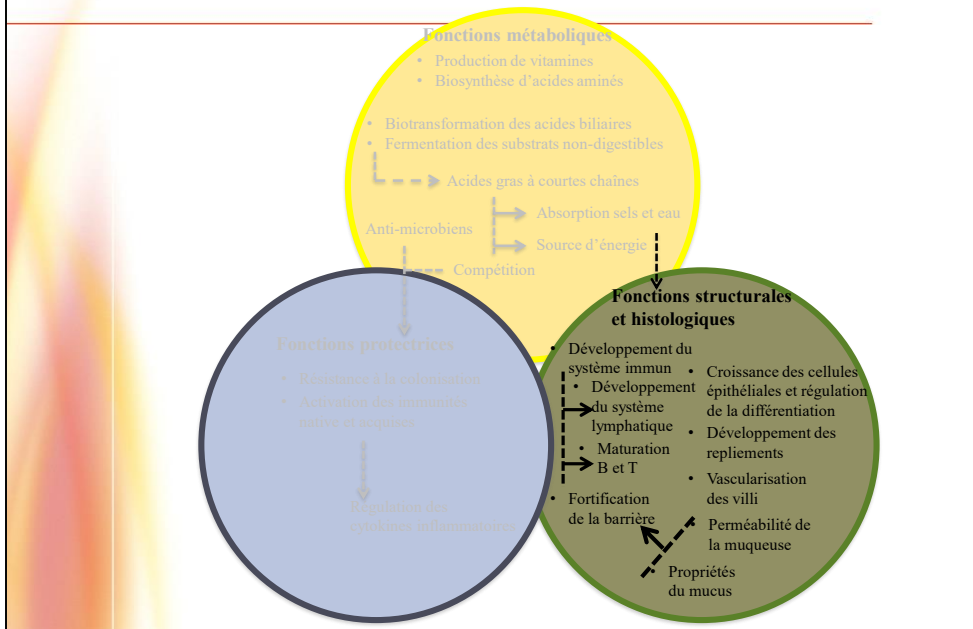
Passons maintenant aux différents rôles que joue le microbiote dans le maintien de la santé. Cette figure synthétise les trois grands groupes de fonctions ou rôles que joue le microbiote pour y arriver.



Un premier groupe rassemble les fonctions métaboliques dans lesquelles on retrouve les rôles essentiels joués par les microorganismes dans notre alimentation, que ce soit par la synthèse de vitamines ou d'acides aminés que nous sommes incapables de synthétiser ou dans la dégradation de molécules complexes qui fournissent de l'énergie à nos cellules comme les acides gras à courtes chaînes

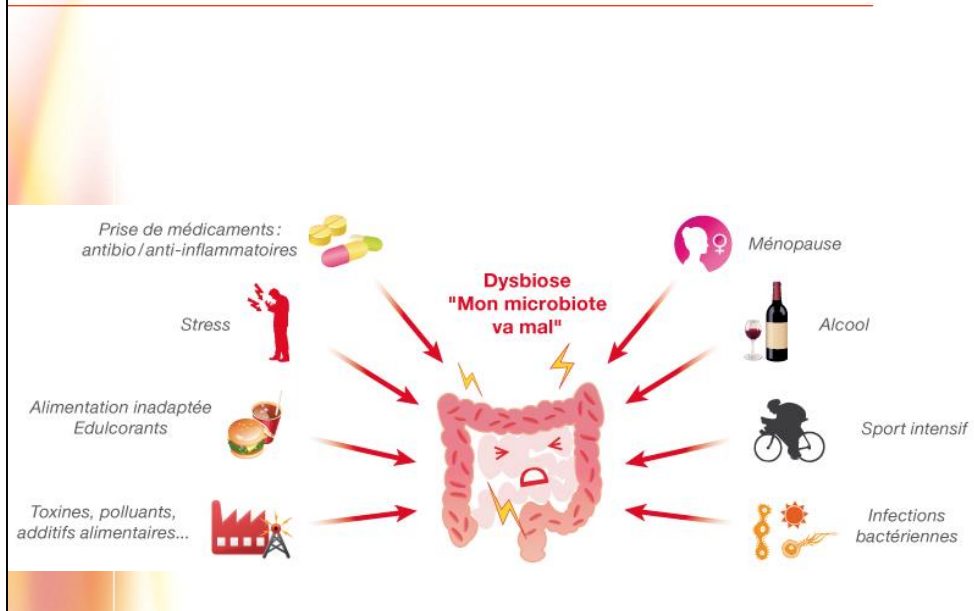


Le deuxième groupe réunit les fonctions protectrices qui incluent la résistance à la colonisation de bactéries pathogènes en occupant l'espace ou par la production de molécules anti-microbiennes et l'affinement du système immunitaire



Enfin, le dernier groupe est concentré autour des fonctions structurales et histologiques dans lesquelles les microorganismes intestinaux jouent un rôle de premier plan en fournissant une source de carbone et d'énergie essentielle aux cellules de la muqueuse intestinale ce qui favorise son étanchéité, le développement des multiples repliements qui augmentent son efficacité et assure la fortification de cette barrière. De plus, les microorganismes sont responsables de la maturation du système immunitaire.

Débalancement du microbiote intestinal et développement de la maladie



Entrons maintenant dans le vif du sujet puisqu'on s'est beaucoup plus intéressés au fil de la dernière décennie aux différentes maladies dans lesquelles le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle qui semble de plus en plus primordial. Dans la très grande majorité des maladies étudiées jusqu'ici, on a pu associer à la maladie un débalancement du microbiote intestinal. Ce débalancement est appelé dysbiose. Plusieurs facteurs peuvent conduire à la dysbiose et induire de nombreuses maladies aussi bien localement, au niveau de l'intestin qu'à distance grâce à différents médiateurs contrôlés ou affectés par le microbiote.

Rôle dans l'obésité

Premières observations chez la souris

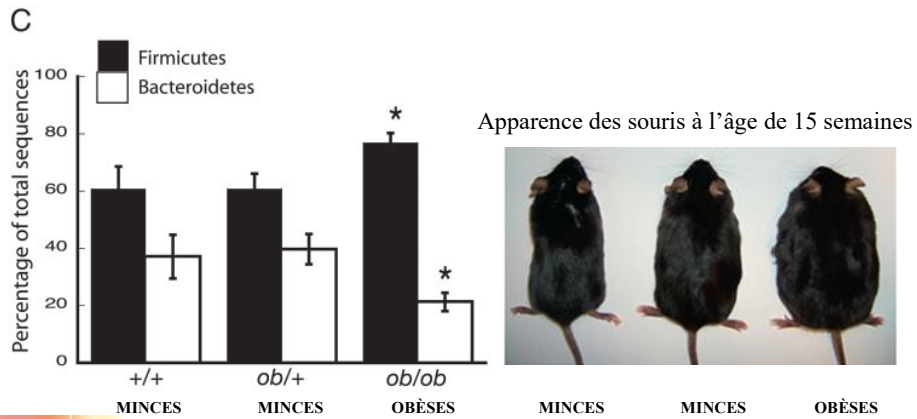
- Souris « germ-free » mangent plus que les souris avec un microbiote mais n'ont pas de graisse
- Colonisation d'une souris GF avec microbiote souris normale conduit à une augmentation de 60% de la masse grasseuse en 2 semaines
- Expliqué par la capacité du microbiote à dégrader les polysaccharides (fournit SCFA=10-30% de l'énergie quotidienne)

Les premières observations reliant la flore intestinale et l'obésité ont été faites chez la souris autour de 2004. Des essais de transfert de flore de souris normale à des souris axéniques avaient conduit à une augmentation de 60% de la masse grasseuse en moins de 2 semaines et ce, malgré le fait que ces souris mangeaient moins après le transfert de la flore qu'avant. On avait alors attribué l'augmentation de poids par la capacité de la flore microbienne à extraire de la nourriture d'avantage de calories grâce à leur bagage enzymatique leur permettant de dégrader des portions de la diète qu'un animal axénique n'était pas en mesure de faire.

Rôle dans l'obésité

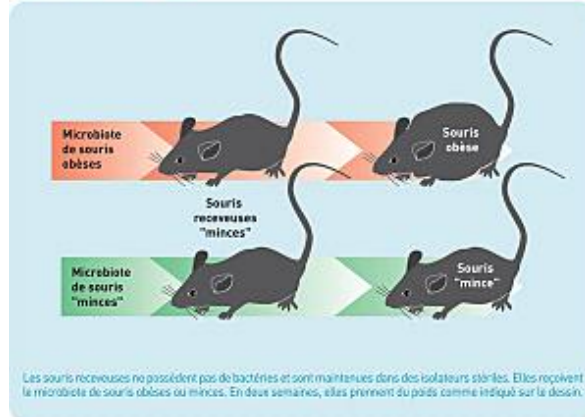
- Flore bactérienne intestinale différente chez les souris normales et les souris obèses
- Rapport Firmicutes/Bacteroidetes change entre les individus minces et obèses
- Firmicutes: *Lactobacillus*, *Clostridium*, Gram+
- Bacteroidetes: *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Bacteroides*, Gram-
- Rapport élevé F/B = obésité
- Obèses: ↓ diversité microbienne

La grande majorité des bactéries présentes dans l'intestin sont regroupées dans deux principaux phylums, soient les bacteroidetes et les firmicutes. Les firmicutes sont composées de bactéries Gram positives et les bacteroidetes de bactéries Gram négatives. On s'est vite rendu compte que le rapport Firmicutes sur Bacteroidetes était différent chez les lignées de souris mince et les lignées de souris obèses et que plus les souris étaient obèses, plus le rapport firmicutes/bacteroidetes était élevé. De plus, les souris obèses démontrent une baisse de la biodiversité de leur microbiote c'est-à-dire qu'on y retrouve moins de variétés d'espèces bactériennes différentes.



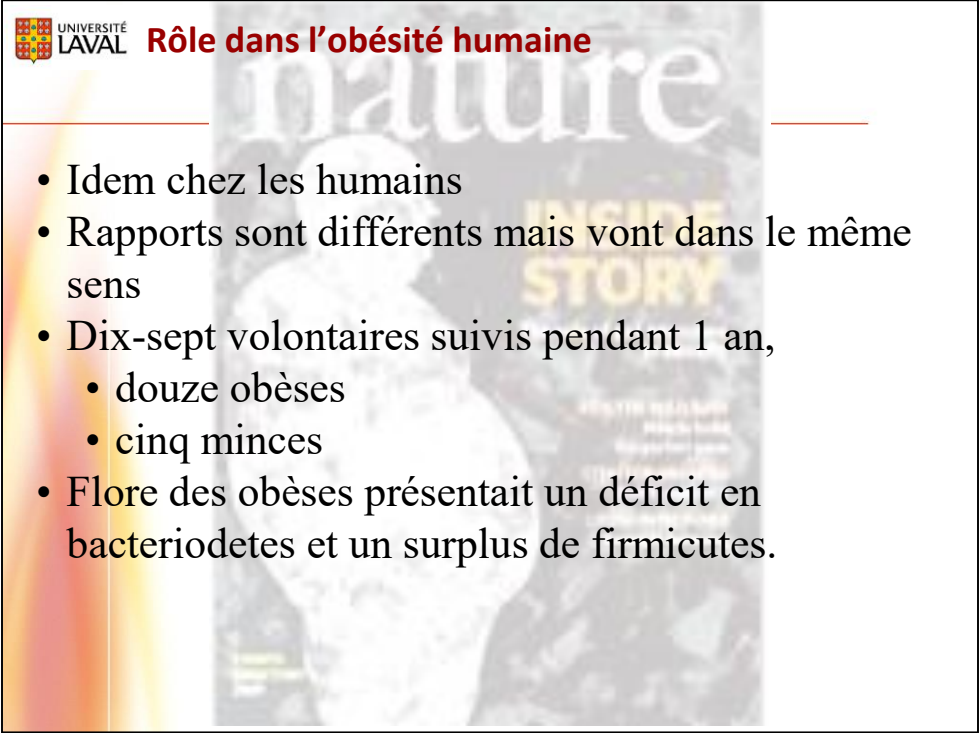
On peut voir la différence entre les souris minces et les obèses alors que, dans le premier cas, le rapport Firmicutes/Bacteroidetes est autour de 60:40 et qu'il passe à 80:20 chez les souris obèses

FIGURE 1 : LE TRANSFERT DU MICROBIOTE DE SOURIS OBÈSES INDUIT UNE OBÉSITÉ CHEZ LES SOURIS "MINCES"



Transfert de la flore: transfert du problème

Afin de savoir si la composition du microbiote était un effet de l'obésité ou une de ses causes, on a, dans une étude subséquente, transféré soit une flore de souris mince ou une flore de souris obèses à des souris axéniques. Les souris axéniques ayant reçu une flore de souris minces sont demeurées minces alors que les souris axéniques ayant reçu une flore de souris obèses sont devenues obèses. Le transfert de la flore équivalait donc à un transfert du problème.

- 
- Idem chez les humains
 - Rapports sont différents mais vont dans le même sens
 - Dix-sept volontaires suivis pendant 1 an,
 - douze obèses
 - cinq minces
 - Flore des obèses présentait un déficit en bacteroidetes et un surplus de firmicutes.

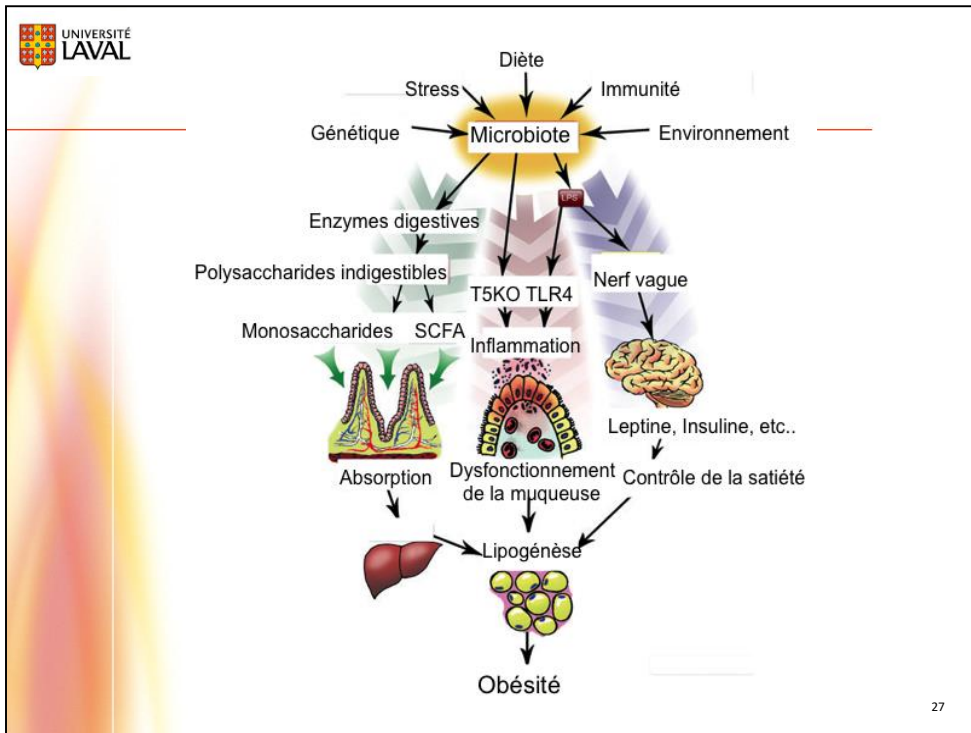
En 2006, une cohorte d'une vingtaine de volontaires humains ont été suivis pendant un an et la même constatation y a été faite que chez les souris: les obèses présentaient un rapport firmicutes/bacteroides plus élevé que les minces.

- Firmicutes mieux adaptés à extraire les calories de la nourriture
- Obèses ↓20% de poids → Bacteroidetes ↑
- Passe de 95/5 à 70/30 (rapport proche de celui des personnes « minces »).
- Minimum de 6% de perte de poids pour voir différence

Les firmicutes sont mieux adaptés à extraire toute l'énergie disponible dans la nourriture. D'un point de vue évolutif, leur présence dans l'intestin des hommes des cavernes faisait du puisqu'ils devaient extraire le maximum de calories chaque fois qu'ils avaient de la nourriture à se mettre sous le dent ce qui n'est plus le cas pour la vie d'aujourd'hui. Ce rapport peut cependant être modifié puisqu'une perte de poids supérieure à 6% rapproche le ratio Firmicutes/Bacteroidetes de celui des personnes minces.

- En plus d'une extraction des calories plus efficace, deux autres mécanismes ont depuis été démontrés.
 - Rôle de la flore intestinale dans la signalisation de l'inflammation, un élément clé dans le développement du syndrome métabolique
 - Rôle de la flore intestinale dans la régulation de l'axe « Intestin-Cerveau ».

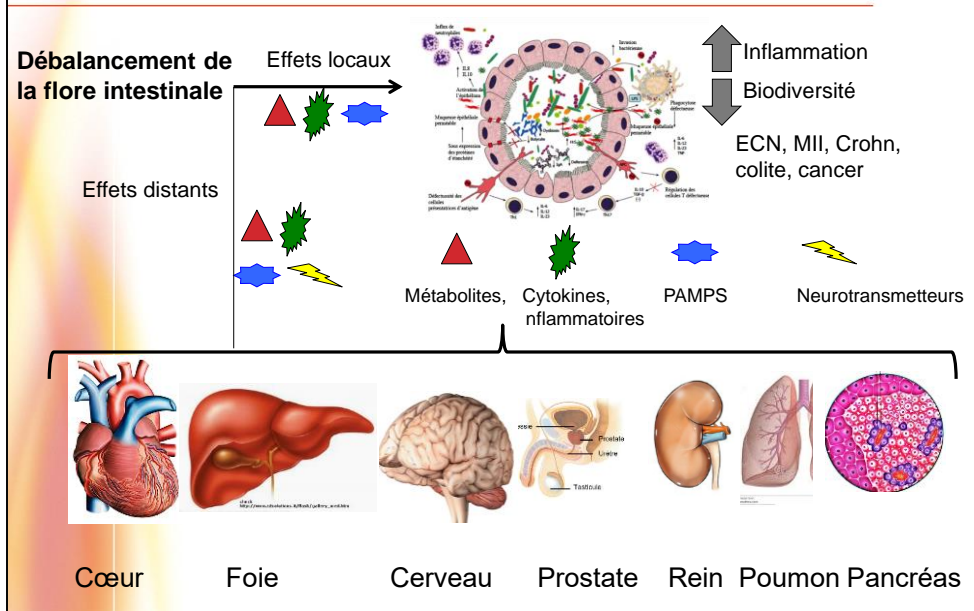
D'autres équipes de chercheurs ont continué à plancher sur ce sujet et, depuis, deux autres mécanismes en plus d'une extraction plus efficace, ont été proposés: 1) Un rôle du microbiote dans la signalisation de l'inflammation et 2), un rôle du microbiote dans la régulation de l'axe intestin-cerveau dont nous reparlerons



Les trois mécanismes reliant obésité et flore microbienne de l'intestin ont été résumés dans cette figure: le microbiote, lui-même influencé par des facteurs extrinsèques tels la diète, le stress, la prise de médicaments, la génétique de l'hôte ou des facteurs environnementaux, aura un effet sur la prise de poids. Dans un premier mécanisme, le microbiote, de par ses enzymes digestives, participera à l'apport de calories supplémentaires à l'hôte via la production d'acides gras à courtes chaînes qui seront absorbés et conduits au foie augmentant la lipogénèse. Il est maintenant accepté que l'interaction entre les bactéries et des récepteurs à la surface de cellules épithéliales de la muqueuse intestinale tels les récepteurs de type Toll (T5 et TLR4) aide à conserver l'homéostasie ou l'équilibre du système immunitaire intestinal. Une diète riche en corps gras peut cependant modifier la flore intestinale, conduire à un affaiblissement de l'intégrité de la muqueuse ce qui permet la pénétration de bactéries ou de sous-produits bactériens dans la circulation. Ce deuxième mécanisme conduit à l'activation des récepteurs de type Toll à la surface des cellules immunes et à l'établissement d'une inflammation chronique de la muqueuse intestinale. On ne connaît pas encore de façon détaillée les mécanismes qui lient cette inflammation et l'obésité mais les deux phénomènes sont intimement liés. Le troisième mécanisme qui a été démontré implique ce qu'on appelle l'axe intestin-cerveau. Il implique que des microorganismes de l'intestin, comme nous le verrons dans quelques minutes, sont capables de produire des molécules chimiques qui peuvent influencer le cerveau et jouer sur

le contrôle de la satiété.

Débalancement du microbiote intestinal et développement de la maladie



Les premières études concernant le débalancement de la flore intestinale (appelée dysbiose) ont naturellement porté sur les effets locaux de ce débalancement. On a rapidement noté dans la grande majorité des maladies liées au système intestinal que la dysbiose conduisait à une diminution de la biodiversité et à une augmentation de l'inflammation au niveau intestinal. Ces deux phénomènes, combinés à des prédispositions génétiques, peuvent conduire au développement de plusieurs maladies telles l'entérocolite nécrosante, la maladie de Crohn, la colite ulcéreuse ou le cancer. Cependant, on a aussi découvert au fil des dernières années que plusieurs molécules produites ou influencées par le microbiote pouvaient avoir des effets à distance sur la grande majorité des organes du corps et affecter notre santé aussi bien physique que psychologique. Parmi ces molécules, on retrouve des métabolites microbiens, des cytokines inflammatoires, des PAMP's (pathogen-associated molecular patterns) et des neurotransmetteurs. Toutes ces molécules peuvent voyager dans le corps et y avoir une influence négative sur plusieurs organes.

- Deux maladies bien connues sont comprises dans cette catégorie:
 - Maladie de Crohn (CD)
 - Colite ulcéreuse (UC)

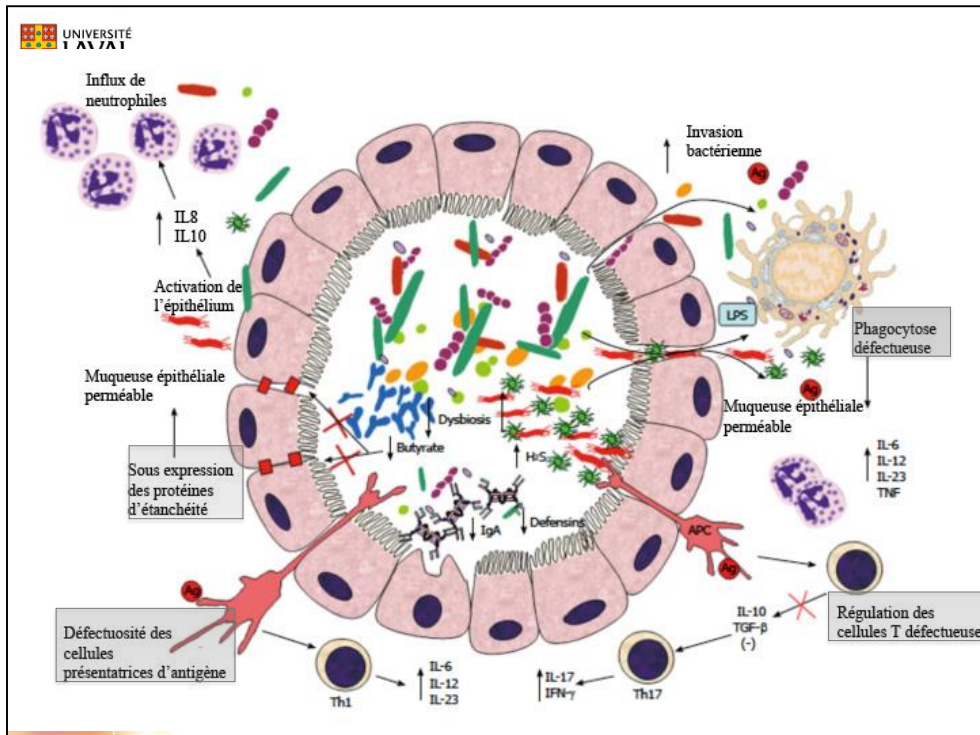
Passons maintenant au rôle des microorganismes dans le développement des maladies inflammatoires intestinales. Pour illustrer le propos, on utilisera deux exemples soit ceux de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse

- Dans les deux cas, quatre prémisses:
 - on note une prédisposition génétique (plus de 200 loci associés à CD ou UC)
 - l'action de facteurs environnementaux (Diète) dans le déclenchement de la maladie
 - un rôle pour la microflore intestinale
 - c'est la muqueuse intestinale qui est attaquée

Quatre prémisses s'appliquent aux deux maladies. 1. Dans les deux maladies, on note une prédisposition génétique puisque ce sont plus de 200 loci, des emplacements physiques précis et invariables sur un chromosome, qui peuvent être impliqués dans le développement des deux maladies 2. l'importance de l'action de certains facteurs environnementaux tels la diète, 3. le rôle critique du microbiote intestinal dans le développement de ces maladies et, 4. le fait que c'est toujours la muqueuse intestinale qui est la cible.

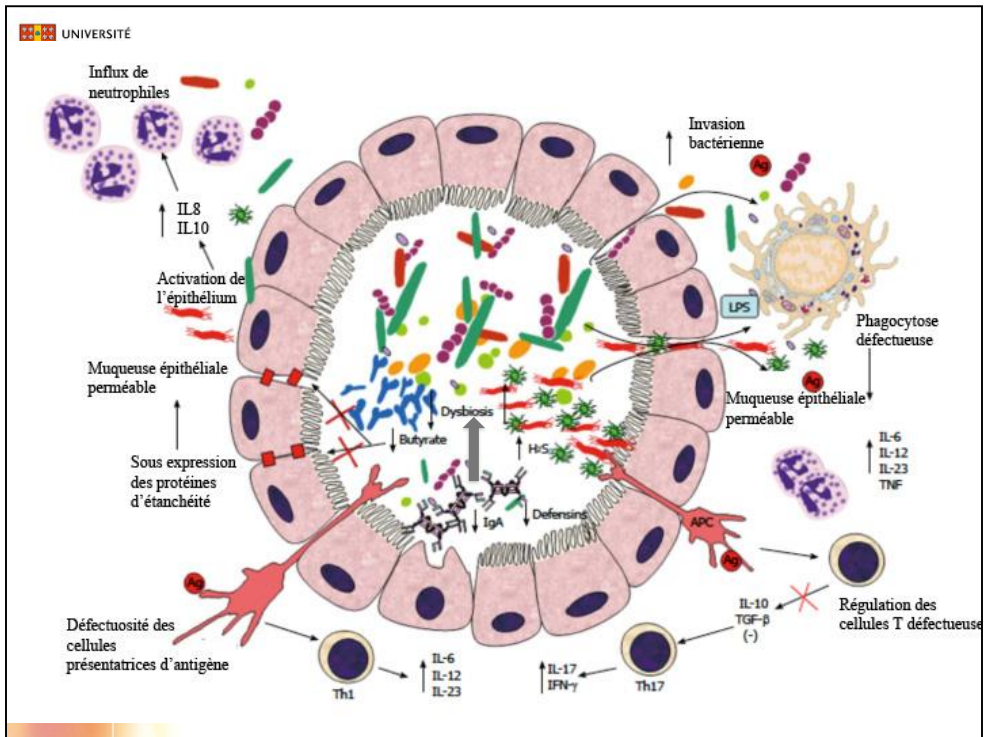
- Les premières évidences du rôle de la flore intestinale dans ces maladies sont venues:
 - de la constatation que les malades étaient souvent soulagés par la prise d'antibiotiques
 - que la colonisation par la flore intestinale était essentielle au développement de la maladie dans plusieurs modèles animaux
 - que la flore intestinale des malades était très différente de celle des personnes en santé

Les premières études du rôle de la flore intestinale, à la suite des résultats concernant son rôle dans l'obésité, ont ciblé intuitivement les maladies intestinales puisque c'est à cet endroit que l'interaction microbiote et hôte était la plus susceptible de se produire. Les gastro-entérologues ont d'abord constaté que les symptômes de la maladie intestinale étaient souvent diminués lorsque les patients subissaient, pour d'autres raisons, des traitements aux antibiotiques. Par la suite, les chercheurs ont constaté que ces maladies ne pouvaient pas se développer dans des souris axéniques (sans bactéries) et que la microflore intestinale des patients était très différente de celle des personnes en santé.

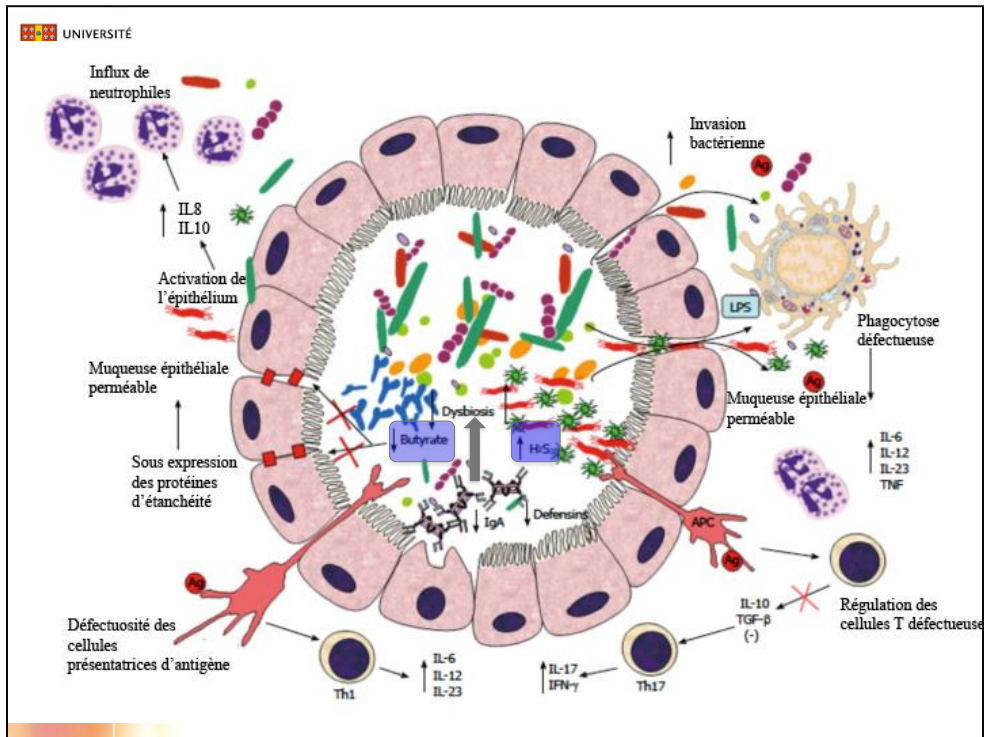


La séquence d'évènements qui conduit à l'apparition des maladies inflammatoires intestinales commence chez un individu qui possède déjà certaines déficiences génétiques: ce peut être un système de phagocytose sous-efficace, une défectuosité des cellules présentatrices d'antigène, une sous-expression des protéines d'étanchéité de la muqueuse, une régulation des cellules T déficiente ou une combinaison de plusieurs de ces raisons.

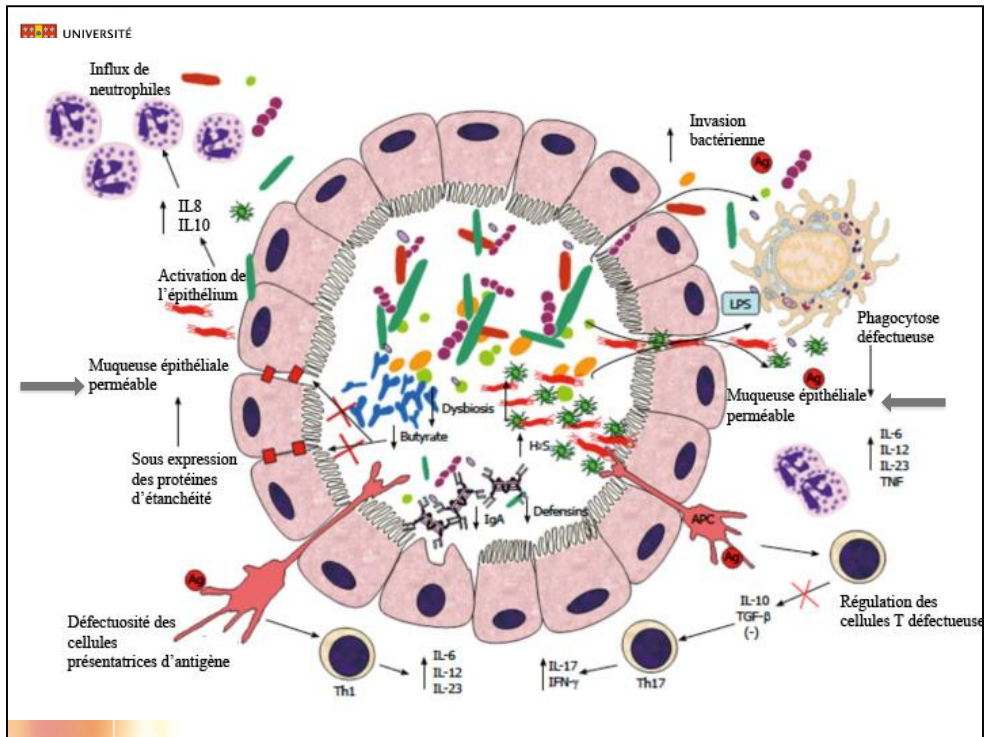
Image tirée de : <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i5/WJG-17-557-g001.htm>



C'est le déséquilibre du microbiote intestinal ou dysbiose qui part le bal



Ça conduit à la diminution des « bonnes cellules » qui produisent du butyrate qui, je vous le rappelle, est une source d'énergie importante pour les cellules de la muqueuse intestinale, suivi d'une augmentation concomitante des « mauvaises bactéries » qui produisent du sulfure d'hydrogène. Le déséquilibre conduit à une augmentation de la perméabilité de la muqueuse qui permet à des bactéries ou des portions de bactéries de passer cette barrière.



Les bactéries ayant traversé la muqueuse sont difficiles à tuer puisque l'efficacité du système de phagocytose est souvent diminuée. L'augmentation de bactéries mène à une stimulation excessive des récepteurs de type Toll sur les cellules immunitaires ce qui provoque une sécrétion de molécules pro-inflammatoires et l'activation des réponses immunes médiées par les cellules T. Tous ces détails ne sont pas importants. Il suffit de retenir que le déséquilibre de la flore intestinale combinée à certains défauts génétiques de l'hôte, conduit à provoquer un état d'inflammation chronique au niveau de la muqueuse intestinale.

- Dysbiose (déséquilibre de la flore) importante
- Même phénomène retrouvé dans plusieurs maladies dont le diabète de type 2 et le cancer colo-rectal
- Disparition des bactéries productrices de butyrate
- Diminution de la diversité microbienne

En conclusion, la dysbiose du microbiote est un des facteurs clés du développement des maladies inflammatoires intestinales. Cette dysbiose est due, entre autre chose, à la disparition des bactéries productrices de butyrate et est accompagnée d'une diminution de la biodiversité de la flore intestinale suite à l'augmentation quantitative de certaines espèces bactériennes qui, de par leur métabolisme, rendent le milieu moins hospitalier pour la majorité des espèces bactériennes normalement retrouvées dans une personne en santé. Cette dysbiose induit, en bout de ligne un cycle vicieux d'inflammation chronique qui conduira ultimement au développement de ces différentes maladies. On arrive, avec cette diapositive, à la fin du premier volume de ce chapitre. On se voit donc au volume 2 pour la suite des choses.