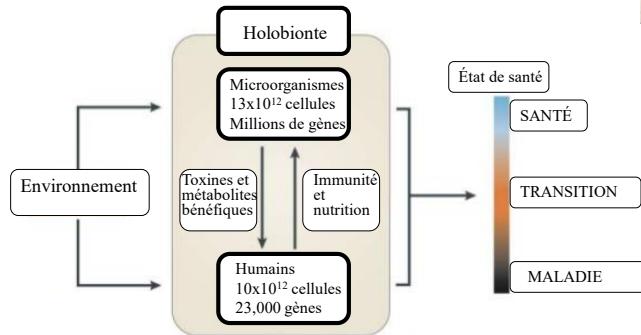


## Rôles du microbiote intestinal dans la santé et la maladie



Source: Zhao 2012

### VOLUME 2

1

Dans ce deuxième volume, nous allons parler de la communication entre le microbiote intestinal et le cerveau, vous donner un exemple du rôle que pourrait jouer le microbiote dans le développement des troubles de l'autisme, vous parler d'une ancienne stratégie remise à la mode, de la modulation du microbiote intestinal et d'un sujet tout chaud soit le rôle du microbiote dans différentes approches de traitement du cancer.

- L'axe intestin-cerveau décrit un concept de physiologie intégrative qui incorpore toute une série d'intermédiaires entre le système nerveux central et le système gastro-intestinal:
- Systèmes nerveux afférent et efférent
- Système endocrinien
- Nutrition
- Signaux immunologiques
- Il s'agit d'un système bi-directionnel

Le concept de l'axe intestin-cerveau a été développé après qu'on se soit rendu compte que le microbiote intestinal était capable d'influencer le cerveau et que le cerveau, à son tour, était capable d'influencer le contenu et les actions du microbiote intestinal. Sont inclus dans ce concept plusieurs séries d'intermédiaire impliquant aussi bien les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire ainsi que la nutrition.

- La première démonstration de l'effet de la flore sur le système nerveux central s'est faite chez la souris en 2011
- Des chercheurs avaient remarqué que des souris ingérant un probiotique semblaient plus calmes que des souris ayant ingéré un placebo

C'est en étudiant les effets d'une souche bactérienne probiotique que les chercheurs ont obtenu les premières indications que la flore microbienne pouvait influencer le comportement d'un animal. Dans cet essai, des souris à qui on avait ajouté une bactérie probiotique dans leur alimentation semblaient plus calmes que des souris qui n'avaient pas reçu la bactérie en question.

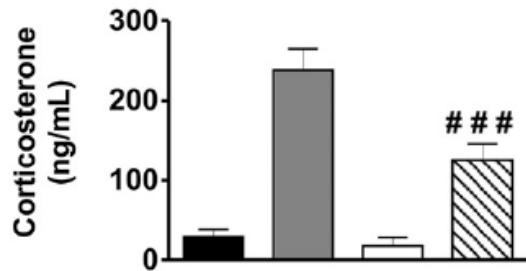
- Le probiotique ajouté à l'alimentation des souris est une bactérie du nom de *Lactobacillus rhamnosus*
- On a vérifié, après quelques semaines de traitement, s'il y avait une différence dans la gestion du stress entre des souris traitées et des souris non-traitées
- On a vérifié, après une exposition à un stress, la production d'une hormone de stress, la corticostérone

Afin de tester l'hypothèse que l'addition de la bactérie à l'alimentation pouvait moduler le stress des souris, on a regardé directement la concentration d'une molécule de stress, la corticostérone, dans le sang des souris traités par la bactérie probiotique et de celles qui ne l'avaient pas reçue.

- On a démontré une baisse très significative de cette hormone de stress dans les souris traitées comme le montre la figure suivante

Comme le démontrera la figure sur la prochaine diapositive, on notera une diminution très nette de la corticostérone dans le sang des souris recevant une alimentation enrichie de la bactérie probiotique dans leur alimentation. On a obtenu le même genre de résultat en 2017 sur la gestion du stress chez les patients souffrant de fatigue chronique.

C



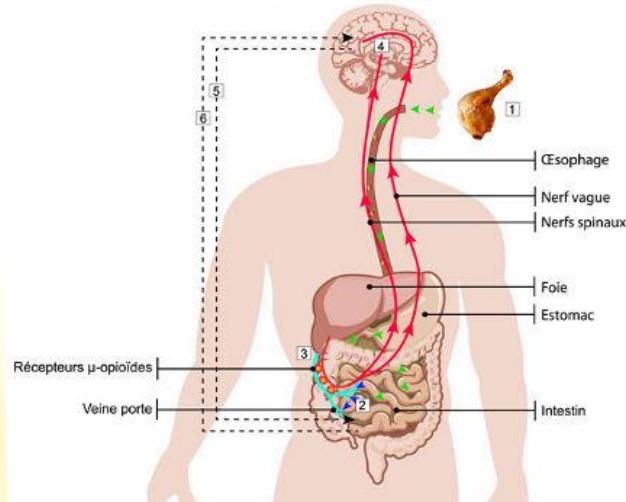
- Effet via la modulation de l'expression des récepteurs GABA dans certaines parties du cerveau impliquées dans la gestion du stress

Le niveau de l'hormone de stress chez les souris est indiqué par une échelle de 0 à 300. Les souris normales qui n'ont pas été stressés ont des niveaux de corticostérone (hormone de stress) très faibles inférieurs à 25 qu'on ait ajouté (rectangle blanc) ou pas (rectangle noir) de la bactérie probiotique à leur alimentation. Cependant, les souris mises en situation de stress et nourries avec une nourriture normale montrent un niveau d'hormone de stress de l'ordre de presque 250 (rectangle gris sur la figure) alors que les souris à qui on a ajouté de la bactérie probiotique à l'alimentation montrent un niveau d'hormone de stress diminué de moitié (rectangle hachuré sur la figure). La modulation du signal est un peu complexe mais retenez que les récepteurs GABA sont des protéines exprimées à la surface des neurones et que, moins il y en a, moins les signaux de stress conduisant à la production d'hormones de stress seront activées.

- On a ensuite voulu savoir comment l'information passait de l'intestin au cerveau
- Le nerf vague part du cerveau et ses dernières ramifications l'amène aux intestins
- Bon candidat pour le transfert de l'information

Mais comment transite l'information? Quel est le canal qui permet de faire passer le message de l'intestin au cerveau et vice-versa. Physiologiquement, comme nous allons le voir sur la prochaine diapositive, c'est le nerf vague qui était le candidat le plus susceptible de réaliser ce transfert.

## Nerf vague



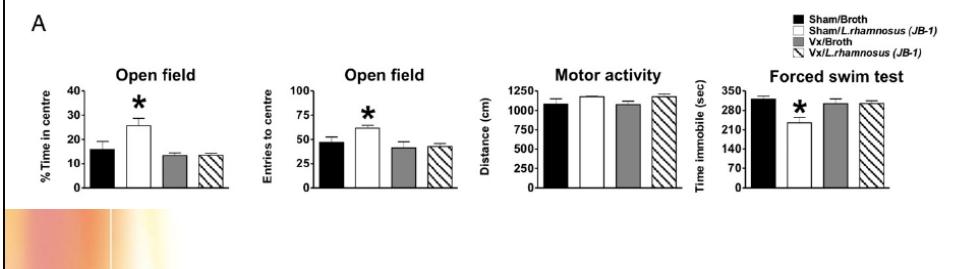
Le nerf vague fait le pont entre l'intestin, ou ses dernières ramifications sont retrouvées, et le cerveau.

## On a préparé deux groupes de souris

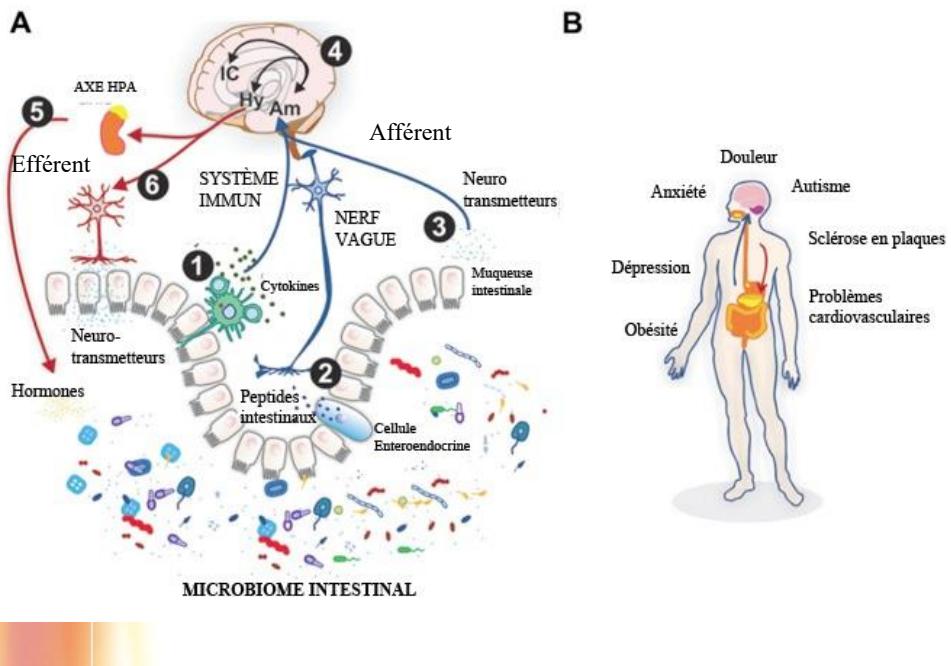
- Dans le premier, on ouvre l'abdomen des souris et on leur coupe le nerf vague
- Dans le deuxième, on ouvre l'abdomen des souris et on les referme sans en couper le nerf vague
- Plus d'effet quand le nerf vague est coupé

Afin de vérifier si le nerf vague est bien responsable du transfert de l'information entre l'intestin et le nerf vague, on a décidé de répéter l'expérience dont on vient de parler mais avec des souris dont le nerf vague avait été sectionné. Pour que ce soit seulement l'effet de la coupure du nerf vague qui soit mesuré, les souris contrôles ont aussi été anesthésiées et on leur a fait la même incision dans l'abdomen que les souris auxquelles on a coupé le nerf.

- La coupure du nerf vague des souris conduit à l'annulation des effets de l'ingestion du probiotique démontrant que c'est bien la voie de transmission de l'information



Les histogrammes le démontrent bien, seules les souris contrôles dont le nerf vague n'a pas été sectionné et pour lesquelles de la bactérie probiotique a été ajoutée à l'alimentation, représentées par les rectangles blancs, ont continué à montrer des effets positifs dans les tests qui mesuraient la diminution du stress



Depuis cette première étude sur l'axe intestin-cerveau, ont été réalisées toute une panoplie d'essais pour vérifier cette connection. Depuis 2012, on a pu associer un rôle important de la dysbiose du microbiote intestinal sur une grande variété de pathologie allant de la dépression aux problèmes cardiovasculaires en passant par l'autisme comme on le verra dans les prochaines diapositives.

## Microbiote intestinal et Autisme

- Résultats obtenus en 2016 et 2017
- Des évidences épidémiologiques récentes suggèrent que l'exposition du fœtus à l'obésité maternelle *in utero* augmente le risque de développer des troubles reliés à l'autisme dans leur vie.
- On sait que la diète riche en gras modifie le microbiote intestinal de la mère qui est transmis à l'enfant
- Est-ce que le microbiote pourrait être responsable des troubles?

Des résultats tout récents ont relié troubles de l'Autisme et microbiote intestinal. L'hypothèse des chercheurs dérivait de constatations que des enfants humains nés de mères obèses, avaient plus de chances de souffrir de troubles de l'autisme plus tard dans leur vie. Et puisque la diète influence le microbiote intestinal, les chercheurs ont posé l'hypothèse que la modification du microbiote intestinal transmis de la mère à l'enfant pouvait être responsable de cette propension aux troubles de l'Autisme. On a décidé de vérifier cette hypothèse dans un modèle de souris.

## Microbiote intestinal et Autisme

- Pour compléter le portrait, les personnes présentant une pathologie autistique ont également souvent des troubles intestinaux (entre 25 et 84 % des cas selon la sévérité de l'autisme)
- Augmentation du nombre de cas de troubles du spectre autistique chez l'adulte : il est passé de 1 sur 10 000 dans les années 1970 à presque 1 sur 100 en 2012.

D'autres faits se sont ajouté et contribué à aiguiser l'intérêt des chercheurs. On sait , par exemple, que les personnes présentant des troubles de l'autisme ont également des troubles intestinaux et que les troubles du spectres de l'Autisme sont en constante augmentation depuis les années 1970, un état de fait qu'on peut corrélérer avec l'apparition de diètes plus riches en matières grasses et l'augmentation de l'obésité.

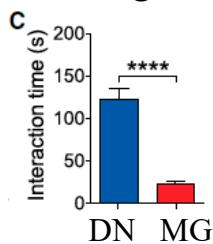
## Microbiote intestinal et Autisme

- L'équipe du Dr Costa-Mattioli à Baylor a effectué un travail remarquable sur des souris pour démontrer qu'une diète riche en gras:
  - conduit à l'obésité
  - conduit à une modification de la flore et à des troubles reliés à l'autisme
- Que les troubles se transmettent à la descendance

Qu'une diète riche en gras conduise à l'obésité n'a rien pour nous surprendre. Que cette diète conduise à une modification de la composition du microbiote intestinale, après tout ce que nous avons vu dans ce module, ne nous tire pas en bas de notre chaise. Mais qu'une diète riche en gras conduise à des troubles reliés à l'autisme était tout à fait nouveau en 2017.

## Microbiote intestinal et Autisme

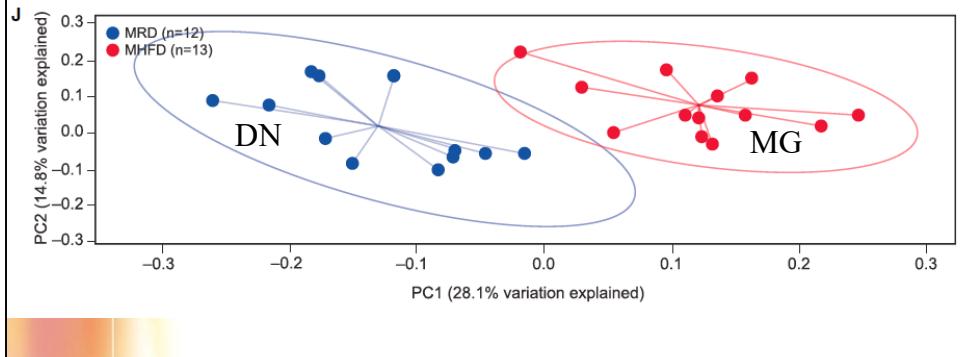
- Dans un premier temps, ils ont vérifié la sociabilité des souris issues des mères soumises à un régime normal (DN) ou de mères soumises à un régime riche en gras (MG)



On mesure la sociabilité des animaux en observant leurs interactions, surtout visuelles, avec les souris des cages voisines. On voit clairement que les souris issues de mères soumises à une diète riche en matières grasses que nous appellerons désormais MG, le rectangle rouge dans la figure, ont beaucoup moins d'interactions avec les autres animaux que les souris issues de mère soumise à une diète normale que nous appellerons désormais DN représentée par le rectangle bleu.

## Microbiote intestinal et Autisme

- Ils ont ensuite comparé les microbiotes intestinaux et on voit clairement qu'il y a des différences entre les deux



Des analyses statistiques ont ensuite prouvé que les souris MG (points rouges) possèdent une composition de microbiote très différente de celui des souris DN représentés par les points bleus.

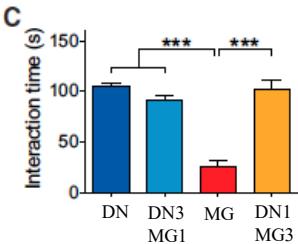
## Microbiote intestinal et Autisme

- Afin de vérifier l'effet du microbiote, ils ont alors décidé de
  - Faire « co-chambrer » des souris MG et des souris DN
  - Pourquoi? Les souris sont coprophages et « partageront » leurs microbiotes
  - Des contrôles de cages contenant seulement des souris DN ou seulement des souris MG

Afin de vérifier que le microbiote était responsable des problèmes comportementaux des souris MG, les chercheurs ont imaginé une expérience dans laquelle on séparait les souris en 4 cages différentes : Une cage contenant quatre DN, une cage contenant trois souris DN et une souris MG, une cage contenant une souris DN et trois souris MG et , finalement, une cage contenant 4 souris MG. Les souris étant coprophages, les chercheurs ont émis l'hypothèse qu'il pourrait se produire une modification de la composition de leur microbiote et, conséquemment, une modification de leur comportement.

## Microbiote intestinal et Autisme

- Les résultats sont spectaculaires au niveau de la sociabilité



- Une seule souris MRD avec 3 souris MHFD est suffisante pour renverser le processus

Les quatre souris DN cagées ensemble conservent un indice de sociabilité élevé (rectangle bleu foncé). Les quatre souris de la cage 2 contenant trois souris DN et une souris MG montrent un indice de sociabilité élevé (rectangle bleu pâle). Les quatre souris MG continuent à faire preuve de peu de sociabilité (rectangle rouge). Finalement, dans la cage contenant 3 souris MG et une souris DN, les quatre souris montrent un indice de sociabilité élevé et comparable à celui des souris issues de mère à diète normale ce qui prouve que la présence d'une seule souris DN est suffisante pour renverser la tendance et augmenter le niveau de sociabilité de trois souris MG.

## Microbiote intestinal et Autisme

On a voulu connaître l'identité de la ou des espèces bactériennes qui varient entre les souris soumises aux deux types de diètes

Espèces	DN	MG	Augmentation
<i>Lactobacillus reuteri</i>	7,5	0,9	8,3
<i>Parabacteroides distasonis</i>	,007	,001	7
<i>Helicobacter hepaticus</i>	7,35	2,58	2,8
<i>Bacteroides uniformis</i>	5,49	2,07	2,7
<i>Olsenella sp</i>	,23	,12	1,9
<i>Colinsella sp</i>	,09	,05	1,8
<i>Bifidobacterium pseudolongum</i>	19,4	11,3	1,7

On a ensuite comparé la composition du microbiote intestinal des souris DN et des souris MG. Le tableau représente ici l'abondance relative des bactéries présentes dans les intestins des souris issues des deux types de diètes.

## Microbiote intestinal et Autisme

On a voulu connaître l'identité de la ou des espèces bactériennes qui varient entre les souris soumises aux deux types de diètes

Espèces	DN	MG	Augmentation
<i>Lactobacillus reuteri</i>	7,5	0,9	8,3
<i>Parabacteroides distasonis</i>	,007	,001	7
<i>Helicobacter hepaticus</i>	7,35	2,58	2,8
<i>Bacteroides uniformis</i>	5,49	2,07	2,7
<i>Olsenella sp</i>	,23	,12	1,9
<i>Colinsella sp</i>	,09	,05	1,8
<i>Bifidobacterium pseudolongum</i>	19,4	11,3	1,7

L'espèce pour laquelle il y avait la plus grande différence dans les deux types de souris était *Lactobacillus reuteri* qui était surreprésenté dans les souris DN

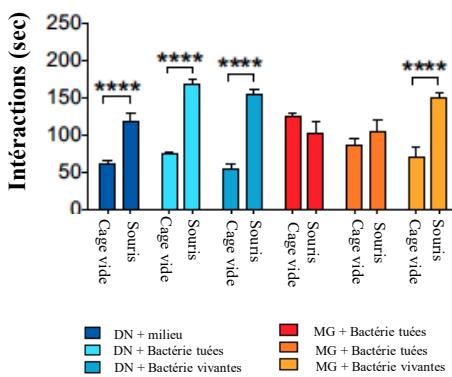
## Microbiote intestinal et Autisme

- *Lactobacillus reuteri* est la bactérie pour laquelle la différence est la plus grande entre les souris des deux types de diètes
- *L. reuteri* augmente la production d'oxytocine, une hormone clé dans le développement des interactions sociales
- Vérifie si la diminution de *L. reuteri* dans les souris MG est responsable

On a donc caractérisé cette bactérie et découvert qu'elle fait augmenter, chez les souris qui la possèdent, le taux d'oxytocine, une hormone très importante, chez la souris aussi bien que chez l'homme, dans le développement des interactions sociales

## Microbiote intestinal et Autisme

Résultats: *L. reuteri* renverse les effets de la diète



Toutes les souris DN préfèrent la vue d'une autre souris à celle d'une cage vide, qu'on ajoute ou nom la bactérie *Lactobacillus reuteri* vivante (rectangles bleu intermédiaire) ou morte (rectangles bleu pâles) dans leur alimentation. Les souris MG sont indifférentes et regarderont, dans tous les essais, la moitié du temps une cage vide et l'autre moitié du temps, une autre souris sauf lorsqu'on ajoute du *Lactobacillus reuteri* vivant à leur alimentation (rectangles oranges pâles) alors qu'elles se mettent à préférer la vue d'une autre souris à celle d'une cage vide.

## Microbiote intestinal et Autisme

- Les défauts de l'interaction sociale sont corrigés par l'addition de *L. reuteri*
- Par contre les autres symptômes anxieux associés aux troubles de l'autisme ne sont pas améliorés par cette addition
- Le microbiote n'est donc pas le seul responsable de l'autisme mais pourrait permettre d'améliorer la situation des gens souffrant de cette forme de maladie

Cette recherche ne donne pas de piste pour guérir l'autisme mais suggère qu'une modification du microbiote intestinal pourrait éventuellement permettre le soulagement d'une partie des troubles du spectre autistique. L'interaction sociale est souvent un écueil majeur dans l'intégration des personnes souffrant d'une pathologie autistique et ce genre de résultats permet d'espérer, à moyen terme, une amélioration via le contrôle du microbiote intestinal.



## La flore intestinale comme agent thérapeutique

- La thérapie associée à la flore intestinale et qu'on recommence à utiliser se nomme les transplants fécaux.
- On l'appelle aussi bacteriothérapie, infusions probiotiques humaines ou transferts de microbiote fécal (TMF).
- Comme le nom l'indique, il s'agit de transférer la flore intestinale d'une personne saine à une personne malade
- On parle d'une réinitialisation du microbiote

Comme le titrait le numéro de Québec Science de mars 2018, « Nos selles, nouveaux médicaments » ou, le caca, de l'or brun?, l'étude de la bactériothérapie ou infusions probiotiques humaines ou greffe fécale ou transfert de microbiote fécal comme on l'appelle le plus fréquemment est en train de s'implanter, non seulement comme médicament mais aussi dans le contrôle et l'amélioration de nombreuses maladies. Le principe est simple: on transfère le contenu intestinal d'une personne saine à une personne malade.

- Les premiers essais ont eu lieu dans les années 1950
- Apparition des antibiotiques
- L'effet inverse pourrait se réaliser aujourd'hui

Il ne s'agit pas d'une technique révolutionnaire qui vient d'être imaginée puisqu'on a commencé à l'utiliser au début des années 1950, à peu près au même moment où on voit apparaître les premiers antibiotiques sur le marché. Évidemment, la facilité d'utilisation des antibiotiques et leur efficacité redoutable ont vite chassé les transferts fécaux de l'arsenal des médecins de l'époque. paradoxalement, c'est aujourd'hui le phénomène de résistance aux antibiotiques qui ramène cette approche au premier plan.

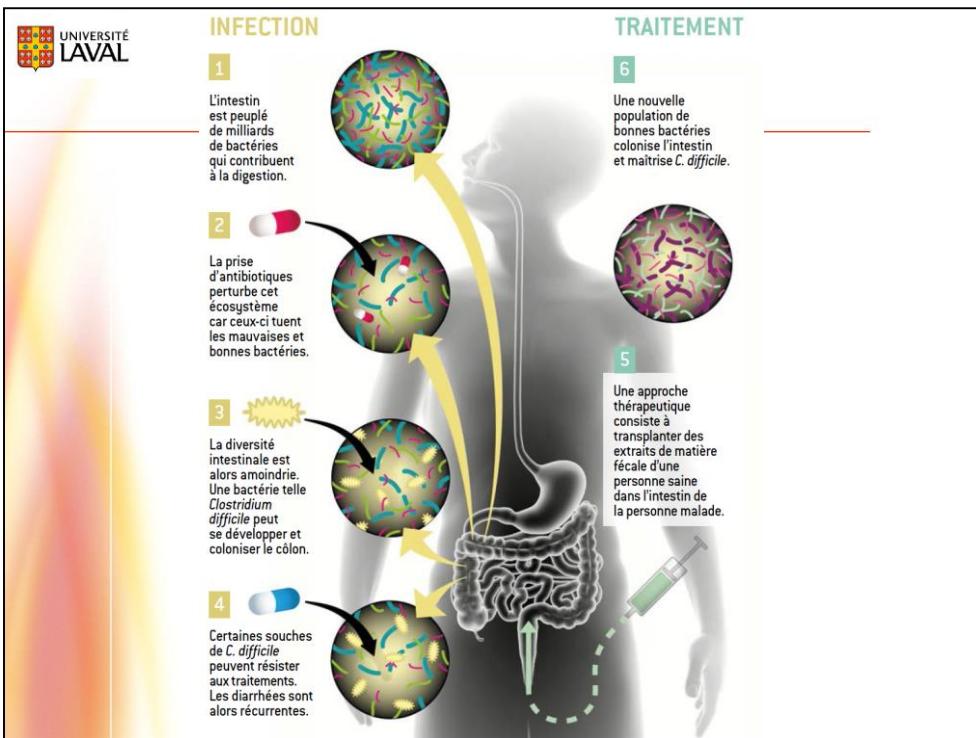
- Nouvelle thérapie très efficace pour contrer les cas d'infection chronique à *C. difficile*



Lessa, F.C. et al. (2015). *N. Engl. J. Med.* 372: 825-834

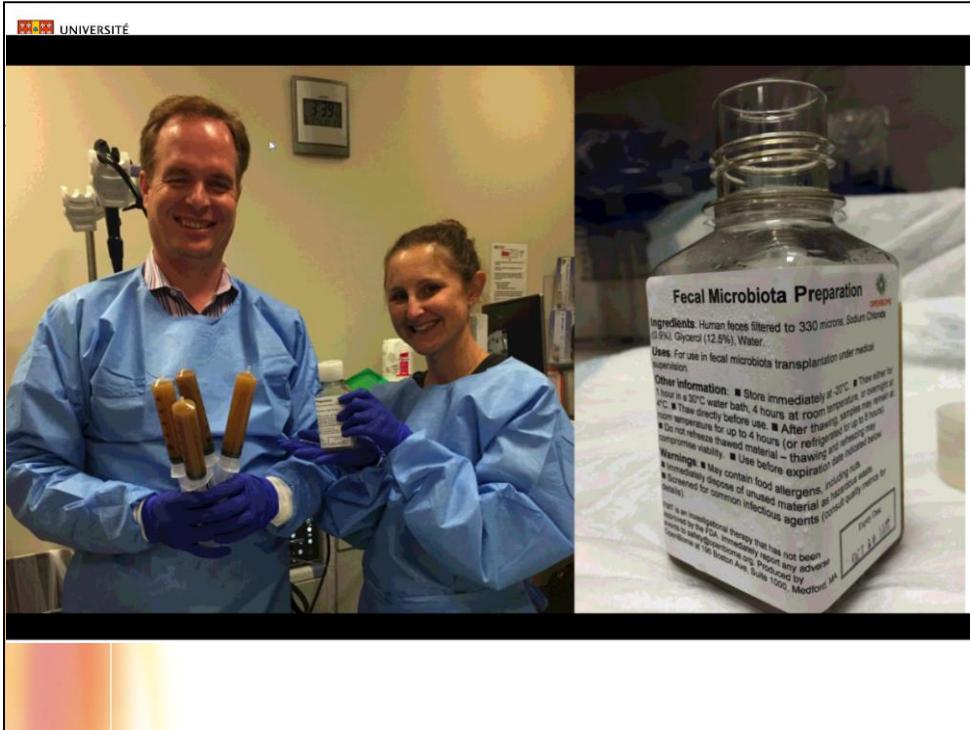
- Cause la plus probable d'infection nosocomiales
- Les symptômes varient: d'une diarrhée jusqu'à la mort
- 20-60% des patients subissent des récidives.

Parmi les infections nosocomiales, qui sont les infections contractées lors des soins de santé, les infections à *Clostridium difficile* font partie des plus courantes. Cette infection n'est pas une sinécure puisqu'elle était, en 2011, responsable de 29,000 morts aux Etats-Unis. En 2017, on a dépassé les 30,000 morts aux Etats-Unis et on en a noté plus de 250 au Québec. Cette maladie est généralement traitée par des antibiotiques ce qui ne règle pas toujours le problème puisque, selon les études, de 20-60% des patients font une ou des récidives dans les mois suivants. Le coût de ces infections nosocomiales est astronomique et a été estimé, en 2011, à plus de 4 milliards 800 millions de dollars aux Etats-Unis.



L'infection à *Clostridium difficile* est souvent la conséquence d'un traitement aux antibiotiques administré au patient pour différentes raisons. Le traitement aux antibiotiques, comme vous le savez maintenant, ne tue pas que les bactéries dangereuses pour la santé mais affecte la grande majorité des bactéries du microbiote intestinal ce qui fait dramatiquement chuter sa biodiversité ce qui permet ensuite à *C. difficile*, jusque là tenu respect par le flore intestinale normale. Quand ça se produit, la seule alternative valable était, jusqu'à tout récemment, de traiter le patient avec un autre antibiotique pour tuer les *Clostridium difficile*. Certaines cellules de *C. difficile* sont résistantes à l'antibiotique et demeurent vivantes dans le colon. qui peut expliquer les nombreuses récidives de la maladie chez les patients dont la flore intestinale est toujours affaiblie. Le transfert fécal redonne une flore saine u malade et lui permet de lutter efficacement contre les récidives

Image tirée de Pour la Science Novembre 2016



Je voulais laisser cette image d'un médecin en Oregon qui réalise de 3-5 transferts de microbiote fécal par semaine pour vous démontrer qu'il exister des individus qui sourient à l'idée d'insérer de grosses seringues là où vous savez... Sans blague, le premiers transferts de microbiote se faisaient de cette façon mais on utilise maintenant de plus en plus la colonoscopie qui permet de mieux distribuer la flore saine dans tout le tube digestif ou encore des gélules contenant la flore saine lyophilisée qu'on prend par la bouche.

- Suivi à long terme de 14 patients ayant reçu un transfert fécal pour éliminer les récidives à *C. difficile*
- Infection réglée en moins de 2-3 jours
- Patients retrouvent une flore plus diversifiée
- Restauration de la flore peut prendre jusqu'à un an
- Plus de rechutes
- Possibilité de traitements autologues

Et ça fonctionne très bien puisqu'on arrive aujourd'hui à régler de façon définitive les infections à *C. difficile* dans plus de 90% des cas à l'aide de TMF alors que le succès du traitement antibiotique sans récidive dépasse à peine les 30%. Bien que la restauration totale de la flore intestinale puisse demander jusqu'à un an, le traitement TMF augmente rapidement la biodiversité du microbiote intestinal élimine presque complètement les rechutes ou récidives.

- Thérapie utilisée pour améliorer l'état des malades souffrant de:
  - Maladie de Crohn
  - Colite ulcéreuse
- Plusieurs succès déjà rapportés
- Pour la colite ulcéreuse
  - Rémission clinique: 42% des cas
  - Amélioration des symptômes: 65% des cas

Quelques chercheurs ont pensé vérifié l'efficacité de ce genre de traitement pour les maladies inflammatoires de l'intestin telles la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse et on rapporte déjà, dans des études humaines, des taux de succès moins élevés que pour le traitement des infections à *C. difficile* mais quand même significatifs puisque, dans une étude de 2016, on notait, pour la colite ulcéreuse, des rémissions cliniques complètes dans 42% des cas et une amélioration significative des symptômes dans 65 % des cas.

- Après avoir vu que le débalancement du microbiote intestinal pouvait participer au développement de plusieurs maladies, on peut se demander si un des traitements possible ne réside pas dans la modulation de cette flore
- Quatre façons de moduler cette flore:
  1. Changement de diète incluant l'utilisation de prébiotiques
  2. Intervention à l'aide d'agents anti-microbiens
  3. Probiotiques
  4. Transfert fécaux

Parmi les découvertes hyper intéressantes faites depuis 2010, la possibilité de moduler la flore intestinale pour améliorer la condition de patients a commencé à faire son chemin. On étudie donc les effets de quatre différentes approches sur le retour à la santé. 1. à l'aide d'un simple changement de diète 2. de l'utilisation de prébiotiques, probiotiques ou symbiotiques, 3. de traitement antibiotiques ciblant une partie de la population microbienne intestinale ou 4. le remplacement complet du microbiote par transfert d'une nouvelle flore.

- Certaines études récentes sont parvenues à démontrer que des diètes particulières pouvaient mener à des microbiotes particuliers.
- Rôle important que pourraient avoir les prébiotiques (dont nous reparlerons) dans l'alimentation au cours des prochaines années.

L'amélioration du microbiote pourrait facilement par l'alimentation par une modification de la diète où le rôle joué par les pré et probiotiques pourrait être clé.

- L'utilisation d'antibiotiques ou de peptides antimicrobiens (surtout des bactériocines) à spectre étroit semble prometteuse comme nouvelle stratégie de contrôle du contenu de la flore intestinale.
- Exemple: la vancomycine module la flore intestinale en diminuant la proportion de firmicutes et de bacteroidetes tout en augmentant la proportion de protéobactéries
  - une diminution du gain de poids
  - un abaissement du taux de glucose sanguin et des triglycérides.

L'utilisation d'agents anti-bactériens affectant de façon ciblée la microflore intestinale pourrait aussi devenir un agent thérapeutique efficace puisqu'on a démontré qu'un antibiotique, en l'occurrence la vancomycine, était capable de modifier les rapports bactériens du microbiote intestinal en diminuant la proportion de Firmicutes et de Bacteroidetes tout en augmentant la proportion de Protéobactéries. Les résultats sont significatifs et démontrent une diminution du gain de poids et un abaissement du glucose sanguin, deux marqueurs importants pour la santé des individus.

- On en a déjà parlé

On a déjà parlé des transferts fécaux pour l'amélioration de patients souffrant de différentes maladies ou pour régler le cas d'infections récidivantes. Il s'agit là d'une façon draconienne de modifier la flore intestinale d'un individu mais qui conduit à des résultats extrêmement positifs jusqu'ici

## Qu'est-ce qu'un probiotique?

- “un microorganisme **vivant** qui, lorsque consommé en quantité suffisante, procure un effet bénéfique sur la santé de l'hôte”.
- Il doit contenir une ou des souches microbiennes définies, sélectionnées et caractérisées avec un minimum de  $10^9$  bactéries vivantes par portion

Une troisième façon de moduler la flore intestinale est via l'utilisation de pré et probiotiques. Commençons par quelques définitions. Un probiotique est un microorganisme vivant, un mot important, surtout pour les probiotiques ajoutés à des aliments périssables puisque les microorganismes doivent demeurer vivants jusqu'à la date de péremption de l'aliment et demeurer en quantité suffisante pour atteindre la quantité fixée par Santé Canada pour une portion soit 1 milliard de bactéries vivantes.

### Qu'est-ce qu'un prébiotique?

- Un prébiotique est un nutriment favorisant la croissance des probiotiques dans l'intestin.

### Qu'est-ce qu'un symbiotique?

- Un symbiotique est une association entre un pro et un prébiotique.

Les prébiotiques, quant à eux, sont des nutriments favorisant la croissance des probiotiques. Ce sont donc des aliments que les bactéries normales de l'intestin ne peuvent pas, la plupart du temps, utiliser pour leur croissance ce que les bactéries probiotiques sont capables de faire. Ingérer des prébiotiques se veut donc une façon de favoriser le développement des bactéries probiotiques toujours présentes dans notre intestin, bien qu'en très faible concentration chez certains individus, et ainsi y augmenter leur proportion au bénéfice de notre santé. Les symbiotiques des produits combinant à la fois des probiotiques et des prébiotiques

Quatre modes d'action potentiels ont été étudiés

1. Interférence avec les pathogènes: en étant mieux équipés que les pathogènes pour s'installer sur la muqueuse intestinale et vont compétitionner pour les nutriments disponibles
2. En améliorant l'étanchéité de la membrane épithéliale de l'intestin: mucine ↑, butyrate ↑ défensines ↑

On a démontré que les probiotiques possédaient quatre modes d'action qui, chacun à sa façon, peut améliorer notre santé. Ils peuvent d'abord interférer avec l'implantation de bactéries pathogènes dans l'intestin. En effet, les bactéries probiotiques sont souvent mieux équipées pour s'implanter sur la muqueuse intestinale, vont souvent mieux utiliser les nutriments disponibles et vont aussi, pour certaines espèce, produire des substances capables d'inhiber les bactéries pathogènes. Dans un deuxième temps, les bactéries probiotiques sont des bactéries productrices de butyrate qui, vous vous en rappelez peut-être, est une molécule que nos cellules épithéliales de la muqueuse intestinale sont capables d'utiliser et qui favorise une meilleure étanchéité de la muqueuse.

Quatre modes d'action potentiels ont été étudiés

3. Amélioration du système immunitaire: soit en modulant la production de cytokines, soit en jouant directement sur l'action des lymphocytes
4. Effet sur le système nerveux: production de neurotransmetteurs, modulation de la synthèse ou de l'expression de plusieurs messagers chimiques influençant l'humeur.

Le troisième mode d'action proposé veut que les bactéries probiotiques soient capables de moduler notre système immunitaire. On a démontré qu'elles pouvaient le faire soit en contrôlant la sécrétion de certaines cytokines (qui sont des espèces de messagers chimiques impliquées dans la régulation des fonctions immunitaires) soit en influençant directement l'action des lymphocytes, les cellules centrales de la réponse immunitaire. Finalement, les bactéries probiotiques peuvent avoir un effet sur le système nerveux, soit directement sur la production de certains neurotransmetteurs ou en influençant la synthèse ou l'activité de plusieurs molécules capables de jouer sur nos humeurs.

## Est-ce que ça fonctionne?

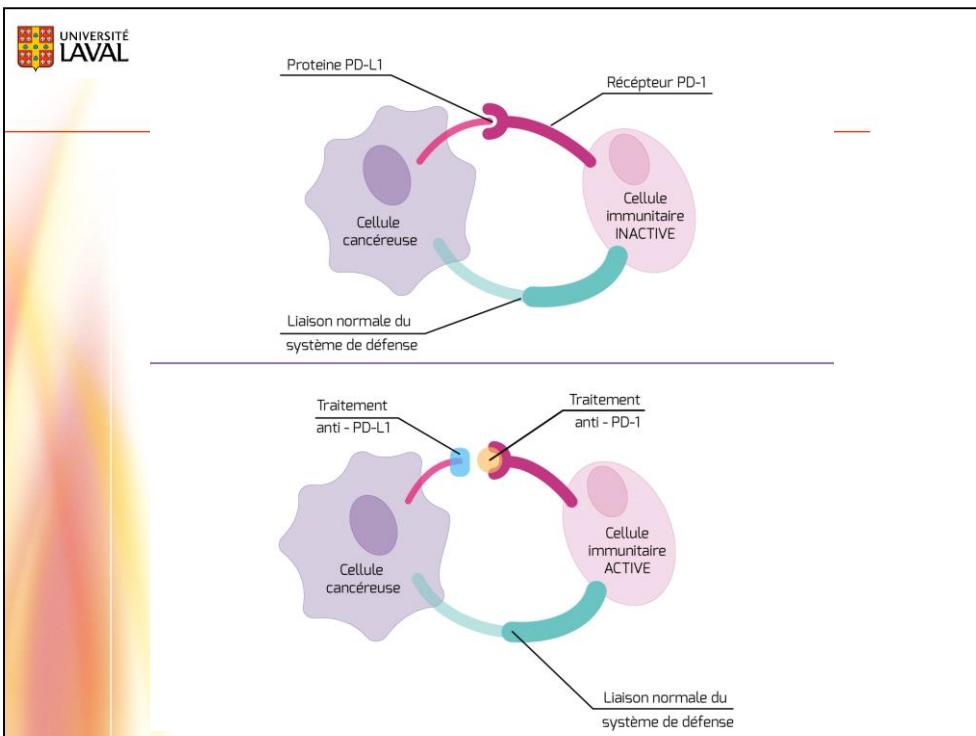
- Des résultats encourageants dans le traitement de plusieurs maladies
- Transposition des résultats obtenus chez des animaux pas toujours applicable chez l'humain
- Encore beaucoup d'études à faire

Est-ce que ça fonctionne? On a obtenu des résultats très encourageants sur des patients souffrant d'infections récidivantes à *Clostridium difficile* ou de maladies inflammatoires intestinales. On est même rendu un peu plus loin dans les modèles animaux où on a déjà démontré l'implication de certaines bactéries dans le contrôle de l'humeur ou le traitement de la sclérose en plaques par exemple. Il est cependant évident que nous allons avoir besoin d'études transversales sérieuses et bien contrôlées avant de pouvoir transposer les résultats expérimentaux obtenus chez la souris à l'humain.

## Dernière heure: Traitement du cancer et rôle du microbiote

- Un vieux rêve des scientifiques qui était de stimuler le système immunitaire pour qu'il participe à la lute anti-cancer est en voie de se réaliser
- Plusieurs cancers sont capables de garder le système immun inactif à leur égard
- L'utilisation d'anticorps spécifiques permet de bloquer certains récepteurs à la surface des cellules cancéreuses et permettent l'éveil du système immun.

Les six prochaines diapositives sont un ajout à ce module pour lequel vous ne retrouverez pas d'information dans le texte d'accompagnement, puisqu'il s'agit présentement d'un sujet extrêmement chaud en microbiologie. Il s'agit des rôles, autant positifs que négatifs de notre microbiote pourrait jouer dans le traitement des cancers. Cette première diapositive traite de l'arrivée de thérapies immunitaires pour contrer les cancers.. Ces traitements sont tellement prometteurs que certains scientifiques pensent qu'ils pourraient éventuellement remplacer la chimiothérapie d'ici 10 ans si les dernières percées sont confirmées. Pour en revenir à notre sujet, plusieurs cancers possèdent la propriété d'endormir notre système immunitaire en lui faisant croire que les cellules cancéreuses font partie des cellules normales de l'hôte. On verra, dans la prochaine diapositive, comment les chercheurs ont imaginé un système utilisant des anticorps qui permet au système immunitaire de maintenant attaquer les cellules cancéreuses



Une des façons des cellules cancéreuses d'endormir notre système immun est de lui faire croire que les cellules cancéreuses sont des cellules normales. Le système immunitaire empêche normalement les cellules T, un type de cellule immunitaire, d'attaquer les cellules normales en ayant recours à des protéines appelées points de contrôle. Par exemple, comme on peut le voir sur la figure du haut de cette diapositive, la liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anticorps), l'inactivation des lymphocytes T est levée. Ces cellules immunitaires vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales et de les détruire. Ce système est très pointu, beaucoup plus que la chimiothérapie et induit beaucoup moins d'effets secondaires.

Image tirée de:

<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/immunotherapy/?region=qc#ixzz56wcmRBkd>

## Dernière heure: Traitement du cancer et rôle du microbiote

- Il n'y a cependant que 30% des individus qui répondent bien à ce type de traitement
- Où ça devient intéressant, c'est que ces 30% possèdent tous un microbiote intestinal varié contenant une des deux bactéries suivantes: *Akkermensia muciniphila* ou *Enterobacter Hirae*
- Dans un modèle animal de souris germ-free, si on transfère le microbiote de patients qui ne répondent pas au traitement, les souris ne répondront pas elles non plus, sauf si on ajoute une des deux bactéries à leur microbiote

Quand ces traitements immunologiques fonctionnent, ils sont très efficaces mais ils ne fonctionnent présentement que chez 30% des individus. Ce qu'on est en train de réaliser, c'est qu'il semble y avoir une relation entre la santé de notre microbiote intestinal et la réussite ou l'échec du traitement immunologique. En effet, les 30% de patients qui répondent au traitement immunologique possèdent tous des microbiotes intestinaux variés et contenant une ou les deux bactéries suivantes : *Akkermensia muciniphila* et/ou *Enterobacter Hirae* toutes deux considérées comme des bonnes bactéries. Si on transfère un microbiote de patient qui répond au traitement immunologique à une souris axénique, elle répondra aussi au traitement. Si on transfère à une autre souris axénique le microbiote de patients qui ne répondent pas au traitement, la souris ne répondra pas à moins qu'on ajoute au transfert l'une des deux souches dont on vient de parler. C'est donc une preuve directe de l'influence du microbiote sur l'efficacité du traitement immunologique.

## Dernière heure: Traitement du cancer et rôle du microbiote

- Serons-nous capables de transposer ces résultats à l'humain, c'est ce qu'on saura dans les prochains mois
- Les scientifiques espèrent qu'une tranche importante du 70% de patients qui ne répondent pas au traitement y deviendront sensibles après l'addition de ces bactéries à leur microbiote

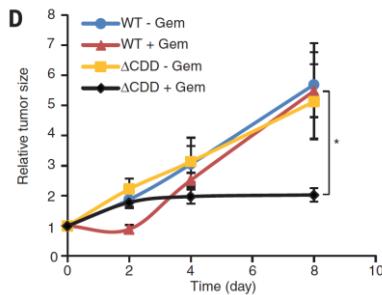
Il y a encore un bon bout de chemin avant de crier victoire mais, des scientifiques de tous les horizons fondent beaucoup d'espoir sur la modulation du microbiote intestinal pour améliorer l'efficacité des traitements immunologiques sur les 70% de patients qui y sont, pour le moment, réfractaires.

## Dernière heure: Traitement du cancer/microbiote tumoral

- Une autre découverte importante de 2017 a été de démontrer que plusieurs cancers possédaient leur propre microbiote et que celui-ci pouvait interférer de façon négative avec le traitement
- On a retrouvé, par exemple, des bactéries associées à des tumeurs du colon
- Ces bactéries étaient capables de dégrader l'agent chimiothérapeutique (gemcitabine) utilisé pour le traiter
- Dans ces cas, l'utilisation d'un traitement antibiotique avant la chimiothérapie serait recommandé

Une dernière nouvelle toute chaude avec plusieurs publications de fin 2017 et début 2018 vous sera présentée avant de conclure ce module. Il ne s'agit plus ici de microbiote intestinal mais de microbiote tumoral parce qu'on a découvert que des tumeurs solides de différents types de cancer possédaient leur propre microbiote. En soi, il s'agit d'une découverte fascinante mais qui prend une toute autre ampleur quand on a découvert, dans des tumeurs de pancréas et du colon de souris, que certaines bactéries du microbiote tumoral étaient capables de dégrader l'agent chimiothérapeutique utilisé dans le traitement. Si cette tendance se vérifie chez l'humain, et laissez moi vous dire qu'on y travaille présentement un peu partout dans le monde avec acharnement, on pourrait améliorer les chances de survie de plusieurs patients tout simplement en les soumettant à un traitement antibiotique avant la chimiothérapie pour éliminer de la tumeur ces bactéries qui interfèrent avec le traitement en diminuant de beaucoup son efficacité.

## Microbiote tumoral



Si, dans un modèle animal de tumeur du colon, on utilise une bactérie possédant (WT), ou non ( $\Delta$ CDD), l'enzyme nécessaire dans un modèle animal de tumeur du colon, pour dégrader la gemcitabine, on observe les résultats suivants: la tumeur progresse rapidement sauf dans la condition où on utilise la souche bactérienne incapable de dégrader l'agent de la chimiothérapie (courbe noire)

45

Toutes les bactéries capables de dégrader la gemcitabine, un agent utilisé dans le traitement de plusieurs cancers, utilisent, pour ce faire, une enzyme dont l'acronyme est CDD. Afin de vérifier l'impact de la présence de cette enzyme sur le traitement, on a créé un modèle animal de tumeur du colon ne contenant pas de microbiote et on y a ajouté la même bactérie possédant, ou non, cette enzyme. On a, par la suite, soumis ces souris au traitement à la gemcitabine. Dans tous les cas, la tumeur progresse rapidement sauf si on utilise une bactérie qui ne possède pas cette enzyme (courbe noire sur le graphique) alors que le traitement s'avère très efficace.

## Conclusions

- Nous espérons vous avoir convaincu de l'importance du microbiote intestinal dans le maintien santé et de l'effet de son débalancement dans le développement de la maladie
- Plusieurs rôles du microbiote intestinal encore à définir
- Modulation du microbiote prometteuse dans le traitement de plusieurs pathologies
- Nouveaux traitements devraient apparaître dans les prochaines années

Comme vous avez pu le constater, les bactéries qui nous habitent peuvent jouer plusieurs rôles dans le maintien de notre santé et le développement de plusieurs maladies. Des centaines d'équipes de recherche ont été créées au cours de la dernière décennie pour explorer ce domaine dont on a, je suis convaincu, qu'effleuré la pointe de l'iceberg jusqu'ici.

Sur ce, nous espérons que ce cours vous a plu mais surtout renseigné sur ce fabuleux monde de la microbiologie.

Merci de votre attention et portez vous bien

Si vous avez des questions concernant n'importe lequel des sujets évoqués dans ce cours, n'hésitez pas à nous écrire. Nous vous répondrons avec plaisir.

Finalement, si le cours vous a plu, n'hésitez pas à en faire la publicité autour de vous. Plus il y aura d'étudiants inscrits et plus nous serons capable de réaliser notre objectif principal qui est de faire connaître cette magnifique science qu'est la microbiologie