

La flore microbienne

l'organe invisible de l'homme

Jocelyne Favet, Université de Genève

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries est l'un des problèmes majeurs de la médecine moderne.

Il est dû à la grande souplesse adaptative des bactéries.

Il est urgent de trouver des stratégies alternatives à l'antibiothérapie pour les cas avec récidives.

Si la chimie échoue, peut-être peut-on utiliser la **lutte biologique**.

Dans la nature, les principaux ennemis des bactéries sont:

- les protozoaires
- les bactériophages
- les bactéries concurrentes

La recherche médicale nous conduit vers la **phagothérapie** et l'utilisation des **microflores** de l'homme.

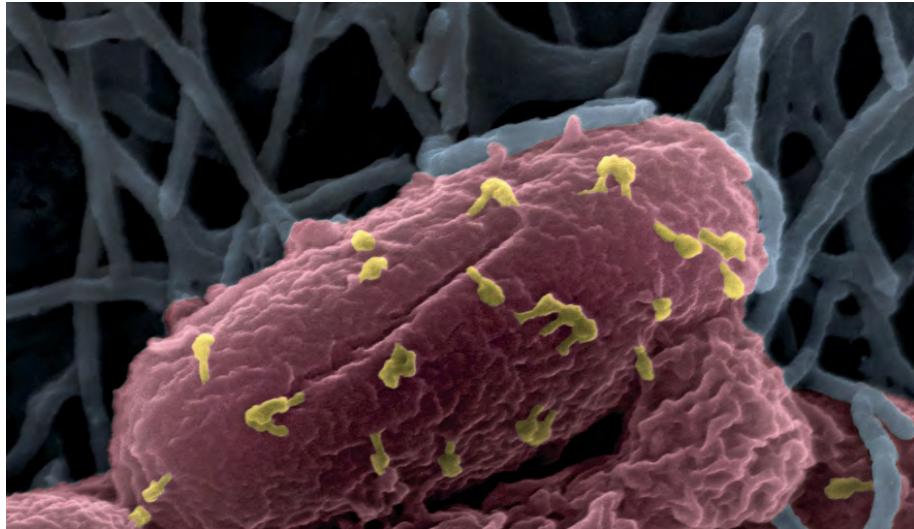


Photo Institut Pasteur

Phagothérapie

Félix d'Hérelle, l'un des découvreurs des bactériophages, a été un ardent défenseur de la phagothérapie (1915).

La découverte des sulfamidés et des antibiotiques a provoqué l'arrêt de ces recherches.

Aujourd'hui, il y a un net regain d'intérêt pour les phages.

Par exemple, le projet européen lancé en juin 2013

PHAGOBURN

auquel le centre des grands brûlés du CHUV et l'UNIL collaborent.

Il s'agit d'utiliser un cocktail de phages pour éviter les infections à *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* chez les grands brûlés.

Communication du CHUV.

La **sélectivité** des phages permet de **cibler** les bactéries à éliminer tout en **ménageant** la microflore.

Cependant, la relation phages-bactéries n'est pas stable, **elle évolue continuellement**.

La multiplication de phages en laboratoire va interrompre la co-évolution.

Les bactéries vont continuer à créer des moyens de défense, mais les phages ne pourront pas riposter.

D'où le risque à long terme d'une résistance bactérienne.

Bactéries commensales (microflores)

L'idée d'utiliser les bactéries commensales repose sur une observation:

chez une personne en bonne santé, ses microflores exercent une protection contre les micro-organismes pathogènes.

L'homme héberge un très grand nombre de bactéries:

100x plus que de cellules!

Toutes les surfaces en contact avec le monde extérieur (peau ou muqueuses) sont colonisées par une microflore variée.

La **biodiversité** induit les relations typiques des communautés environnementales:

- surtout la **compétition**

Ces relations conduisent à un **équilibre** entre les différentes populations.

Cette communauté est aussi en équilibre avec l'hôte.

Il s'agit de **relations symbiotiques**.

La symbiose met des milliers d'années pour s'établir.

Elle fonctionne à l'aide de **signaux** de reconnaissance entre l'hôte et ses symbiotes,

L'hôte doit aussi **neutraliser ses moyens de défense**, tout en installant des barrières.

Tout cela est **inscrit dans de nombreux gènes** de part et d'autre!

D'où la **stabilité** de ces associations.

La **flore intestinale** a été particulièrement bien étudiée.

On a observé qu'en absence de flore, le renouvellement cellulaire au niveau des cryptes (épithélium intestinal) est ralenti (sur des animaux axéniques).

On pense que les métabolites bactériens jouent un rôle dans l'apport énergétique.

Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives,
John Libbey, Eurotext, 2004

On sait que notre microflore nous **protège** par:

- l'occupation des lieux, donc compétition de croissance, évitant la colonisation par des pathogènes transitoires
- les réactions métaboliques qui libèrent des produits comme la thiamine, la riboflavine, la pyridoxine, les vitamines B12 et K
- la transformation de dérivés stéroïdiens apportés par la bile pour pouvoir être réabsorbés
- la digestion de la cellulose ou du lactose
- la stimulation du système immunitaire

Un déséquilibre de la flore intestinale pourrait influencer le développement de maladies comme l'obésité, le diabète de type 2 ou des allergies.

On a même parlé d'un rôle dans la dépression.

A l'évidence, nous dépendons de cette microflore.

<http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/medecine-greffe-fecale-nouvelle-forme-therapie-50596/>

Pour désigner l'ensemble de nos bactéries commensales, on parle de « **microbiome** », terme qui regroupe:

- les conditions physico-chimiques ambiantes
- la biodiversité microbienne
- les relations symbiotiques avec l'hôte et entre les diverses populations microbiennes
- la somme des génomes additionnels que contient notre corps.

Ce microbiome peut être considéré comme
un organe invisible indispensable à l'homme.

Transplantation fécale ou bactériothérapie fécale

Cette méthode est à l'étude pour traiter des infections à *Clostridium difficile* avec récidives.



Clostridium difficile

© AJC1, Flickr, cc by nc sa 2.0

La procédure consiste à transférer des matières fécales provenant d'un donneur sain dans le tractus gastro-intestinal du patient.

Il semblerait que l'administration par voie naso-duodénale soit la plus favorable.

Ces études sont menées dans différents pays, tant aux Etats-Unis ou au Canada qu'en Europe.

Partout, le taux de réussite est impressionnant.

Manifestement, la flore se reconstitue rapidement, remplaçant *C. difficile*, et ce de manière durable.

Une étude récente confirme ces résultats avec

- 94% de succès pour la transplantation
- contre seulement 27% pour les patients traités à la vancomycine.

Van Nood, E. et al. N. Engl. J. Med.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1205037> (2013)

Alors pourquoi cette méthode n'est-elle pas généralisée?

1. Beaucoup craignent les germes potentiellement néfastes que peuvent renfermer les selles (virus et parasites compris).
2. Même si une vingtaine d'études a été publiée, les essais ont tous été réalisés sur un petit nombre de patients.

http://www.slate.com/articles/health_and_science/medical_examiner/2011/01/the_enema_of_your_enemy_is_your_friend.single.html

Il est donc nécessaire de préciser la méthode:

- collecte des selles et protection des bactéries
- analyses microbiologiques et toxicologiques
- préparation de la dilution
- mode d'administration

Une étude clinique de grande envergure est indispensable pour justifier ce type d'intervention.

Le problème, semble-t-il, est le financement.

L'avantage de cette approche est la transplantation d'une **communauté symbiotique, déjà équilibrée***.

Les bactéries vont se retrouver dans leur habitat et rapidement le coloniser en retrouvant l'équilibre naturel d'une flore intacte en symbiose avec son hôte.

C. difficile n'a pas la possibilité de lutter contre ses compétiteurs.

* Plus on est proche de la flore originale, plus on a des chances que ça marche.

De plus, la méthode devrait marcher à long terme.

La symbiose agit comme un cadre assez rigide qui évite des dérapages.

Certaines études en cours prévoient l'analyse de la composition de la flore intestinale des patients après transplantation.

Ces données pourraient aussi mener à l'élaboration de traitements plus ciblés passant par la culture de bactéries en laboratoire.

Il semble moins probable que l'adjonction de quelques « bonnes bactéries » dans un intestin perturbé par la présence de l'infection suffise à restaurer une flore normale.

D'autant plus que le terrain est occupé par les bactéries pathogènes.

La transplantation de la flore dans son ensemble a plus de chance d'aboutir, car ces bactéries retrouveront plus rapidement l'équilibre naturel.

Conclusion

La nécessité de remplacer les antibiotiques nous amène à rechercher des stratégies nouvelles.

Parmi elles, la phagothérapie et la bactériothérapie.

L'idée d'utiliser notre microbiome, au même titre qu'un organe, en vue d'une transplantation semble prometteuse, en tout cas pour les affection intestinales.

Cette méthode pourrait s'avérer plus stable à long terme que l'antibiothérapie ou la phagothérapie.