**Chapitre 3 : Les micro-organismes pathogènes et le microbiote**

* 1. **Introduction**

Les micro-organismes sont omniprésents et interagissent de manière constante avec les humains. Bien que certains soient responsables de maladies, d'autres jouent un rôle crucial dans le maintien de la santé, en particulier au sein des microbiotes humains. De plus, les micro-organismes sont largement utilisés dans l'industrie agroalimentaire, notamment pour la production d'aliments fermentés. Ce chapitre aborde trois aspects principaux de ces interactions : les pathologies, le rôle des microbiotes.

**2- Pathologies : Les micro-organismes pathogènes et les maladies infectieuses**

Les micro-organismes pathogènes sont responsables de nombreuses maladies chez les humains, certaines ayant un impact mondial. Ces agents infectieux varient dans leurs modes d’action et les types de maladies qu’ils provoquent.

**2.1. Principaux micro-organismes pathogènes**

Les agents pathogènes sont classés en plusieurs catégories, chacune causant des maladies diverses chez les humains (tableau):

**3. Microbiotes : Les micro-organismes bénéfiques pour l'humain**

Le terme **microbiote** désigne l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, champignons, archées) qui colonisent divers environnements du corps humain, tels que l'intestin, la peau, la bouche, les voies respiratoires, et le vagin. Ces micro-organismes jouent un rôle clé dans la santé humaine, influençant de nombreuses fonctions biologiques essentielles. Les découvertes récentes révèlent que les déséquilibres dans ces microbiotes sont associés à un large éventail de maladies.



**Figure 1**. Les espèces bactériennes seront différentes en fonction des zones d’habitat plus ou moins humides, grasses, acides ou oxygénées. Les principaux facteurs influençant la communauté des micro-organismes dans l’intestin (représentés à gauche sous la silhouette humaine) sont présentés sous forme de gradient d’abondance. Le microbiote cutané compte de l’ordre de 1 million de bactéries par cm2 de peau contre 100 000 milliards de bactéries (1014) dans l’ensemble du tube digestif.

**Tableau 1** : les principaux pathogènes

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Type de micro-organisme | Exemple de pathogène | Maladie associée | Mécanismes d'infection | Caractéristique notable |
| Bactéries | Mycobacterium tuberculosis | Tuberculose | - Envahissement des tissus : provoque des lésions granulomateuses (tubercules) dans les poumons. | Résistance croissante aux antibiotiques ; peut rester latente des années avant réactivation. |
|  | Staphylococcus aureus (SARM) | Infections cutanées, septicémies | - Évasion du système immunitaire : utilise des mécanismes de résistance pour échapper à la phagocytose. | Infections nosocomiales fréquentes, résistance à la méthicilline. |
|  | Escherichia coli O157 | Infections alimentaires | - Production de toxines : produit des toxines responsables de diarrhées sévères et complications rénales. | Risque élevé d'infections alimentaires graves, complications possibles. |
| Virus | SARS-CoV-2 | COVID-19 | - Évasion du système immunitaire : mutation rapide permettant d'échapper à la réponse immunitaire. | Impact mondial sur la santé publique et l'économie, transmission par gouttelettes respiratoires. |
|  | Zika virus | Fièvre Zika, malformations congénitales | - Envahissement des tissus : affecte les tissus neurologiques, en particulier chez les fœtus. | Infections pendant la grossesse entraînant des malformations. |
|  | HIV | SIDA | - Évasion du système immunitaire : cible les cellules CD4, entraînant une immunodéficience. | Vulnerabilité accrue aux infections opportunistes. |
| Champignons | Candida auris | Infections nosocomiales | - Mutation et résistance aux traitements : résistant aux antifongiques classiques. | Problème croissant dans les hôpitaux, infections graves chez les immunodéprimés. |
|  | Aspergillus fumigatus | Aspergillose pulmonaire | - Évasion du système immunitaire : peut former des structures qui aident à échapper à l'immunité. | Infection fongique opportuniste chez les patients immunodéprimés. |
| Protozoaires | Plasmodium falciparum | Paludisme | - Envahissement des tissus : envahit les globules rouges, provoquant anémie et fièvre. | Résistances aux traitements, cas graves peuvent entraîner la mort. |
|  | Toxoplasma gondii | Toxoplasmose | - Évasion du système immunitaire : peut se cacher dans les tissus nerveux et musculaires. | Dangereux pour les femmes enceintes, risque d'infections graves. |
| Helminthes | Schistosoma mansoni | Schistosomiase | - Envahissement des tissus : affecte le système circulatoire, provoquant des troubles chroniques. | Maladie tropicale fréquente, transmission par contact avec de l'eau contaminée. |
|  | Strongyloides stercoralis | Infections chroniques | - Évasion du système immunitaire : peut éviter la détection par le système immunitaire pendant longtemps. | Complications sévères chez les immunodéprimés, pouvant entraîner une hyperinfection. |

**3.1. Le microbiote intestinal : un acteur central de la santé humaine**

L'homme héberge plusieurs microbiotes, distincts selon les zones du corps, comme le microbiote cutané, des voies oro-pharyngées, vaginal et intestinal. La prolifération des micro-organismes dépend des conditions spécifiques de chaque zone, telles que la disponibilité en nutriments, l'humidité et la présence ou absence d'oxygène. Chaque microbiote peut être limité à une niche particulière, comme les aisselles ou le dos. Un microbiote désigne une communauté complexe de micro-organismes, principalement des bactéries, mais incluant aussi des levures, archées, champignons et virus. Les bactéries, qui représentent plus de 90% du microbiote intestinal, sont les mieux connues et décrites, notamment dans le côlon. Ces micro-organismes interagissent entre eux et avec nos cellules, maintenant un équilibre dynamique dont l'abondance relative peut évoluer constamment.



**Figure 2.** Les espèces bactériennes dans le cors humain

Les espèces bactériennes du microbiote intestinal appartiennent à différents groupes bactériens (phyla), principalement les Firmicutes et les Bacteroidetes, tandis que les Proteobacteria, Actinobacteria, Verrucomicrobia, et Fusobacteria sont minoritaires mais essentiels. Chaque phylum regroupe des familles bactériennes, comme les Lactobacillales au sein des Firmicutes, qui contiennent différentes espèces, telles que Clostridium coccoides. Ce microbiote, composé de 800 à 1000 espèces, est propre à chaque individu, au point qu'il est considéré aussi unique que ses empreintes digitales. Certaines espèces, comme Faecalibacterium prausnitzii et Akkermansia muciniphila, sont présentes chez la majorité des individus et leur absence est liée à certaines pathologies. Les bactéries du microbiote ont des besoins nutritionnels spécifiques encore mal compris. À défaut de les cultiver en grande quantité, les chercheurs analysent leur ADN pour dresser des cartographies fines des microbiotes et des gènes qu’ils portent. Grâce aux méthodes de séquençage et de biologie moléculaire, des métagénomes ont été établis, représentant les génomes bactériens dominants et sous-dominants, permettant de mieux comprendre l’influence de ces bactéries sur la santé, la génétique, l’alimentation et les conditions de vie des individus.

**3.2. Les microbiotes cutané,  buccal, vaginal et pulmonaire humains**

Le microbiote humain varie selon les zones du corps en fonction des conditions locales telles que la disponibilité en nutriments, l'acidité et l'oxygène. Sur la peau, le microbiote est dominé par les Firmicutes, Protéobactéries, et Actinobactéries, dont Propionibacterium acnes, responsable de l'acné. Dans la cavité vaginale, les Lactobacilles représentent jusqu'à 70% des bactéries en raison de leur capacité à résister à l'acidité (pH 4,5) et à l'oxygène. Cependant, ces mêmes bactéries ne constituent qu'une fraction minime (moins de 1%) du microbiote intestinal, où les conditions sont différentes.

Dans le tube digestif, les Bacteroidetes sont prédominants, spécialisés dans la digestion des sucres complexes présents dans les fibres alimentaires. Par contraste, sur la peau, les Protéobactéries, comme Escherichia coli, sont plus abondantes, favorisées par les conditions locales.

Les surfaces du corps sont colonisées par des bactéries appartenant aux mêmes phyla que celles du tube digestif, mais leur abondance varie selon les environnements spécifiques. Les méthodes de séquençage modernes ont permis de découvrir, en 2010, le microbiote pulmonaire, qui contient environ 10 000 bactéries par gramme de tissu ou de fluide pulmonaire, principalement des Protéobactéries, Firmicutes, et Bacteroidetes. Cette découverte ouvre de nouvelles perspectives pour comprendre le rôle des bactéries dans l'immunité pulmonaire et la susceptibilité aux maladies respiratoires.



**Figure 3**. Comparaison des proportions des phyla majoritaires dans le microbiote intestinal et le microbiote cutané.

### 4. Les cellules humaines et les bactéries participent à la digestion

Les enzymes de nos cellules, comme les lipases, amylases et saccharases, permettent de digérer une grande partie des nutriments, tels que les graisses, les protéines et l'amidon. Cependant, nous ne pouvons pas digérer certains composants alimentaires, comme les fibres végétales composées d'oligopolysaccharides. Ce rôle est assuré par certaines bactéries, telles que Bacteroides thetaiotaomicron, qui dégradent ces fibres en nutriments simples, utilisables par notre organisme. En revanche, d'autres bactéries, comme Enterococcus rectale, sont incapables de digérer les fibres et dépendent des nutriments produits par leurs consœurs. Cela illustre la complexité de l'écosystème intestinal : si les fibres ne sont pas consommées ou si les bactéries capables de les digérer, comme B. thetaiotaomicron, sont altérées, la survie de bactéries comme E. rectale est compromise (Figure 4).

Une fois dégradés, les nutriments sont transportés dans les cellules intestinales par des protéines spécifiques, appelées transporteurs, puis exportés vers le sang. Ces transporteurs, régis par les bactéries intestinales et les cellules humaines, sont essentiels au passage des nutriments dans notre organisme. Par exemple, les bactéries intestinales influencent l'installation des transporteurs de fer dans les cellules intestinales. Toute perturbation de la flore bactérienne peut donc affecter la digestion et l'absorption des nutriments.

De plus, les bactéries intestinales ne se contentent pas de nous aider à digérer ; elles produisent également des substances nutritives, comme la vitamine K, indispensable à la coagulation sanguine. Sans elles, nous serions exposés à des troubles graves, tels que des hémorragies.



**Figure 4**. Illustration d’une chaine métabolique entre des bactéries intestinales grâce à la digestion d’un aliment. *B. tethaiotaomicron* est capable de digérer les oligo-polysaccharides des végétaux (fibres) et produit des métabolites. Parmi ces métabolites, les acides gras à chaînes courtes qui sont utilisés par d’autres bactéries comme E. rectale dont les fonctions enzymatiques ne sont pas capables de digérer les fibres. Des métabolites différents sont produits suite à l’utilisation des acides gras à chaines courtes.

### 5. Un écosystème microbiote/intestin : une barrière indispensable face à des intrus

Le tractus digestif, situé à l’interface entre l’extérieur et l’intérieur du corps, joue un rôle crucial de barrière protectrice. Nos cellules et les microorganismes intestinaux coopèrent pour empêcher la prolifération des pathogènes. Les bactéries intestinales, en formant une barrière physique et en façonnant le système immunitaire, contribuent à cette protection, tandis que nos cellules assurent un rempart sélectif. L’équilibre bactérien est essentiel, notamment pour prévenir les infections. Par exemple, l’utilisation d'antibiotiques à large spectre peut altérer cet équilibre en éliminant des bactéries bénéfiques, ouvrant ainsi la voie à des pathogènes comme Clostridium difficile.

L’épithélium intestinal, une couche de cellules en renouvellement constant, sépare le microbiote de l’intérieur de l’hôte. Cet épithélium assure l’absorption des nutriments tout en protégeant l'organisme des pathogènes. Lorsque la barrière épithéliale devient moins efficace, des dysbioses peuvent survenir, rendant le système moins apte à filtrer les bactéries.

Le mucus, produit par les cellules épithéliales spécialisées, constitue une autre barrière cruciale. Ce gel visqueux, composé de glycoprotéines complexes, éloigne les bactéries de l'épithélium et empêche leur contact direct avec les cellules. Le mucus sert également de source de nutriments pour certaines bactéries comme Bacteroides thetaiotaomicron. En l’absence de fibres alimentaires, ces bactéries peuvent dégrader le mucus, mais elles compensent en stimulant sa production, illustrant un exemple de mutualisme entre le microbiote et l’intestin. Certaines cellules intestinales produisent des métabolites ayant des actions anti-microbiennes. Ces composés anti-microbiens vont maintenir les bactéries à distance des cellules intestinales, évitant toute intrusion ou tout contact non contrôlé (Figure 5).



**Figure 5**. Principaux acteurs qui empêchent les bactéries de pénétrer dans l’organisme. L’épithélium intestinal, constitué de ses cellules bien serrées est en tant que tel une barrière physique. Les cellules à mucus qui produisent le mucus, sorte de gel, séquestrent les bactéries et empêchent qu’elles atteignent les cellules intestinales. Des cellules sont également spécialisées dans la production de peptides anti-microbiens qui peuvent tuer les bactéries si celles-ci ont réussi à traverser le mucus. Le système immunitaire « mucosal » peut également réagir contre des bactéries pathogènes.

### 6. Des bactéries qui éduquent notre système immunitaire

Le système immunitaire combat non seulement les infections virales, fongiques ou bactériennes, mais il régule également les bactéries intestinales. Les anticorps de type IgA, présents dans le tube digestif, piègent les bactéries pour faciliter leur élimination via les selles.

Nos cellules possèdent des récepteurs capables de détecter des composants bactériens, comme les lipopolysaccharides (LPS). Lorsque ces LPS sont reconnus, une réaction immunitaire se déclenche pour contrôler l'infection. Cependant, le système immunitaire fait preuve de tolérance envers certaines bactéries du microbiote intestinal. Si les LPS détectés ne sont pas jugés menaçants, la réponse immunitaire n'est pas activée. Cet équilibre délicat peut être perturbé, entraînant une réponse immunitaire excessive.

Le microbiote joue un rôle fondamental dans l’éducation du système immunitaire. Chez les animaux axéniques, dépourvus de microbiote, l'immunité reste immature, démontrant que la présence de bactéries est essentielle à cette maturation. L’acquisition progressive des différentes espèces bactériennes au cours de l'enfance est cruciale pour ce processus. Une perturbation de cette séquence d’acquisition pourrait altérer la maturation immunitaire, augmentant le risque de développer des allergies.

### 7. Le couple microbiote/cellules intestinales : un dialogue qui s’entend dans tout l’organisme



**Figure 6.** Les métabolites produits par le microbiote dans l’intestin peuvent être transportés jusqu’au sang par les cellules intestinales.

Les métabolites produits par les bactéries intestinales peuvent interagir avec divers organes, y compris le cerveau, via la circulation sanguine. Le tube digestif, riche en nerfs et en récepteurs, reconnaît certaines de ces molécules, permettant une communication directe entre l'intestin et le cerveau à travers des connexions nerveuses.

L'association microbiote-cellules intestinales, en plus de faciliter la digestion et l'absorption des nutriments, produit également des signaux qui peuvent se propager dans tout l'organisme. Ces signaux peuvent être des métabolites bactériens, des fragments bactériens, ou encore être émis par les cellules intestinales elles-mêmes. Ils voyagent dans le sang pour affecter divers organes, mais peuvent aussi agir localement. Dans ce cas, les connexions nerveuses présentes dans l'intestin, activées par les métabolites, transmettent l'information au cerveau via le nerf vague.

En somme, bien que physiquement limité au tube digestif, le duo microbiote-intestin exerce son influence à distance, notamment à travers l'axe intestin-cerveau, jouant ainsi un rôle central dans cette communication.