

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Isaure LAMOUREUX**

Le 21 novembre 2016

### **FLORE INTESTINALE ET PATHOLOGIE: étude historique des concepts du microbiote**

Directeur de thèse : Dr Leonardo ASTUDILLO

#### **JURY :**

Monsieur le Professeur Philippe ARLET	<b>Président</b>
Madame le Professeur Elisabeth ARLET-SUAU	<b>Assesseur</b>
Monsieur le Professeur Eric OSWALD	<b>Assesseur</b>
Monsieur le Docteur Serge BISMUTH	<b>Assesseur</b>
Monsieur le Docteur Claude GENDRE	<b>Assesseur</b>

# THÈSE

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Isaure LAMOUREUX**

Le 21 novembre 2016

### **FLORE INTESTINALE ET PATHOLOGIE: étude historique des concepts du microbiote**

Directeur de thèse : Dr Leonardo ASTUDILLO

#### **JURY :**

Monsieur le Professeur Philippe ARLET	<b>Président</b>
Madame le Professeur Elisabeth ARLET-SUAU	<b>Assesseur</b>
Monsieur le Professeur Eric OSWALD	<b>Assesseur</b>
Monsieur le Docteur Serge BISMUTH	<b>Assesseur</b>
Monsieur le Docteur Claude GENDRE	<b>Assesseur</b>

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2016**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHE Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHE Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Étienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHE Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		
		<b>P.U. Médecine générale</b>	
		M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
		M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale

**P.U. - P.H.**

**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

**P.U. - P.H.**

**2ème classe**

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves  
 Dr CHICOULAA Bruno  
 Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
 Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre  
 Dr ANE Serge  
 Dr BIREBENT Jordan

## **REMERCIEMENTS**

### **A notre président du jury, monsieur le professeur Philippe ARLET**

Je vous suis reconnaissante d'avoir approuvé et encouragé ce sujet de thèse audacieux. Je vous remercie de l'aide que vous avez apportée à sa réalisation.

Vous me faites l'honneur de présider le jury, veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma haute considération.

### **A mon directeur de thèse, monsieur le docteur Leonardo ASTUDILLO**

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée pour mener cette recherche, ainsi que pour le temps que vous m'avez consacré et vos précieux conseils.

Permettez-moi de vous témoigner ma sincère reconnaissance.

### **A madame le professeur Elisabeth ARLET-SUAU**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et mes sincères remerciements.

### **A monsieur le professeur Eric OSWALD**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse éclairée par les travaux auxquels vous participez. Je vous prie d'agréer l'assurance de ma haute considération.

### **A monsieur le docteur Serge BISMUTH**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, en tant que maître de conférences universitaire et médecin généraliste, spécialité à laquelle ce doctorat me confie. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

### **A monsieur le docteur Claude GENDRE**

Vous me faites l'honneur et l'amitié de participer au jury de cette thèse. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon parcours universitaire et à mes travaux, pour votre encadrement au cours des stages et le partage généreux de conseils et de connaissances. Permettez-moi de vous témoigner ici toute ma gratitude.

## REMERCIEMENTS

Je remercie tous les thérapeutes, médecins ou non, dont j'ai croisé la route qui m'ont enseigné leur médecine, m'ont inspirée, et m'ont encouragée à poursuivre cette vocation. Je remercie les patients qui m'ont témoigné de l'enthousiasme et confortée dans ce projet de vie.

Je remercie mes parents pour leur aide indispensable à la réalisation de mes études. Et ma mère pour sa relecture endurente et attentive.

Merci à tous ceux qui ont participé à la rédaction de cette thèse malgré eux.

Je remercie particulièrement les docteurs Valérie SOHET, Claudie GENDRE, Nathalie BLOCH-PLOUVIER pour leur soutien et leur amitié.

Je dédie cette thèse :

A mon père et ma mère, qui ont vivement souhaité cet aboutissement.

A tous ceux qui trouveraient dans mon travail un éclairage utile.

Ainsi qu'au docteur Paul PELAGE. Merci pour tes encouragements. Et pour m'avoir réconciliée avec le numérique par le biais des podcasts, me donnant accès à un immense champ de connaissances lumineuses qui ont éteint ma soif plusieurs heures par jour pendant ces trois années d'internat, et ne sont pas sans rapport avec mon intérêt pour le microbiote.

« Le coup d'Œil sur l'Histoire [...] vous donne des perspectives sur votre époque et vous permet d'y penser davantage, d'y voir davantage les problèmes qui sont les mêmes ou les problèmes qui diffèrent ou les solutions à y apporter »

Marguerite Yourcenar

« Cette ancienne symbiose [entre limaces de mer et chloroplastes des algues qu'elles ingèrent]... conserve après 40 ans de recherches une partie de ses mystères.

Mais à la fascination pour des réponses simples et extrêmes se sont aujourd'hui substitué un questionnement plus ouvert et des réponses provisoires, nuancées et encore incertaines.

Ainsi avance souvent la recherche : de la surprise initiale à l'émerveillement, de l'émerveillement au questionnement puis du questionnement à la certitude, soudain, d'avoir dévoilé le mystère.

Puis vient le temps où les réponses à leur tour se transforment en questions.

La science va sans cesse se raturant elle-même... La science cherche le mouvement perpétuel, elle l'a trouvé, c'est elle-même [...] « la science est l'asymptote de la vérité » »

Jean-Claude Ameisen, « Sur les épaules de Darwin », émission de France Culture diffusée le 31-10-2015

« Si je pouvais vivre ma vie à nouveau, je la consacrerai à prouver que les germes cherchent leur habitat naturel, les tissus malades, plutôt que ne sont les causes de la maladie des tissus »

Citation attribuée à Rudolf Virchow (1821-1902)

« Tout ce qui est sage a déjà été pensé : il faut essayer seulement de le penser encore une fois »

Johann Wolfgang Goethe

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION : LA NECESSITE D'UNE ETUDE HISTORIQUE.....</b>	<b>1</b>
<b>METHODOLOGIE.....</b>	<b>3</b>
<b>ETUDE</b>	
<b>PREMIERE PARTIE : Etude chronologique des concepts.....</b>	<b>4</b>
I.    Aux origines du concept de « flore intestinale » .....	4
I.1) L'intestin : organe entre maladie et guérison depuis l'antiquité.....	4
I.2) Les associations biologiques : émergence du concept de symbiose (XIX <sup>ème</sup> siècle).....	5
I.3) Passage des concepts d'association biologique en microbiologie.....	7
I.4) Naissance de la microbiologie (1850-1900) : quel statut pour les bactéries ?.....	8
II.   Le microbisme intestinal à la confluence entre deux concepts (tournant du XXème siècle).....	10
II.1. Etudes de la « flore intestinale » et physiologie intestinale (1880-1915).....	10
II.1.1) Comptage et identification des germes, concept de flore.....	10
II.1.2) Physiologie digestive et théorie de l'autointoxication intestinale.....	12
II.1.3) La perméabilité intestinale aux bactéries.....	15
II.1.4) Une théorie controversée.....	16
II.2. La pensée influente d'Elie Metchnikoff (1845-1916).....	17
II.2.1) Notion de microbes favorisants ou « empêchants ».....	18
II.2.2) Une flore inutile et nocive.....	19
II.2.3) Sénescence et longévité.....	20
II.2.4) Sur les expériences d'ablation du colon.....	22
II.3. La Bactériothérapie intestinale (1890-1920).....	22
II.3.1) Le rôle de la nutrition et de la physiologie.....	23
II.3.2) Les microbes « empêchants ».....	23
II.3.3) Les levures.....	24
II.3.4) Le bacille bulgare.....	24
II.3.5) La multiplication des spécialités.....	26
II.3.6) Immunité et vaccinothérapie intestinale.....	27
II.4. Bons ou mauvais microbes au début du XXème siècle, entre orthobiose et symbiose .....	28
II.4.1) Des microbes non nuisibles ou bienfaisants.....	28
II.4.2) Des microbes potentiellement nuisibles : la notion de terrain.....	28
II.4.3) L'orthobiose selon Metchnikoff, un nouvel hygiénisme.....	29
II.4.4) La flore intestinale réalise la symbiose humaine.....	29
II.4.5) La naissance d'une écologie ?.....	30
II.4.6) Les recherches sur la flore et le darwinisme.....	31

III.	Des probiotiques et des antibiotiques.....	32
III.1.	Les probiotiques.....	32
III.1.1)	Lactobacilline contre <i>L. acidophilus</i> (1920s).....	32
III.1.2)	<i>Saccharomyces boulardii</i> (1923).....	33
III.1.3)	De l'antibiose naturelle aux antibiotiques synthétiques (1920s-1940s).....	34
III.1.4)	Détour par l'antibiose naturelle et les phages.....	35
III.1.5)	Le concept de probiotiques (1953-...).....	36
III.2.	Iatrogénie des antibiotiques.....	37
III.2.1)	La résistance aux antibiotiques (1930s).....	37
III.2.2)	Les antibiotiques pourvoyeurs de dysbiose (1940s): l'identification de <i>Clostridium difficile</i> .....	37
III.3.	Influence de la filière agroalimentaire dans l'usage des probiotiques (1960-1990).....	38
IV.	LE TOURNANT DU 21 <sup>ème</sup> SIECLE, EN CONCORDANCE AVEC LE PREMIER CHAPITRE.....	41
IV.1.	Des méthodes d'étude pour un nouvel essor de la recherche (1970s-...).....	41
IV.1.1)	La composition de la « flore » .....	41
IV.1.2)	La structure de la « flore » : les biofilms.....	44
IV.1.3)	La gnotoxénie.....	45
IV.1.4)	Les « Omics » .....	47
IV.2.	Physiologie : le microbiote comme organe (1980s-...).....	48
IV.2.1)	L'effet barrière.....	49
IV.2.2)	L'hôte et le microbiote se déterminent l'un l'autre.....	49
IV.2.3)	Action systémique du microbiote intestinal : l'auto-intoxication renouvelée.....	52
IV.2.4)	Action systémique du microbiote au sein des grands axes physiologiques.....	54
IV.3.	Pathologie du microbiote (2000s-...).....	55
IV.3.1)	Une bactérie pour une maladie : La « bactérie de ».....	55
IV.3.2)	Arguments pour la dysbiose ou le dysbiome.....	57
IV.3.3)	Le microbiote intestinal face à la théorie hygiéniste.....	60
IV.3.4)	La pharmacobiotique : nouvelle bactériothérapie.....	61
IV.4.	L'écologie microbienne intestinale.....	64
IV.4.1)	Le concept d'écosystème.....	64
IV.4.2)	Un système résilient.....	66
IV.4.3)	La notion de terrain.....	66
IV.4.5)	La coévolution hôte-microbiote comme clé de l'écologie microbienne.....	67
	<b>DEUXIEME PARTIE : Discussion.....</b>	<b>70</b>
I.	Evolution du concept.....	70
II.	Le nouvel organe.....	72
III.	A quel changement de paradigme assistons-nous ?.....	76
	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>80</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>81</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>94</b>
	<b>REPERES CHRONOLOGIQUES</b>	

## **INTRODUCTION**

### **LA NECESSITE D'UNE ETUDE HISTORIQUE**

Les idées scientifiques sont le fruit d'une époque, dans toute la complexité de son contexte culturel. Certes, elles sont portées par des personnages retenus par l'Histoire comme emblématiques d'une découverte. Mais elles appartiennent en fait à un ensemble d'intellectuels qui s'influencent les uns les autres. La communauté de chercheurs est soumise à l'ambiance scientifique, sociale, politique, religieuse de son époque qui fertilise la naissance des concepts, indépendamment des individus que l'Histoire mettra en exergue. Les historiens rappellent souvent ce caractère ubiquitaire et synchrone de l'émergence d'un courant scientifique ou artistique.

Nombreux sont les scientifiques en France et à travers le monde qui ont participé à l'histoire du microbiote. Ma thèse a pour objectif, en parlant d'hommes et de leurs découvertes singulières, de dégager l'histoire d'un concept, celui du microbiote intestinal, objet d'étude connaissant un formidable essor et promettant de grandes avancées en santé. Face à l'effervescence de la recherche, il nous semble nécessaire de prendre conscience de l'origine des croyances et des savoirs qui alimentent notre pensée, de la nature culturelle ou scientifique des idées qui la fondent, afin de ne pas se méprendre sur l'interprétation et les intentions que l'on prête aux découvertes qui se succèdent actuellement avec vitesse.

Le microbiote intestinal, dénommé ainsi depuis les années cinquante seulement, est un objet scientifique défini comme l'ensemble des microorganismes vivants dans l'intestin. Il questionne la science dans tous les domaines, aussi bien la santé, la génétique et l'épigénétique, que l'environnement et sa dimension écologique, la biologie et les théories de l'évolution... Il interroge aussi, depuis sa découverte, le reflet spirituel de la science qu'est la philosophie. Le manipuler dans un de ces domaines, entraîne naturellement des conséquences matérielles et/ou idéologiques dans les autres domaines. C'est cette complexité que nous nous efforcerons de démêler grâce à un éclairage historique.

L'objectif secondaire de notre tâche serait de déterminer si l'évolution des concepts constitue ou non un changement de paradigme en médecine, nous obligeant, dans les années à venir, à rénover notre regard sur la maladie et favoriser de nouvelles approches thérapeutiques et préventives.

Notre essai se voudra essentiellement chronologique dans une première partie. Après avoir brièvement dépeint le contexte scientifique qui précède la découverte de la flore intestinale à la fin du dix-neuvième siècle, nous montrerons comment les concepts de symbiose portés par les naturalistes rejoignent, et mettent à l'épreuve, les paradigmes médicaux en matière de bactériologie qui se mettent en place à l'aube du vingtième siècle. Cet enrichissement de la pensée médicale connaîtra rapidement un essoufflement que nous aborderons dans un troisième chapitre. Enfin, dans les années 1970, le microbiote intestinal redevient un objet d'étude de grande importance. Nous montrerons, au chapitre quatre, que la recherche reprendra les mêmes chemins que ceux empruntés un siècle auparavant et que les idées, les concepts, les interrogations, émergeront de la même manière à partir de ces découvertes, à la mesure d'une nouvelle époque, réalisant une véritable concordance des temps.

La deuxième partie de notre travail vise à prendre du recul sur cette analyse historique afin de l'appréhender dans sa globalité et d'en dégager les principales réflexions qui peuvent être nécessaires à la prise en compte du microbiote intestinal en médecine aujourd'hui.

Nous espérons que l'usage des repères chronologiques en annexe facilitera la lecture.

On reprochera peut-être l'usage fréquent des citations, mais il nous a semblé que la restitution du vocabulaire employé dans les publications est la meilleure façon de se représenter les concepts qui les sous-tendent.

## METHODOLOGIE

Pour réaliser ce travail, nous avons accordé de l'importance à la diversification des ressources, l'étude du microbiote intestinal faisant appel aux connaissances et travaux dans tous les domaines scientifiques.

Nous avons procédé, d'une part, en recherchant par mots-clé sur les moteurs de recherche de différentes bases de données. Les mots-clé les plus fréquemment utilisés étaient, à la fois en français et en anglais: « microbiote intestinal », « microbiotes », « microflore », « flore intestinale », « bactériothérapie », « Metchnikoff », « auto-intoxication », « probiotiques », « prébiotiques », « *Saccharomyces boulardii* », « *Clostridium difficile* », « écologie », « symbiose », « dysbiose », « métagénome », « omics », « antibiotiques », « système immunitaire », « transfert de microbiote fécal », « endotoxémie », « axe intestin-cerveau ». Les mots étaient inscrits soit seuls soit en association entre eux et/ou associés au mot "histoire".

La recherche dans la banque de données *Pubmed* sur nous a donné accès aux publications des études cliniques portant sur les thérapies bactériennes et la physiopathologie du microbiote ainsi que les études historiques et les nombreuses revues de littérature discutant de l'état des lieux des connaissances en matière de microbiote.

La librairie numérique *jstor.org* n'a pas échappé à la recherche systématique par mots-clé et nous avons traité plusieurs pages de revues ou journaux archivés. De même que la bibliothèque numérique nationale française *gallica.bnf.fr* dans laquelle on peut feuilleter des ouvrages, dont les Annales de l'Institut Pasteur.

Les moteurs de recherche *google.fr* et *scholar.google.fr* nous ont permis d'élagir nos recherches à de nombreux domaines et de lire les thèses publiées en France traitant du microbiote intestinal et en particulier des probiotiques. Le site *books.google.com* donne accès à de nombreux ouvrages notamment en langue étrangère sur le sujet, nous offrant d'autres points de vue historiques.

Le site des archives ouvertes *HAL.archives-ouvertes.fr* nous a permis de lire d'anciens ouvrages ainsi que des travaux récents portant sur les sciences de la symbiose.

D'autre part, les bibliothèques universitaires de Toulouse ont mis à notre disposition des ouvrages dans les secteurs de médecine, d'histoire de la médecine, de sciences, de sciences sociales.

Nous avons aussi utilisé les informations diffusées sur les sites dédiés au microbiote: *human-microbiome.org* et le site de l'INRA de Jouy-en-Josas.

## ETUDE

### PREMIERE PARTIE : Etude chronologique des concepts

#### I. Aux origines du concept de « flore intestinale »

##### I.1) L'intestin : organe entre maladie et guérison, depuis l'antiquité

Nous n'aborderons pas dans le détail l'anthropologie de l'intestin et des selles, ni l'histoire des représentations de cet organe, mais il est intéressant de noter son importance dans la pensée médicale depuis des temps immémoriaux.

Par ses facultés à digérer les aliments et nous nourrir, l'intestin est depuis toujours reconnu comme un organe de vie. Mais il est aussi pourvoyeur de maladies, parfois infesté de vers identifiables à l'oeil nu, et le dérèglement du transit qu'est la diarrhée peut entraîner la mort. Si la maladie est représentée comme l'agression du corps par un mal extérieur, son extirpation sera possible avec un moindre mal par le traitement du seul organe faisant communiquer directement l'intérieur et l'extérieur : l'intestin. On retrouve ainsi l'usage de vomitifs et de purgatifs dans nombre de civilisations anciennes. Aussi, les lavements intestinaux semblent représenter une pratique thérapeutique polyculturelle, ubiquitaire à travers le monde, dans les sociétés primitives et antiques [1].

Dans l'Egypte ancienne, par exemple, le malade subit une agression par des agents pathogènes non visibles, soit produits par son propre corps, soit véhiculés par l'air, la nourriture, ou infligés par les divinités. On pense que les hommes accumulent en eux des substances animées provenant de l'air et de la nourriture dont la décomposition peut être à l'origine d'une intoxication et d'un blocage de la circulation des liquides corporels. Certaines de ces substances, à l'instar des bactéries de la flore digestive, ont d'abord été considérées comme utiles par leur rôle dans la décomposition des aliments avant qu'il ne leur soit attribué un caractère pathogène. La purge par les émétiques et les lavements est une pratique préventive et curative [2].

Quel que soit le paradigme médical, les lavements ont leur place. Dans la médecine hippocratique, ils permettront une élimination des humeurs en excès. La théorie des humeurs subsiste dans la pensée médicale du Moyen-âge, de la Renaissance, au dix-neuvième siècle et même au-delà. Le premier médecin d'Henri II (1519-1559) nous précise que les lavements, plus efficaces que les potions, sont indiqués pour traiter les douleurs, les ulcères, les fluxions, adoucissent les humeurs âcres et « attirer les humeurs des parties voisines ». Il

ajoute qu' « Outre les flatuosités, les matières fécales et les restes alimentaires, il s'amassent beaucoup d'autres superfluités dans les intestins ». Il explique plus loin que la purgation (incluant vomitifs et lavements) est le « propre remède de la cacochymie », capable de traiter les humeurs très impures, et parfois plus efficace que la saignée dans la « cacochymie des veines » [3].

La description des vers intestinaux se développe en Europe au seizième siècle. On supposait depuis l'antiquité qu'ils apparaissaient par génération spontanée en conséquence de la maladie plutôt que comme sa cause [4]. L'idée s'inverse alors. Grâce à la pratique de l'autopsie, montre leur rôle dans les occlusions intestinales. Il indique qu'ils peuvent libérer des toxines et des poisons responsables de migraines, de vertiges, d'épilepsie [4].

Ainsi, la connaissance d'un retentissement systémique d'un déséquilibre intestinal remonte aux lointaines civilisations. L'intestin est pourvoyeur de maladies et de mort mais permet aussi de restaurer la santé : l'alimentation est un constant pilier de la thérapeutique – primordial pour Hippocrate - et si les purges soignent, les lavements sont parfois utilisés en prévention.

## **I.2) Les associations biologiques : émergence du concept de symbiose (XIX<sup>ème</sup> siècle)**

Nous l'avons vu, en occident, l'association de l'homme et des vers intestinaux est d'abord conceptualisée comme un parasitisme secondaire au déséquilibre des humeurs avant qu'émerge l'idée de leur possible pathogénicité. Les recherches sur les associations biologiques prennent leur essor plus tard, au cours de la seconde moitié du dix-neuvième siècle, grâce, initialement, à l'étude de la lichénologie, et permettront un formidable enrichissement de la pensée scientifique en matière de parasitisme intestinal.

P.J. Van Beneden (1809-1894), zoologiste belge célèbre pour avoir développé les concepts de parasitisme et de commensalisme, en manifeste d'ailleurs le souhait :

« Les temps sont passés où la viciation des humeurs et l'altération des parenchymes étaient des conditions suffisantes pour la formation des parasites, et où leur présence était regardée comme un épiphénomène résultant de dispositions morbides de l'organisme. Nous avons tout lieu d'espérer que ce langage d'une autre époque aura bientôt complètement disparu des livres de physiologie et de pathologie. Ni le tempérament ni les humeurs n'ont rien à faire avec les parasites et ceux-ci ne sont pas plus abondants chez des individus cachectiques que

chez ceux qui jouissent de la santé la plus brillante. Au contraire, tous les animaux sauvages hébergent leurs vers parasites propres, et la plupart d'entre eux ont à peine vécu en captivité, que Nématodes comme Cestodes disparaissent complètement. » [5].

De purement descriptive dans les années 1860, l'étude des associations biologiques devient expérimentale et fait l'objet de débats d'idées, influencés par les diverses théories de l'évolution, transformistes, néo-lamarckiennes ou darwiniennes [6]. Le concept de parasitisme, désignant la vie d'un individu aux dépens de son hôte, se distingue du commensalisme à cette période. Ce terme des années 1860 signifie étymologiquement « compagnon de table » et fait référence à l'association de deux espèces avec ou sans partage de compétences. Mais l'idée qu'un commensal peut devenir parasite est déjà adoptée. P.J. Van Beneden définit un commensalisme fixe ou libre selon s'il peut changer d'hôte. Observer la complexité du monde vivant lui fait remettre en question la hiérarchisation des êtres selon des critères d'infériorité qui semble perdre son sens.

La sémantique et les concepts s'enrichissant de concert, on voit apparaître en 1873 la première notion de « mutualisme » [6]. Si le terme préexistait dans la littérature, c'est à Anton de Bary (botaniste, microbiologiste et chirurgien allemand), en 1879, que l'on attribue la diffusion du concept de « symbiose » selon une acception large, regroupant les différents modes d'association ayant en commun le principe du « vivre ensemble » [7]. Cette définition est contestée, notamment en 1893 par Sir Roscoe Pond (juriste américain), qui considère que « l'hôte gagne à la relation avec le symbiote qu'il considère comme parasite, mais en sacrifiant une part de ses ressources ou structure. » [8]. Famintsyn (botaniste académicien russe, 1835-1918) ajoute à la définition de de Bary une dimension de complémentarité et d'interaction. Par la suite, « La question n'est plus vraiment de savoir si la symbiose est plus ou moins mutualiste, plus ou moins parasitaire. Il s'agira plutôt d'y sonder le degré d'autonomie des partenaires en présence et de décrire ce que représente le complexe vivant qui émerge de ces relations. », comme l'explique O. Perru dans son ouvrage relatif à l'histoire des associations entre êtres vivants [9].

Le lien entre symbiose et évolution semble d'emblée conceptualisé: « chez Darwin, la sélection naturelle conditionne les formes d'associations animales et végétales qui apparaissent. Mais l'association est aussi une manière de résister à la pression de sélection » [10]. Le rôle de l'association dans la défense de l'organisme est défendu par d'autres intellectuels tels que Cuenot [11]. En revanche, chez de Bary, par exemple, l'idée du rôle de la symbiose dans l'hérédité n'est pas défendue. Dans le domaine de la symbiose, le tournant

du vingtième siècle est marqué par la découverte des chloroplastes, de la bioluminescence des animaux et des mitochondries en 1918, suscitant le questionnement, et conduisant à l'individualisation d'une science, la symbiogenèse, dont l'un des représentants, après Faminstsyn, est Mereschkowsky (1855-1921): le mécanisme de symbiose intracellulaire vient enrichir les théories de l'évolution et préciser encore les modes d'associations : l'Ectosymbiose, endosymbiose et l'endocytosymbiose. Nous verrons, dans un chapitre ultérieur, que le microbiote intestinal continue d'être l'objet de recherches pour étayer la science de l'évolution des êtres vivants, qui n'est pas sans rapport avec la santé collective et individuelle.

### **I.3) Passage des concepts d'association biologique en microbiologie**

Alors que la microbiologie émerge, la médecine s'empare des concepts qui prennent leurs racines dans les milieux naturalistes. Les débats sémantiques et idéologiques autour des associations biologiques sont toujours d'actualité, parmi les zoologistes, les botanistes et les médecins. Le médecin et biologiste C.-J. Davaine (1812-1882) en témoigne dans ce paragraphe intitulé « Limites du parasitisme, microbie, microbisme »: « il n'est pas facile de dire où commence et où finit la condition parasitaire... » car la classification était différente selon que l'on était naturaliste ou médecin. Il pointe une différence entre dépendre d'un être vivant et dépendre de la matière organique présente *de par* un être vivant [13]. Les microbes, qu'il définit par l'ensemble des « ferments » et des « virus », ne sont pas pour lui des parasites car ils se propagent aussi dans les milieux inertes, inorganiques. Ils vivent de matière organique et non « du secours d'un être vivant », ils « le détruisent en l'envahissant. » L'usage des termes de « commensalisme », « parasitisme » et « symbiose » est notable dans les annales de l'Institut Pasteur à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, mais leur emploi ne s'accorde pas toujours avec les définitions élaborées par les naturalistes.

La vie intellectuelle d'E. Metchnikoff, zoologue de formation puis prix nobel de physiologie et de médecine en 1883, à qui nous consacrerons un chapitre, est un exemple édifiant de l'articulation entre études de la symbiose et études du microbisme intestinal. On peut lire, en 1890 : « [...] il se produit, entre la plante et les infiniments petits, une de ces symbioses où les deux commensaux s'exaltent l'un l'autre. Je ne parle pas de l'avantage social de la combinaison. Je ne veux pas quitter le terrain scientifique, et je passe de suite au chapitre des inconvénients.» Plus tard, nous voyons également l'utilisation du concept de commensalisme, mais en zoologie, au fil de ses travaux sur l'immunité et plus précisément

sur la phagocytose. « En apportant un point de vue de zoologiste, Metchnikoff présente dans ce chapitre concernant l'immunité chez les organismes unicellulaires, les trois types d'association déjà relevés par Pierre-Joseph Van Beneden. Il évoque en premier lieu le parasitisme, comme le fit son aîné dans son ouvrage de 1875, puis mentionne que, dans un certain état (celui où la digestion n'a pas lieu), le commensalisme (l'état de commensal) est présent. Enfin, un avantage peut même être apporté à l'hôte (l'assimilation de l'acide carbonique), il s'agit alors d'une association illustrant le mutualisme » [14].

E. Metchnikoff ainsi que d'autres médecins et bactériologistes tels G. Sanarelli (1864-1940) ou F. Widal (1862-1929), peuvent être considérés comme « passeurs » du concept de commensalisme entre la microbiologie zoologique et la microbiologie humaine.

Parcourrons à nouveau brièvement l'histoire, cette fois sous l'angle de la microbiologie afin de s'en rappeler les fondements.

#### **I.4) Naissance de la microbiologie (1850-1900) : quel statut pour les bactéries ?**

Nous l'avons abordé précédemment, le pressentiment d'un monde invisible vivant dans l'air, l'eau, les aliments et agressant l'homme existe dans l'antiquité. Ce seront les miasmes chez Hippocrate. Cependant, la transmissibilité des maladies n'est pas un concept clairement formulé avant la Renaissance. Au XIV<sup>ème</sup> siècle, la description des maladies infectieuses consolide la notion de contagion qui induit nécessairement la présence d'un véhicule de la maladie [15]. En 1683, Antoine Van Leeuwenhoek, grâce à son invention du microscope, observe la présence de microorganismes dans les milieux extérieurs, les animaux, les matières fécales humaines et décrit ces « animalicules » dont font partie les bactéries. Il ne fait pas le lien de cause à effet entre leur apparition dans les selles et la diarrhée. Leur observation est plus prompte à étayer la thèse de la génération spontanée [16]. Celle-ci est remise en question dès les années 1760, notamment par Lazzaro Spallanzani.

Ses opposants comptent aussi C. G. Ehrenberg (1795-1876), naturaliste allemand d'influence qui a identifié nombre de végétaux, animaux et micro-organismes, qui a proposé une classification, et qui est l'un des fondateurs de la micropaléontologie [17]. E. Metchnikoff le met en avant dans son introduction de *Microbes et Toxines* en 1911. Les microorganismes sont encore considérés chez lui comme des animaux, idée majoritairement répandue depuis Leeuwenhoek. Davaine, en 1853, les range dans les végétaux proches des algues, opinion à laquelle adhéreront la plupart des naturalistes. A la fin du dix-neuvième

siècle, on propose qu'ils appartiennent à un règne distinct. Les termes de « bactérie » et « microbe » sont proposés à cette époque. Les bactéries sont distinguées des levures par leur modalité de reproduction: les premières utilisent la division, les secondes, le bourgeonnement. Les microbes sont, tout simplement, les êtres vivants qui nécessitent l'usage du microscope pour être observés [18]. Il est intéressant de noter que le terme de « microflore » est alors parfois employé pour désigner les microorganismes des sols, bactéries symbiotiques et mycchorrizes [19]. Son usage persiste dans toute l'œuvre de Metchnikoff.

L'intérêt des scientifiques pour les micro-organismes concerne majoritairement la chimie des transformations que sont la putréfaction et les fermentations. L. Pasteur (1822-1895) en démontre l'origine microbienne. En 1857, il découvre que la fermentation lactique est à l'origine du lait aigri. Puis H. Buchner introduit la notion d'enzyme en montrant que l'extrait de levure sans levure entraîne une fermentation [20]. J. Lister, père de l'antiseptie chirurgicale, isole en 1873 le *bacterium lactis* dans le lait fermenté [21]. Fort de ces connaissances sur les fermentations, Pasteur contribuera à la compréhension des maladies du vin, de la bière, du vers à soie, puis des humains.

En effet, la lutte contre les maladies infectieuses animales et humaines qui sévissent alors – citons entre autre les maladies charbonneuses, le choléra, la staphylococcie, la streptococcie, la typhoïde, la tuberculose, la diphtérie – engage à ne plus seulement les décrire mais à rechercher l'agent responsable. Cette recherche s'inspire des résultats obtenus en biologie. Par exemple, Davaine identifiera le bacille du charbon en recoupant son observation de la bactérie chez le mouton avec les travaux de Pasteur sur la fermentation butyrique [22]. Ainsi, dès le début de la familiarisation des hommes avec le milieu microscopique, le caractère ambivalent des bactéries, favorables ou dangereuses, est perçu.

On peut mesurer, en parcourant les ouvrages de l'époque, toute la difficulté du concept de microbe. D'ailleurs, malgré les découvertes, la thèse de la génération spontanée subsiste à l'époque pastoriennne au travers de questionnements sur la spontanéité ou non des « maladies infectieuses virulentes » comme les appellent E. Duclaux dans *Ferments et Maladies*, paru en 1882. Certains maintiennent, conformément à ce paradigme d'origine aristotélicienne, que les microbes pourraient se former spontanément aux dépens de tissus ou de cellules, auquel cas « nous les tirons de nous », nous dit Duclaux. Mais il ajoute que « si au contraire les microbes proviennent de germes semblables à eux, leurs effets meurtriers sur l'organisme montrent qu'ils n'y sont pas toujours présents, qu'à un moment donné, leur germe est venu de l'extérieur, et que par conséquent, la maladie vient du dehors » [23].

C'est dans ce contexte que le concept de maladie infectieuse est précisé et encadré par les postulats de R. Koch (1843-1910), formulés en 1884.

Ainsi, alors que l'on identifie les microbes responsables de syndromes morbides spécifiques contre lesquels la médecine cherche activement des réponses par l'antisepsie ou la vaccination, on comprend que les bactéries sont dotées de facultés telles la fermentation et la putréfaction, processus jouant un rôle important dans la physiologie digestive.

La botanique et la zoologie précèdent et inspirent la science de l'homme qui tente de s'approprier les concepts qu'elles élaborent. La microbiologie moderne émerge de la convergence des travaux sur la symbiose et sur la chimie des micro-organismes, sous l'impulsion du besoin d'expliquer de façon rationnelle et scientifique les fléaux de ce temps. Les maladies infectieuses, de même que les phénomènes vitaux, trouvent avec les microbes un support matériel. Il s'agit d'un incontestable changement de paradigme en médecine qui supplantera la théorie des humeurs et l'hypothèse fataliste d'une origine divine, punitive, de la maladie et de l'épidémie.

L'intestin, réservoir de nombreux microbes qui constituent la « microflore », terme emprunté à l'écologie dans sa forme naissante, est le siège de la digestion dans laquelle leur rôle se précise à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. La dysenterie, parfois mortelle, est la pathologie idéale pour étudier les modifications de cette microflore en tant que cause ou conséquence, ou identifier, le cas échéant, une bactérie infectieuse selon les postulats de Koch. Le retentissement systémique, en particulier psychique, du dérèglement de cette microflore est admis depuis longtemps et trouvera un nouvel étayage grâce au paradigme naissant.

La microbiologie intestinale devient un objet d'étude majeur qui forcera les chercheurs à redéfinir perpétuellement les frontières entre bactérie pathogène et bénéfique.

## **II. Le microbisme intestinal à la confluence entre deux concepts (tournant du XXème siècle)**

### **II.1. Etudes de la « flore intestinale » et physiologie intestinale (1880-1915)**

#### II.1.1) Comptage et identification des germes, concept de flore.

Le microbisme intestinal a intéressé simultanément les chercheurs en Europe et en Russie qui s'attellent à étudier quantitativement et qualitativement la flore. Ils tentent un dénombrement des germes intestinaux, mais ce chiffre, très dépendant des techniques utilisées, ne cesse d'augmenter, comme c'était encore le cas il y a quelques années [24].

Certains estiment à 11.7 milliard le nombre de bactéries évacuées par jour dans les selles, sans compter les anaérobies. D'autres estiment la masse bactérienne à 8 grammes par 24h soit 128 milliards de germes [25].

En 1885, T. Escherich (1857-1911), pionnier de l'étude de la flore de l'enfant, décrit le *Bacterium coli communior* qui prendra son nom, *Escherichia coli*, et suggère son rôle bénéfique dans la digestion devant le constat de sa colonisation précoce de l'intestin des enfants [21]. En 1901, Bienstock soutient que ce sont *Bacillus lactis aerogenes* et le colibacille, inoculé dans le lait depuis la mammelle, qui en empêchent le phénomène néfaste de putréfaction. Etant des hôtes habituels de l'intestin, il les qualifie de « défenses naturelles ». En 1902, H. Tissier de l'Institut Pasteur, montre que le colibacille, ainsi que les bifidobactéries et les entérocoques diminuent la putréfaction causée par le dénommé *Bacillus putrificus*. Mais le colibacille, en cause dans certaines maladies, passera tour à tour du statut de microbe bénéfique à celui d'ennemi [26].

Après T. Escherich, H. Tissier montre la prédominance quasiment exclusive des bifidobactéries dans l'intestin des enfants nourris au sein. Il compare les flores des enfants nourris au sein ou artificiellement. Les premiers présentant moins souvent des diarrhées, il en déduit que les bifidobactéries permettent de lutter contre ces diarrhées et conseille leur administration curative. Cette perspective nourrit l'espoir de solutionner les diarrhées infantiles. Espoir vite occulté. En effet, s'il trouve une flore anormale en cas de diarrhée, il n'en a pas déterminé pour autant les microbes « étiologiques ». De même, on note la fréquence du staphylocoque et du streptocoque dans l'entérite et on leur attribue un rôle, mais sans preuve de leur pathogénicité [27].

On aborde très tôt les variations de la flore selon les régimes alimentaires reçus, reconnaissant que « La composition de la flore bactérienne de l'intestin est sous la dépendance directe de l'alimentation » [28]. Tissier évalue à 90% la flore indispensable chez l'enfant végétarien et à 70% chez l'enfant recevant des protéines animales [29]. L'impact des aliments et leur combinaison sont étudiés avec un certain détail. Un régime idéal, varié et mixte mais avec une prédominance des hydrocarbures sur les produits azotés, fait l'objet de recommandations médicales fondées sur cette nouvelle approche de la physiologie [28].

On s'intéresse aussi à l'évolution de sa composition durant la vie. On sait que dès la naissance, précisément vers la quatrième heure de vie, poumons et intestins sont colonisés [30]. Escherich et Tissier, après avoir comparé la flore du nouveau-né nourri au sein ou au lait de vache, mettent en évidence sa complexification au cours de la diversification alimentaire [28].

## II.1.2) Physiologie digestive et théorie de l'autointoxication intestinale

On a déjà évoqué le fait que la théorie de l'autointoxication intestinale est présente dans la pensée médicale antique et renaissance. Elle connaît une apogée à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Nous nous proposons d'analyser *L'autointoxication intestinale*, essai du Dr A. Combe, professeur de clinique infantile à l'université de Lausanne, président de la société suisse de pédiatrie, paru en 1907, auquel fera d'ailleurs référence Metchnikoff dans son chapitre sur la bactériothérapie intestinale.

Dans les années 1860 est ravivée l'hypothèse d'intoxications « dont la cause réside dans l'intestin » [31] et notamment les putréfactions dont il est le siège. C'est en 1883 que le terme d' « autointoxication gastrointestinale » est introduit dans la science, par Bouchard et Von Jaksch. Cette théorie gagnera la reconnaissance internationale en 1887 avec la publication par Bouchard de *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies* [32].

L'ouvrage de Combe est inspiré de travaux français, allemands, russes, témoignant de l'intérêt multinational porté sur la flore intestinale. Son abord nous ouvre aux connaissances de l'époque en matière de physiologie digestive.

Il définit l'autointoxication comme une maladie dont les symptômes sont causés par les poisons produits sous l'influence des processus vitaux de l'organisme : soit des tissus et organes (autointoxication dyscrasiques), soit du fonctionnement du tube digestif (autointoxication gastrointestinale). Il exclut les intoxications alimentaires. La digestion est reconnue comme le fait d'une part des enzymes de l'estomac et de l'intestin et d'autre part des « microbes qui vivent en véritable symbiose dans le tube digestif de l'homme. » [33]. Il écrit : « Cette intervention continuelle des microbes dans la digestion nous permet donc de la considérer comme un processus normal de l'organisme. L'intoxication qui en résulte est donc bien une autointoxication. » L'intervention des microbes est considérée comme utile car elle remplit des fonctions que les organes sont incapables d'accomplir telle la digestion de la cellulose. Mais est-elle indispensable ?

Pasteur pensait que oui. Certaines expériences que nous citons en exemple, initiant le concept de système gnotobiotique, paraissent étayer ce point de vue. Nutal et Thierfelder ont montré en 1885 que de jeunes cobayes extraits aseptiquement par césarienne et nourrit stérilement ont survécu mais avec des anomalies de croissance. Schottelius est connu pour avoir travaillé, quelques années plus tard, sur des poulets aseptiques nourris aseptiquement, qui ont péri alors que les témoins ont vécu normalement. Charrin et

Guillemonat, en 1901, constatent qu'un animal adulte, en stérilisant air, aliments et milieu « s'anémie, maigrit et devient moins résistant vis-à-vis des infections microbiennes ». [34]

Si les microbes sont utiles et indispensables, alors se pose une troisième question : l'intervention des microbes peut elle devenir nuisible ? Sans doute. Combe aborde dans son ouvrage « les transformations que subit la molécule albumineuse » en distinguant les corps « qui sont produits sous l'influence de la digestion par les enzymes » et ceux produits par « la putréfaction microbienne ». Il détaille ensuite la physiopathologie et la biologie de la production des toxines puis consacre un chapitre aux fonctions antitoxiques. On attribue aux sucs digestifs et à l'épithélium intestinal la capacité de neutraliser les toxines digestives. L'efficacité de la fonction antitoxique de l'épithélium intestinal est qualifiée d' « active » et est d'ailleurs considérée comme responsable de l'inefficacité de la vaccination par voie digestive. D'autres organes appelés « émonctoires » ont un rôle détoxiquant: le foie, les poumons (pour éliminer ammoniacque et acétone), la peau (pour éliminer indol, phénol, sulfoethers) et les urines, où l'on retrouve la plupart des poisons intestinaux.

La constance de la flore en situation de santé, et l'équilibre bactérien sur laquelle elle repose, est une notion acquise : « la flore normale de l'intestin grêle est composée principalement de microbes aérobies et anaérobies facultatifs, parmi lesquels le *Bacillus coli commune* et le *Bacillus lactis aerogenes* » [35]. Or, en comparant l'action antiputride d'un lait cru et d'un lait stériliséensemencé par ces deux bactéries, Bienstock a établi qu'ils « s'opposent à la putréfaction de l'albumine ». Tissier et Martelly démontrent que *Bacterium coli* et *Bacterium lactis aerogenes* contraignent la putréfaction en produisant de l'acide lactique et succinique par catabolisme du lactose [35]. Il rappelle que la flore du gros intestin est caractérisée en cas d'autointoxication ou d'appendicite par la diminution des aérobies et la pullulation des anaérobies protéolytiques, soit un déséquilibre bactérien.

Un chapitre de pathologie expérimentale rassemble les recherches prouvant, selon Combe, par une « expérience scientifique rigoureuse », le rôle de l'autointoxication intestinale dans les lésions primaires et les troubles fonctionnels : aussi bien des appareils circulatoire (anémie, athérosclérose) et respiratoire (pneumonies à germes intestinaux, congestion pulmonaire), que de la rate, du foie, du système nerveux (il évoque les « effets déprimants de certaines digestions » et attribue à la digestion un rôle dans les vertiges, troubles psychiques, céphalées, épilepsie, neurasthénie, méningites... [36]. Il mentionne l'usage de purgatifs par les aliénistes avec une certaine amélioration des états psychiatriques). Il en va de même des fièvres, des glandes, du métabolisme : on suppose que

les gastroentérites s'accompagnent de troubles de la croissance suite à l'intoxication par le contenu iléal des glandes thyroïde et surrénales. L'autointoxication entraîne aussi des altérations secondaires par la souffrance des moyens de défense que sont les émonctoires, ainsi que semblent le prouver les néphrites, eczémas, urticaires et érythèmes constatés dans le botulisme. Les troubles des phanères, les oedèmes vasomoteurs de la peau, les parasitoses cutanées sont attribués à un affaiblissement secondaire de la peau par l'autointoxication. Il rappelle que « l'asthme dyspeptique » et l'urticaire externe qui l'accompagne parfois sont souvent liés à un même aliment tel que la fraise ou le poisson, aujourd'hui connus comme histaminolibérateurs [37]. Il nous dit que « le régime et l'autointoxication jouent donc un rôle secondaire important dans l'étiologie de la tétanie, car ils forment des substances toxiques en quantités si considérables que les glandes parathyroïdes insuffisantes ne peuvent plus les « neutraliser ». Concernant les troubles paralytiques, il reconnaît n'avoir pas connaissance de lien avec les troubles autotoxiques, seuls les empoisonnements alimentaires les expliquent.

L'autointoxication est pour lui secondaire à des causes organiques ou microbiennes moins que parasitaires : « La symbiose parasitaire peut donc, exceptionnellement il est vrai, causer une autointoxication intense » [38], et ce par la présence de la flore intestinale propre des nématodes jugée très virulente, ou par la putréfaction induite lors de leur mort, « mais le plus souvent elle passera inaperçue ».

Il aborde ensuite la physiopathologie de la fonction intestinale elle-même mais le sujet, bien que passionnant, sort du cadre de notre travail.

Succintement, les physiologistes suspectent les composés phénol, crésol, indol et scatol de provenir de la flore intestinale. Les expériences visant à prouver leur origine intestinale sont multiples [39]. Citons l'expérience d'Ewald qui montrera qu'indol et phénol sont absents des urines en cas de fistule shuntant le colon, mais que si la fistule est ligaturée, on note une réapparition de ces substances.

Le diagnostic d'autointoxication repose donc sur les examens macroscopiques, microscopiques et bactériologiques des selles : la coloration de Weigert-Escherich montre une modification de la flore au profit des anaérobies, générateurs de putréfaction [40]. L'examen chimique des selles (présence d'indol) et des urines (présence de sulfoethers et d'indol) s'ajoute à d'autres examens physiologiques des selles, du sang, des urines [40].

Le traitement repose sur le régime alimentaire. Combe mentionne Metchnikoff et Monteuuis, auteur en 1905 de « *lait caillé, élixir de longue vie* » comme les promoteurs en France de cet aliment ancestral oublié. Il détaille les actions des différents laits et farineux sur la flore, délivrant recettes et régimes... Il s'interroge sur la place des désinfections intestinales. S'il semble impossible de rendre l'intestin stérile, l'usage d'antiseptiques intestinaux ou gastriques et des lavages intestinaux apparaît intéressant [41]. Il évoque d'autres techniques de soin telles que l'exonération de l'intestin par l'hygiène mentale puis la stimulation des émonctoires [41]. Il décrit ensuite des techniques de bactériothérapie intestinale que nous développerons ultérieurement.

### II.1.3) La perméabilité intestinale aux bactéries

Outre le passage de produits de la digestion et du métabolisme bactérien, on s'interroge sur la possibilité d'un passage à travers la paroi intestinale de bactéries « habituelles » ou pathogènes, responsable d'une infection systémique.

On démontre le franchissement de la paroi intestinale par les microbes sous l'influence du jeûne ou de la fatigue [42] et même à chaque digestion. On constate une leucocytose digestive qui « joue un rôle actif dans les phénomènes de digestion et d'absorption, de défense et de résistance » [43]. Cette translocation bactérienne est aussi mise en évidence chez l'animal en parfaite santé et lorsque l'intestin est intact. Ces expériences sont connues à l'époque, elles ont influencé les travaux d'E. Metchnikoff [44].

En 1906, l'américain F. Turck rapporte que le stress peut augmenter la perméabilité de la paroi aux bactéries chez l'animal puis étend ses observations à certains états de fatigue, divers régimes alimentaires et la privation d'apport sanguin à l'intestin. Il soutient aussi plus tard la théorie de l'endotoxémie, ou autointoxication. Celle-ci fut en effet abondamment développée à l'étranger, notamment aux Etats-Unis où de nombreux chercheurs mirent en évidence des liens entre endotoxémie et troubles psychiques, rhumatologiques ou vasculaires [32].

La tuberculose fait l'objet de nombreuses recherches à l'époque. On décrit des lésions intestinales importantes dans la tuberculose de l'enfant qui font supposer que l'intestin de l'adulte, plus sujet aux tuberculoses pulmonaires, « ne se laisserait pas traverser comme celui de l'enfant ». Pour Behring (bactériologiste allemand fondateur de la sérothérapie, 1854-1917) « toute tuberculose pulmonaire de l'adulte est l'épanouissement d'une tuberculose intestinale contractée avec le lait et restée latente pendant des années ».

La typhoïde, identifiée comme une entérite, interroge aussi par la présence de bacilles dans le sang, les os et les poumons.

Un autre exemple est celui du choléra des pores dû à un « virus inconnu » qui se complique par des lésions des poumons contenant un microbe « hôte normal de l'intestin » dont on déduit le passage dans le sang par les capillaires ou les ganglions mésentériques[45].

Une étude américaine met en évidence une augmentation significative des capacités d'agglutination du sérum sur *B. coli communis*, bactérie « habituelle », dans les cas de mélancolie et de manie [46].

#### II.1.4) Une théorie controversée

La théorie de l'autointoxication imprègne les thèses d'E. Metchnikoff à qui nous consacrons le prochain chapitre. Dans son essai scientifique et philosophique, *Essais optimistes*, il explique que l'étude en laboratoire des produits des « microbes de la flore intestinale » qui sont incriminés se heurte à l'époque à des difficultés techniques [47]. Difficultés qui s'ajoutent au manque de données générales qui lui font admettre que « le problème des autointoxications ne pourra être résolu qu'au moment où l'on connaîtra les microbes qui peuplent nos organes et les produits qu'ils sont capables d'engendrer dans l'organisme » [48]. Il lui paraît important d'étudier la flore et ses métabolites dans les conditions physiologiques, en présence de ses hôtes « normaux » uniquement, car il constate que certaines maladies telles que la thyphoïde sont des maladies « à point de départ intestinal » médiées par des bactéries « qui ne sont pas les hôtes habituels de l'intestin » [44]. De même que pour le botulisme, la parathyphoïde et d'autres maladies, il incrimine plus les toxines que les microbes directement. On apprend d'ailleurs que l'hypothèse du passage des microbes à travers la paroi intestinale « est l'une des plus controversée en bactériologie », les nombreuses études étant discordantes [47].

Sur le plan thérapeutique, le tâtonnement est aussi de mise : il accorde un regard plus nuancé que Combe sur les divers antiseptiques intestinaux testés, qui lui paraissent inefficaces, et ajoute que les purgatifs sont parfois remis en question [50].

Sir W.A. Lane (1856-1943), chirurgien de renom représentant la théorie de l'autointoxication dans le monde anglo-saxon, avec pour cheval de bataille la stase chronique, n'hésite pas à pratiquer des colectomies chez les patients victimes, selon lui, de leur flore intestinale. Il s'agit surtout de patients présentant des problèmes neuropsychiques. Il publie en 1913 *The Consequences and Treatment of Alimentary Toxæmia from a Surgical Point of View*<sup>1</sup>, puis en 1922, *Discussion on the after-results of colectomy (partial and*

---

<sup>1</sup> Traduction : « Point de vue d'un chirurgien sur les conséquences et le traitement de la toxémie alimentaire »

*complete) perfomed for colon stasis*<sup>2</sup>. Ces pratiques contribuèrent à remettre en cause la théorie elle-même et ont suscité de vifs doutes quant à ses bases scientifiques.

La théorie de l'autointoxication est controversée en son temps, certains avertissant du manque de preuves que la putréfaction soit en cause. D'autres points de vue émergent, comme celui de Müller qui prétend que fermentation et putréfaction donnent des produits nuisibles, certes, mais insignifiants. Pour lui, il y a plus de toxines dans l'intestin grêle que dans le colon [48]. J. G. Adami, fervent opposant du Dr Lane, défend un point de vue innovant selon lequel les symptômes imputés à l'autointoxication pourraient être en fait liés à une « subinfection » se traduisant par une réponse immunitaire de bas grade. Il prétend que nombre de pathologies faisant suite à la stase chronique peuvent survenir indépendamment de celle-ci et déclare que « Le terme d'autointoxication gastrointestinale est pernicieux et ne doit pas être employé pour aucun membre respectable de notre profession » [51].

## **II.2. La pensée influente d'Elie Metchnikoff (1845-1916)**

On a fréquemment rencontré le nom d'Elie Metchnikoff au cours des précédents paragraphes. Tout essai sur le microbiote intestinal ou les probiotiques mentionne E. Metchnikoff dans son préambule historique, car il est couramment considéré comme le père des probiotiques. Mais la renommée de ce chercheur d'origine russe qui rentrera à l'institut Pasteur en 1888, précède ses travaux et ses découvertes sur le microbisme intestinal [52].

Le microbiote intestinal a été pour lui un objet d'étude et de réflexion à la fois en biologie, en médecine et en philosophie. Ses idées sont riches des nombreux concepts qui prennent forme à l'époque.

Son œuvre est dense, à l'image de sa vie. A 23 ans, E. Metchnikoff obtient son doctorat de zoologie [53]. Il poursuit ensuite son étude de l'embryologie qui le conduit vers l'inflammation et l'immunité dans le contexte de recherches en sérothérapie et vaccinothérapie de l'époque pastoriennne. Puis il s'intéresse au phénomène de la sénescence. Il découvre la phagocytose en 1883 et obtient le prix Nobel de physiologie et de médecine avec Paul Ehrlich en 1908 pour ses travaux sur l'immunité.

Mais il y a une cohérence dans sa pensée, comme tente de le démontrer A. Besredka dans *Elie Mechnikoff. Histoire d'une idée* : « c'est cette idée de digestion [la digestion intracellulaire], née de l'embryologie comparée, qui créa les doctrines de l'inflammation, de

---

<sup>2</sup> Traduction : « Discussion sur les résultats obtenus après colectomie partielle ou complète pratiquée pour stase colique »

l'immunité [avec la phagocytose] et de la dégénérescence sénile » [53]. On verra que la dégénérescence sénile est pour lui la conséquence d'une flore intestinale défectueuse.

### II.2.1) Notions de microbes favorisants ou « empêchants »

Ses travaux sur la flore intestinale ont découlé d'expériences sur le choléra [54]. En effet, en 1892, il constate que l'inoculation du *Vibrio cholerae* aux animaux, à des individus, ainsi qu'à lui-même, ne provoque pas la maladie alors qu'elle entraîne un choléra grave chez une autre personne. Il « supposa que cela pouvait être dû aux microbes intestinaux ». Il en allait de même lors de l'inoculation de la fièvre typhoïde [55].

Il confirme son intuition en ensemençant sur plaque des vibriions et des microbes qui se révèlent soit « empêchants » soit favorisants. Puis il l'expérimente sur des lapins non sevrés, dont la flore, trop pauvre, ne résiste pas au choléra. L'inoculation du choléra chez ces lapereaux seul ou avec des microbes favorisants donnait le choléra. Mais ils restaient indemnes si des microbes « empêchants » étaient associés au choléra. Les expériences sur les vibriions cholériques introduisent la notion de « flore favorisante » ou « empêchante » dans le milieu scientifique [55]. Cette dichotomie débouche sur le concept de « concurrence » entre bactéries. En effet, on lira chez Etienne Burnet : « Elle [la flore intestinale] représente en nous le monde extérieur, avec ses fermentations non disciplinées, qui ne se limitent que par leur concurrence » [56].

Ce terme de « concurrence » ne ressort pas des essais naturalistes sur les associations biologiques que nous avons évoqués mais apparait déjà dans les textes concernant d'autres flores humaines:

« A la surface de la conjonctive, végètent de nombreux microbes, mais on peut cependant considérer l'appareil oculo-lacrymal comme relativement aseptique, asepsie que Valude a attribuée en partie au rôle bactéricide des larmes. L'étude des microbes de la cavité vaginale nous donne des renseignements de même nature. Les travaux de Winter, de Widal, de Doederlein, de Stroganoff, de Kroenig et Menge, en même temps qu'ils nous renseignent sur la flore de cette cavité, nous y montrent les espèces microbiennes dénuées de virulence ; des espèces pathogènes, introduites expérimentalement dans le vagin, comme l'a vu Stroganoff sur la lapine et Menge chez la femme, ne tardent pas à disparaître rapidement ; là encore de nombreuses causes sont invoquées, la sécrétion acide, les propriétés bactéricides des sécrétions et surtout du mucus (Stroganoff), enfin la concurrence vitale et la leucocytose qui s'accomplirait dans l'intérieur même de la cavité. » [57].

Les observations de ses prédécesseurs, précurseurs de la technique gnotobiotique, qui soutenaient l'utilité de la flore intestinale grâce à l'étude d'animaux en milieux stériles (Cf *supra*) sont discordantes de celles de Metchnikoff. Burnet explique qu'on ne peut conclure à l'utilité des microbes à partir de leurs expériences car elles ne sont pas effectuées dans des conditions naturelles « adaptées à l'hérédité » de ces animaux [58]. Dans son laboratoire, Metchnikoff constate que la larve de la mite de la cire, dépourvue de flore intestinale, est douée d'une digestion intense au point d'anéantir le bacille tuberculeux. Il note aussi la quasistérilité de l'intestin du scorpion [59].

Dans les Annales de l'Institut Pasteur de décembre 1912 sont exposées toutes « les expériences sur la vie sans microbes » menées jusqu'alors, témoignant de l'importance des considérations sur le caractère indispensable de la flore. La recherche d'un modèle d'animal mammifère « sans microbe » conduit à l'étude des roussettes, dont la physiologie s'en rapproche.

#### II.2.2) Une flore inutile et nocive

Le douzième numéro des annales de l'institut Pasteur, paru en 1909 et intitulé « Roussettes et microbes » est un mémoire collectif visant à définir le rôle de la flore intestinale [60]. C'est E. Metchnikoff qui introduit et conclut cette publication qui rassemble les études sur l'intestin de la roussette qui a la particularité de contenir très peu de microbes. Elle ne possède pas de flore « proprement dite » [60], seul un petit nombre de bactéries apportées par la nourriture et qui changent avec le régime. Sa digestion est assurée par les sucs digestifs. Son gros intestin est réduit, son transit est très rapide, nécessitant un apport alimentaire abondant et des excréments fréquents. L'ingestion de microbes n'entraîne pas leur destruction par l'organisme mais leur élimination simple par les selles alors que certains mammifères sont à l'époque réputés posséder des antiseptiques intestinaux. L'ingestion du choléra n'altère que temporairement la sthénie des roussettes. On ne retrouve pas dans leurs excréments les dérivés aromatiques (phénol, indol ...) dont la production chez les mammifères est habituellement imputée à la flore intestinale. Elle est de plus capable, par ses propres sucs, de digérer la cellulose, fonction attribuée à la flore chez les animaux.

Metchnikoff revient sur le rôle du colon dans ses *Essais Optimistes* : « quant au gros intestin proprement dit, il est incontestable que, sauf quelques exemples particuliers tels que les chauves-souris, il ne remplit aucune fonction digestive tant soit peu marquée. » [62]. Le rôle de la digestion est attribué à l'intestin grêle, le colon servant à la réabsorption des liquides et éventuellement à un rôle de digestion en cas d'affection intestinale accélérant le

péristaltisme. Pourquoi est-il plus développé chez les mammifères que chez les autres vertébrés ? Metchnikoff suppose qu'il a un rôle de dépôt de déchets pour leur « permettre de courir longtemps, sans avoir besoin de s'arrêter pour évacuer leurs déjections. » [62]. C'est pourquoi les oiseaux n'en sont pas pourvus, en dehors des autruches, qui ont besoin de courir pour fuir [63].

Chez Metchnikoff, les affections causées par la flore dépassent celles énumérées dans *L' Autointoxication intestinale* et rassemblent les mécanismes de toxines et de translocation bactérienne comme en témoigne cet extrait : « Tous les jours, pendant cette guerre interminable, on voit des plaies s'infecter, avec des bacilles de Welsh, des streptocoques et encore d'autres bactéries provenant toutes des matières issues de notre tube digestif. » [64]. Il développe par ailleurs d'autres mécanismes de nocivité comme les bactéries productrices d'acide butyrique.

Le débat à propos de l'utilité des microbes s'articulera ainsi autour de deux points de vue : le premier est que les microbes ont un effet de nutrition et de protection: ils digèrent par des sucs pour faciliter l'absorption, stimulent la musculature, s'opposent à l'invasion des microbes étrangers. Mais de son côté Metchnikoff estime que « les ferments digestifs élaborent les aliments sans le secours problématique des microbes » qui sont nuisibles car la fermentation engendre des poisons secondairement absorbés et que la putréfaction pourrait aussi bien « commencer à l'extérieur de nous! » [65].

Contrairement à Pasteur qui, malgré sa lutte emblématique contre les maladies infectieuses présentait qu' « un animal donné ne peut se passer de microbes en lui » [65] et avait suggéré l'élevage d'animaux stériles afin de le confirmer scientifiquement, Metchnikoff conclut « que la vie animale est capable de se passer de tout concours microbien. » [60]. Il émet alors le souhait d'une amélioration des techniques d'élevage d'animaux aseptiques pour soutenir son point de vue. L'étude d'animaux stériles se heurte à quelques exigences méthodologiques mais les tentatives se poursuivront [66]. Deux courants de pensée continueront de s'opposer: conformes à l'idée de Pasteur, certains considèrent le rôle actif des microbes dans l'intestin en terme de nutrition, trophicité et protection. D'autres s'alignent sur les idées de Metchnikoff [65].

### II.2.3) Sénescence et longévité

Comme le confirme Besredka, c'est de la convergence de ses travaux sur l'immunité et le microbisme intestinal qu'émerge sa thèse sur la dégénérescence sénile, qu'il s'agit de déjouer par une modification de la flore. En témoigne le Dr Roux, dans une lettre ouverte à

Metchnikoff à l'occasion de la fête de ses soixante-dix ans : « l'observation du rôle des macrophages dans la disparition des éléments nobles des organes altérés vous a conduit à vous occuper des dégénérescences. Beaucoup d'entre elles sont la conséquence des maladies infectieuses et partant évitables. Quant à celles attribuées communément à la vieillesse, elles sont, d'après vous, presque toujours prématurées. Elles relèvent d'une intoxication chronique ayant son origine dans la fermentation des matières dans le gros intestin. Vous nous avertissez que c'est manquer de prévoyance que d'abandonner à elle-même notre flore intestinale. Nous devons peupler notre tube digestif de microbes bienfaisants et en éliminer les microbes nuisibles. Une grande partie de nos misères physiques et de nos misères morales sont dues à cette végétation sauvage de l'intestin » l'étude de la flore intestinale a pour but la prolongation de l'existence humaine. » [67]

Nous l'avons vu, l'auto-intoxication est en cause dans les maladies aiguës et les atteintes chroniques des organes, notamment l'athérosclérose, qui s'avère être un marqueur de la sénescence. Il tente donc de prouver le phénomène d'auto-intoxication en administrant, chez le lapin, les composés indol, phénol et sulfoconjugués : on retrouve chez eux 60% d'athérome contre 6% d'athérome spontané chez les témoins. On en déduit un rapport de cause à effet [66]. Afin de mettre en évidence leur nocivité, Metchnikoff a soumis des lapins et cobayes à un régime riche en dérivés aromatiques et les a sacrifiés. L'indol provoque selon lui des lésions scléreuses des artères (de l'athérome aortique chez ces animaux), du foie, des reins, correspondant aux lésions séniles. *Bacillus perfringens* et *coli* sont notamment incriminés.

La pullulation ne dépend pas uniquement de la nourriture pour Metchnikoff : « avec exactement le même régime certains singes hébergent une grande quantité de microbes tandis que d'autres individus de même espèce n'en contiennent pas du tout. Ces recherches m'ont persuadé que la flore intestinale subit une orientation dès les premiers moments après le sevrage. Il faut donc, pour obtenir une bonne flore intestinale,ensemencer les microbes utiles et éliminer les microbes nuisibles dès la première enfance. » Il évoque tester l'ensemencement dans les asiles d'enfants et les singeries et tester, chez les vieillards, les régimes alimentaires assurant une vieillesse « normale » et une plus grande longévité. Il considère acquis que les « lésions vasculaires, nerveuses et autres » seraient symptomatiques du rôle de la flore dans la vieillesse précoce et anormale. Mais il ajoute que les maladies des vieillards telles que pneumonies et tumeurs malignes devraient être étudiées par ce qu'il nomme la « macrobiotique scientifique ».

Il fait allusion à l'hypothèse d'une origine exogène des cancers, c'est-à-dire l'existence d'un virus cancéreux, alors défendue par Borrel et soutenue par l'Institut Pasteur. Il pense que le régime en aliments stériles et la propreté de la peau pourraient préserver de l'action de ce virus. Il appelle cette science de l'avenir la « macrobiotique rationnelle » [64].

#### II.2.4) Sur les expériences d'ablation du colon

Certaines sources rapportent qu'E. Metchnikoff aurait été favorable à la pratique de la colectomie pour mettre fin aux nuisances de la flore intestinale. Citons par exemple un article intitulé « Metchnikoff et le microbiome » paru dans *The Lancet* en 2012 se montre très sarcastique à l'égard des idées et de la portée scientifique et médicale des travaux d'E. Metchnikoff [68]. Etienne Burnet l'en défend dans *Microbes et Toxines*: « quoi qu'on en ait dit, jamais on n'a proposé de faire à tous les humains l'ablation du gros intestin » bien qu'il postule aussi que « l'homme civilisé peut digérer et vivre sans gros intestin » [63]. Burnet ne se prive pas d'énoncer quelques exemples d'améliorations cliniques chez des patients ayant bénéficié de colectomies pratiquées notamment par Sir Arbuthnot Lane en Angleterre.

Metchnikoff a plus volontiers contribué à l'émergence du concept de probiotique.

### II.3. La Bactériothérapie intestinale (1890-1920)

Cette partie est éponyme d'un chapitre du livre *Médicaments Microbiens*, paru en 1909, concernant aussi la vaccination et la sérothérapie et qui est rédigé par Metchnikoff sous la direction de l'institut Pasteur.

Il introduit sa présentation en indiquant que la science microbiologique est impuissante sur la plupart des affections du tube digestif.

Nous avons déjà évoqué les biais méthodologiques qui posent problème dans l'appréciation des causes des maladies et les nombreuses controverses concernant la physiopathologie des maladies d'origine intestinale. L'abondance des microbes masque la recherche de pathogènes. Il nous apprend qu'en bactériothérapie, « on faisait des essais dans le cancer, la tuberculose... » [69]. Mais nous allons ici nous attarder sur les tentatives d'équilibration de la flore qui les préoccupent.

La bactériothérapie se décline en deux axes: Le respect d'un régime alimentaire équilibré comprenant des aliments fermentés apportant donc des microbes en quantité, auquel on peut ajouter des microbes issus de cultures artificielles [66].

### II.3.1) Le rôle de la nutrition et de la physiologie

La santé intestinale repose sur l'équilibre entre fermentation acide et putréfaction, appelée aussi fermentation alcaline.

La physiologie digestive fait l'objet de discussion et travaux, notamment l'acidité de l'estomac et le rôle de la bile dont les propriétés se précisent comme nous l'apprenons dans une communication à l'occasion de la cérémonie du jubilé de Metchnikoff. Au cours de cette intervention, on nous rappelle, pour appuyer le consensus, que « les bactéries de l'intestin, s'attaquant aux débris alimentaires, élaborent des substances dont le rôle pathogène est indiscutable », substances désignées aussi comme « poisons putrides » responsables de lésions viscérales et de dégénérescence sénile. Or, si physiologistes et médecins attribuaient à la bile « une action antiputride » depuis longtemps, on a montré qu'in vitro, « les cultures additionnées de bile [...] sont de trois à sept fois moins toxiques que les cultures développées en bouillon pur. ». En fait, la bile n'entrave pas la pullulation des microbes mais peut même la favoriser : elle favorise les colibacilles au détriment des anaérobies, principaux facteurs de putréfaction, réduisant donc les microbes nocifs de façon indirecte. Mais elle semble aussi avoir une action qualitative en diminuant « leur pouvoir fermentatif ». On en conclut que « c'est en diminuant la production et l'action des ferments microbiens, et en neutralisant les poisons intestinaux, que la bile exerce un rôle antiputride. » [70]. Les médecins peuvent ainsi appuyer leurs traitements cholérétiques sur des explications biologiques.

L'importance de la nutrition reste centrale, les régimes adéquats font l'objet de vastes discussions et investigations cliniques (Cf *supra*). Les chercheurs s'efforcent de montrer le pouvoir antiputride de tel régime ou telle bactérie et leur capacité d'opposition aux microbes jugés pathogènes.

### II.3.2) Les microbes « empêchants »

Les premiers essais de bactériothérapie des maladies intestinales remontent à la fin du dix-neuvième siècle.

Escherich a mis en évidence l'action antagoniste des fermentations acides sur les putréfactions, soit par des substances hydrocarbures telles le lactose, soit par des microbes produisant des acides [69]. Nous avons vu que Tissier, à sa suite, conseillait les bifidobactéries dans les diarrhées de l'enfant. Certains donnaient des microbes vivants sous forme de petit lait aux nourrissons.

Au congrès de Weisbaden en 1892, relevant que dans l'autointoxication, l'antisepsie n'avait que des bases fragiles, HI Quincke (interniste et chirurgien allemand, 1842-1922) déclare avoir l'idée de « chasser une mauvaise herbe à l'aide d'une autre »: « on devrait

prendre pour point de départ l'antagonisme de divers microbes que l'on observe dans les cultures sur milieu artificiel ». Il conseillait des levures dans la dyspepsie, levure et *Oidium lactis* dans les diarrhées. Burnet nous dit qu'à partir de ce moment, on a utilisé *Bacterium lactis aerogenes*, antagoniste du *Proteus*, dans les diarrhées infantiles [69].

### II.3.3) Les levures

Les levures comme organismes vivants capables de fermentations sont connues depuis 1857 grâce à Pasteur. On en identifie l'influence sur la digestion, la relation avec la flore intestinale, l'action bactéricide secondaire aux produits de leur fermentation [71]. A. Combe aborde les bienfaits cliniques de l'administration de levures dans certaines affections. Il fait état des échecs imputés à la difficulté de préparation de ce fragile médicament microbien.

On les a utilisées dans la constipation, de préférence vivantes pour plus d'efficacité, pensant qu'elles devaient avoir une substance irritante laxative [69].

Devant le constat de la moindre activité des levures avec l'élévation de la température, soit à 30 degrés in vitro et dans les états fébriles in vivo, on cherche à « les remplacer par des levures provenant des pays tropicaux et habitués à vivre, à se multiplier et sécréter leurs zymases à une température habituellement plus élevée » [72]. On testera une levure de raisins des pays chauds sans succès. D'autres telles que la levure du phoenix dactylifère ou la levure de banane seront isolées et utilisées sous le nom de levure médicinale. Mais Combe reste dubitatif, ne possédant pas d'études sur leur efficacité.

### II.3.4) Le bacille bulgare

Pasteur, dans ses recherches sur les fermentations, avait montré l'abondance des microbes dans le lait aigri (Cf *supra*).

La bactériothérapie intestinale repose, écrit Metchnikoff, sur des bases empiriques et scientifiques [73]. Premièrement, un aliment fermenté apporte des microbes vivants en grande quantité, deuxièmement, certaines fermentations des microbes ont une action antiputride par mise en concurrence des microbes. Or il lui semble que les populations dont l'alimentation et la tradition médicale ancienne donnent de l'importance aux laits fermentés sont en bonne santé [73]. Ces-derniers se montrent favorables aux états affaiblis, y compris dans la tuberculose dans laquelle est utilisé le koumiss (lait de jument). Il s'était donc déjà intégré à l'arsenal thérapeutique occidental mais méritait une approche scientifique.

Les laits aigris des divers peuples (koumiss, leben d’Egypte, yahourth...), mais aussi le kéfir<sup>3</sup>, sont étudiés. On découvre, en plus des bactéries lactiques, qu’ils hébergent quantité d’autres microbes.

En 1905, Massol et Grigoroff, chercheurs à Genève, ont isolé dans le yaourt bulgare une bactérie qui prendra le nom de bacille bulgare et qui sera étudiée dans le laboratoire de Metchnikoff [74]. Parallèlement, à l’institut Pasteur, on montre que le bacille bulgare diminue la putréfaction (prouvée par la diminution des éthers sulfoconjugués des urines) et qu’il est retrouvé dans les selles trois mois après la cure de lait aigri. Pour Metchnikoff, il s’agit d’un « microbe cultivé bienfaisant » à implanter dans notre flore, mais des objections existent [75]. Belonowsky (1907) l’étudie beaucoup et approuve son intérêt car il est non pathogène et « empêchant » du colibacille in vitro: lorsqu’on le « développe en symbiose » avec le bacille bulgare, la production de phénol par le colibacille est nulle [75]. Il est intéressant de noter l’emploi impropre du terme de « symbiose ».

On cherche à isoler les microbes lactiques utiles en une culture pure. Ainsi, on fait des essais de bactériothérapie avec des bacilles seuls ou « en symbiose », dans le lait ou le bouillon [75]. On montre la symbiose entre le bacille bulgare et le streptobacille du lait aigri dont l’administration dans des diarrhées subaiguës ou chroniques, et même une tuberculeuse, ont des effets favorables, supérieurs à ceux du lait aigri brut. Quand le résultat était favorable, on relevait une acidité des matières fécales à J4-J5 et une diminution des sulfoconjugués dans les urines. On retrouvait parfois le bacille. On prétend que le lait aigri peut même remplacer l’action désinfectante de l’acide chlorhydrique naturellement absent de l’estomac des nourrissons [75] et qu’il agit sur l’assimilation et l’excrétion des sels calcaires chez les athéroscléreux [76].

Bien que selon Metchnikoff, « la bactériothérapie [ait] déjà fait ses preuves » dans les maladies intestinales, et qu’elle puisse être expliquée par des actions désinfectantes, antiputrides, « empêchantes », il reconnaît que « toutes ces notions sont encore plus ou moins vagues » et que les connaissances sont imparfaites [76]. Il conclut que « les microbes lactiques, pris avec du lait ou des bouillons de composition divers, pendant un temps plus ou

---

<sup>3</sup> Le kéfir est alors identifié comme une boisson issue de la fermentation alcoolique et lactique : « les levures qui le produisent sont capables de s’acclimater dans le tube digestif de l’homme et d’y exercer une action favorisante sur des microbes infectieux tels que le bacille de la fièvre typhoïde et le vibron du choléra asiatique » [54]

moins long, constituent un remède indiqué dans toutes les affections dues aux putréfactions intestinales, remède très bienfaisant et inoffensif ».

### II.3.5) La multiplication des spécialités

Ce qui n'est pas encore désigné par le terme de probiotique, mais plus volontiers de « ferment lactique », au moins pour la lactobacilline, est dès lors élaboré en laboratoire, optimisé par différentes techniques et commercialisé.

Combe évoque différentes spécialités dans ce paragraphe résumant bien les dispositions dans lesquels se trouvent les prescripteurs: « le plus souvent l'infection intestinale est causée par de très nombreux microbes protéolytiques, sans qu'il soit possible d'y trouver une espèce prédominante ou spécifique. [...] Aussi, [...] Metchnikoff conseille t il d'acclimater dans notre intestin des bacilles saccharolytes inoffensifs » et ce, par le régime et l'introduction de « ferments lactiques naturels » voire « sélectionnés artificiellement » tels que la lacto-bacilline de Metchnikoff, « la biolactyle de Fournier », « le bouillon paralactique de Tissier » [77]. La paternité de Metchnikoff sur le concept de probiotique transparait dans cet extrait.

L'importance de la flore en pathologie est présente et beaucoup d'espoirs sont suscités. Burnet prétend que « c'est par elles [les recherches sur la flore intestinale], que la microbiologie abordera l'étude des maladies chroniques que l'on appelle maladies de la nutrition, telles que la goutte, les rhumatismes et la diabète. », peut-être dus à des « virus invisibles » qu'il suppose nombreux à devoir être découverts [78]. L'empirisme de la bactériothérapie intestinale s'étendra ainsi à diverses pathologies.

*Le Journal de diététique et de bactériothérapie* est publié en France de 1910 à 1929. Nous n'avons pu nous plonger que dans les éditions des quatre premières années. Les indications de bactériothérapie y sont plus précises, préconisant le recours à différents ferments. Les expériences sur la lactobacilline dans le diabète [79] y sont rapportées, ainsi que dans la gastroentérite ou certains urticaires. Le numéro 21, année 1913, titre entre autres « les ferments lactiques sélectionnés contre le déminéralisation, par le Dr Dutour », et aborde plus loin l'entité désignée sous le nom d' « anémie entérique ». On trouve des publicités vantant les meilleures performances de la « lactobacilline glyco-gène » [80].

Metchnikoff meurt en 1916. Nous aborderons dans la seconde partie le devenir de la bactériothérapie à partir de la première guerre mondiale.

### II.3.6) Immunité et vaccinothérapie intestinale

Alors que la sérothérapie et la vaccinothérapie émergent en parallèle de la bactériothérapie *stricto sensu*, quelques tentatives de vaccination par voie orale sont peu concluantes, notamment dans la typhoïde.

Rappelons que l'inefficacité de la vaccination par voie digestive était imputée à l'« action antitoxique » de l'épithélium intestinal [34].

Les recherches sur l'immunité intestinale connaissent des balbutiements. Dans le mémoire dédié à Metchnikoff, A. Besredka publie un rapport intitulé « Mécanisme de l'infection dysentérique, de la vaccination contre la dysenterie par voie buccale et de la nature de l'immunité antidysentérique » [81]. Il a étudié chez le lapin la réceptivité de ce qu'il nomme (du moins dans ce texte) le virus dysentérique, le bacille de Shiga, selon la voie d'introduction (voie veineuse, buccale ou sous cutanée) afin de comprendre le « mécanisme de la non réceptivité ». Et il en conclut : « Que le lapin soit infecté par la voie sanguine ou par la voie sous cutanée, qu'il soit inoculé avec du virus vivant ou avec du virus inanimé, c'est-à-dire avec bacilles tués ou endotoxine, il ne sait réagir autrement que par son appareil intestinal [...] comme s'il en avait reçu directement par voie buccale. ». Il poursuit ses expériences pour mettre en évidence l'immunité intestinale et établit que « l'injection de bacilles dysentériques tués [...] confère une immunité active solide » qu'il explique ainsi : « c'est à la faveur de l'érosion ébauchée de la muqueuse intestinale qu'une partie de l'antigène réussit à traverser la paroi de l'intestin, à pénétrer dans le sang et à y donner naissance à quelques anticorps, notamment, à des agglutinines. Mais, dès que cette effraction première de la paroi est réparée, une immunité solide s'établit. La barrière intestinale devient infranchissable [aux antigènes inoculés de nouveau, *notes*]. » Il s'interroge en ces termes : « l'immunité intestinale est-elle une manifestation local de l'immunité générale et, comme telle, lui est-elle subordonnée, ou bien, les deux immunités s'établissent-elles indépendamment l'une de l'autre ? ». Il estime que quel que soit le mode de vaccination adopté, sous cutané, intraveineux ou intrabuccal, l'immunité active est invariablement la même : une immunité locale intestinale. Et ce pour la dysentérie, la paratyphoïde B et la typhoïde. L'absence d'anticorps dans le sang suite à une vaccination buccale, qu'il préconise, n'exclut pas, pour lui, l'acquisition d'une immunité active.

## II.4. Bons ou mauvais microbes au début du XX<sup>ème</sup> siècle, entre orthobiose et symbiose

Nous avons eu le loisir d'observer, au fil de cette exploration, l'élaboration du concept qui habite l'entité de « microbe » et les divergences de points de vue à l'égard de sa nocivité, donnant naissance à une nouvelle façon de penser les états de maladie et de santé. L'intestin apparaît comme le garant de l'homéostasie des autres organes. Il ressort de la découverte de la flore intestinale une distinction franche entre les maladies infectieuses répondant aux critères de Koch et les maladies ayant pour origine sa perturbation. La fièvre typhoïde peut nous apparaître comme un exemple complexe de cet effort de distinction.

### II.4.1) Des microbes non nuisibles ou bienfaisants

Le paradigme de l'autointoxication ne fait pas l'unanimité, nous avons eu l'occasion de citer quelques exemples de désaccord. Le rôle de l'intestin est même parfois remis en cause (Cf *supra*). La perturbation de la flore comme étiologie est discutée car certains pensent qu'elle pourrait n'être qu'un état témoin d'une autre pathologie ou par exemple la conséquence dans les affections gastro intestinales. Bien qu'opposé à ces idées, Metchnikoff a régulièrement critiqué les limites des études de laboratoire ou des études cliniques.

Certains germes sont déjà désignés comme des « défenses naturelles » auxquels fait écho le terme utilisé aujourd'hui pour désigner le système immunitaire.

### II.4.2) Des microbes potentiellement nuisibles : la notion de terrain

Burnet argumente autour du concept de « microbisme latent » dans le tube digestif, en utilisant une expression familière à notre époque: « les porteurs de germes » [82].

Sa pensée se clarifie en étendant ces notions à la théorie des associations biologiques. Il nous dit que « ces associations microbiennes constituent moins une maladie qu'un état ou un terrain ». Burnet distingue une « flore fondamentale » et une « flore accidentelle », que l'on peut modifier par la bactériothérapie. Par exemple, une bouche peut présenter un terrain favorable ou non aux angines selon sa composition microbienne.

Il nomme les maladies ces « fermentations particulières », sans préciser toutefois s'il y inclut les maladies infectieuses, ce qui rapproche de l'idée que physiologie et pathologie répondent des mêmes mécanismes [83]. La frontière entre ces deux états semble devenir plus floue.

Il reprend les questionnements de Metchnikoff : « on peut se demander maintenant si [...] la vie d'un organisme serait possible sans microbes *en lui* », un animal sans microbes, « aseptique », « pourrait profiter des fonctions générales des microbes sans être exposé à ces

fermentations particulières que nous appelons les maladies. Ce serait le premier principe et comme le paradoxe de l'hygiène. » [83].

#### II.4.3) L'orthobiose selon Metchnikoff, un nouvel hygiénisme

Le paradigme infectieux a conduit à l'essor de l'hygiène « scientifique » dont Lister (1827-1912), chirurgien anglais pionnier de l'antisepsie, est emblématique. En 1882, Duclaux résume qu'il existe « trois sources principales d'où peuvent partir ces invisibles ennemies » et en déduit des mesures préventives pour la santé: la peau excoriée en est une, exigeant une propreté extrême, l'intestin est à risque notamment par l'ingestion d'eau crue, enfin, l'air vicié nécessite une purification par les voies aériennes. Il en conclut l'importance d'une hygiène encore plus exagérée chez les malades, avec isolement et désinfection [84].

L'opinion évolue rapidement vers des points de vue que l'on défend encore aujourd'hui. Pour éviter les infections cutanées, Burnet incite, quelques années plus tard, à conserver intact l'épiderme et à diminuer l'antisepsie abusive [30]. On ne peut cependant certifier qu'il compte par là maintenir une flore cutanée normale.

Le principe de l'hygiène s'étoffe avec Metchnikoff, gagnant cette dimension de préservation de la flore. Il attribue sa longévité à son « régime hygiénique » de vie visant précisément à l'« orthobiose » [85]. Persuadé de la nocivité de la flore, il dit s'abstenir de nourriture crue et consommer des microbes lactiques pour s'opposer à la putréfaction. Dans ses *Essais Optimistes*, il revient sur la critique qu'on lui avait faite sur l'importance qu'il attribuait à l'hygiène dans son « schéma de l'orthobiose ». Il ajoute : « Seulement aujourd'hui la situation a bien changé. Depuis la fondation de l'hygiène scientifique, grâce aux recherches bactériologiques, cette science a pris d'un seul coup la valeur d'une science exacte ».

S'il ne retient pas le terme de symbiose pour qualifier notre relation avec notre flore, déséquilibrée par nos modes de vie, Metchnikoff introduit le terme d'orthobiose, qui s'applique aux conditions « normales » ou naturelles, permettant d'arriver à la mort sans douleur ni appréhension ni précocement, pour reprendre ses mots [54].

Le lien entre santé, longévité et hygiène de vie est scellé par ce concept d'orthobiose qui s'appréhende comme un objectif utopique à respecter dès les premiers mois de vie.

#### II.4.4) La flore intestinale réalise la symbiose humaine

La symbiose entre hôte humain et flore est discutée. Cependant, l'idée de symbiose entre les bactéries intestinales elles-mêmes semble acceptée.

Avec recul, J. Magrou (médecin, biologiste et botaniste français, 1883-1951) nous permet de comprendre le visage que prit le concept de symbiose au début du vingtième siècle en pathologie humaine. Les prémisses d'un lien entre l'immunité, qui devient un important sujet de recherche, et la flore intestinale se dessinent : « dans l'étude de la vie en commun des êtres supérieurs avec les micro-organismes capables de les envahir, il est classique de distinguer deux cas, selon que la présence du microbe est nuisible à l'hôte qui l'héberge, ou qu'elle lui est avantageuse. On s'accorde à appeler « maladies parasitaires » les associations qui répondent au premier type, et à leur opposer les seconds, sous le nom de « symbiose ». En fait, une telle distinction a été souvent faite a priori, et elle répond moins à la nature des choses qu'à la diversité des tendances qui ont guidé les recherches dans ces domaines. Les pathologistes qui ont étudié le parasitisme ont eu pour préoccupation [...] les moyens d'attaque et de défense [...]. Au contraire la question de la symbiose a été communément abordée avec le souci de déterminer l'utilité des microorganismes [...]. On conçoit par là que le problème de l'immunité, qui a dominé de bonne heure l'étude des maladies infectieuses, ne se soit pas longtemps posé à propos de la symbiose. » . Il poursuit en expliquant que Noël Bernard, auteur en 1905 de *l'Evolution dans la symbiose, recherches expérimentales sur les orchidées et leurs champignons endophytes des racines*, « a compris que la maladie et la symbiose n'étaient que deux aspects différents d'un même phénomène et que l'une et l'autre étaient soumis aux lois générales de la pathologie. [...] les actions réciproques entre deux hôtes en présence ne diffèrent en rien d'essentiel de celles qui s'exercent entre un animal supérieur et une bactérie pathogène qui tente de l'envahir.[...] la symbiose n'apparaît plus que comme un mode particulier de maladies infectieuses, et son étude devient un terrain de choix pour la compréhension des lois de l'immunité. » [85].

#### II.4.5) La naissance d'une écologie?

Le concept d'écologie fait partie de la culture sans doute depuis l'antiquité. En France, le terme « oecologie » apparaît sous la plume de Haeckel en 1866 et désigne alors la « totalité de la science des relations de l'organisme avec son environnement, comprenant au sens large toutes les conditions d'existence. »[19].

On connaît, depuis Leeuwenhoek, la présence de microorganismes dans les milieux. Grâce aux techniques d'infusion stérile, on peut assurer la présence d' « êtres vivants dans l'air » [86]. Le rôle des microorganismes est d'abord observé à l'extérieur de l'homme et les bactéries sont reconnues comme acteur majeur dans le cycle de la vie sur terre. A ce propos, Duclaux précise qu'aérobies et anaérobies associent leurs actions pour détruire la matière organique et maintenir la vie à la surface du globe [86].

Ainsi, dans le débat relatif à l'utilité des microbes, Burnet estime nécessaire d'élargir le champ de vision à la nature en général pour mieux appréhender la relation de l'homme et de sa flore : « si on observe la nature, non du point de vue d'une espèce vivante, homme ou bête, mais dans l'ensemble de ses opérations, les microbes pathogènes y tiennent moins de place que les microbes utiles. On peut même dire que tous les microbes sont utiles et qu'ils ne nuisent que par un accident particulier. Tous ont leur rôle dans la circulation de la matière. Ils ne défont une existence que pour préparer une autre vie. ». Ils ne font pas la vie mais ils la perpétuent. Il qualifie l'être humain de « microcosme » [87].

#### II.4.6) Les recherches sur la flore et le darwinisme.

Burnet estime que les problèmes de nutrition qui, « sous l'impulsion de Metchnikoff, ont accaparé l'Institut Pasteur, sont ceux qui intéressent le plus la santé générale, le développement de l'individu et l'évolution de l'espèce humaine » [31]. On peut douter du sens du mot « évolution » dans ce texte qui pourrait ne pas se rapporter à la dimension phylogénétique du terme.

Cependant, plus loin dans son ouvrage, celle-ci apparaît clairement: « Les microbes pathogènes n'ont pas été créés pour châtier les hommes » [88]. Les espèces pathogènes « sont sélectionnées et adaptées [...] Elles ont d'abord végété à l'état de saprophytes sur des individus qui n'en éprouvaient aucun dommage, comme c'est le cas aujourd'hui pour nombre de microbes qui végètent dans le corps des animaux. [...] [Mais elles] ont pullulé sur des individus mal nourris et fatigués ». Certains microbes sont devenus « parasites stricts ». Il ajoute que ces vues sont présentes chez Pasteur, et conformes à l'esprit du darwinisme.

Metchnikoff rejoint Pasteur sur ce terrain puisqu'il approuve que d'une part, « la science des microbes [...] a tiré profit de la théorie de l'évolution » mais d'autre part, la confirme [88]. Il souligne le rôle des maladies microbiennes dans la sélection naturelle.

Ainsi, le paradigme de la bactérie dangereuse est d'emblée contre-balancé à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle par la découverte du microbisme intestinal, sujet d'intenses recherches, d'insolubles débats et sources d'une prolifique réflexion autour du maintien de la santé. Les moyens techniques sont un frein certain à la validation des hypothèses. Beaucoup d'expériences considérées comme scientifiques selon les critères de l'époque contiennent à nos yeux de nombreux biais.

La guerre marque un temps d'arrêt dans la recherche sur le microbiote. L'une des raisons étant la limitation des possibilités techniques comme par exemple la suppression des

animaux d'expérience. » [64]. Elle est l'occasion d'autres découvertes qui ont marqué la pensée scientifique telle que celle d'A. Nissle (médecin allemand) qui isole, en 1917, une souche non pathogène d'*Escherichia coli* à partir des selles d'un soldat qui n'avait pas développé de dysenterie malgré une épidémie de shigellose. Cette souche est aujourd'hui un des probiotiques les plus étudiés [89].

Comme en témoigne la publication du journal de diététique et de bactériothérapie qui paraîtra jusqu'en 1929, l'empirisme thérapeutique perdure. Mais il est toujours ardemment remis en cause. La lactobacilline connaîtra un déclin au profit du *Lactobacillus acidophilus* et plus tard de la levure *Saccharomyces boulardii*. L'usage médical chez l'homme d'associations bactériennes décrites uniquement in vitro sera controversé [90].

La découverte des antibiotiques, associée au contexte historique, focalisera l'intérêt des scientifiques sur les maladies infectieuses mais cette étape permettra aussi une meilleure compréhension du microbiote.

### III.Des probiotiques et des antibiotiques

#### III.1.1) Lactobacilline contre *L. acidophilus* (1920s)

Les recherches très actives en Europe gagnent rapidement les pays de l'outre Atlantique. Le *Lactobacillus bulgaricus* se décline aux Etats-Unis sous une trentaine de formes popularisées dans la presse et les campagnes marketing, suivis de différents laits enrichis en *Lactobacillus acidophilus*. L'édition de 1915 de « Therapeutics of Internal Diseases » fait état de la diffusion des ferments lactiques devenant un réel marché. Son éditeur, médecin de Harvard et président de *l'Association of American Physicians* en atteste : « there are many varieties of lactic acid bacilli tablets on the market for direct ingestion or for the preparation of a lactic acid milk; but none of these have the efficiency or produce the palatability of milk which is common to the true Bulgaricus preparation known as liquid lactobacilline [...] the signs of autointoxication disappear slowly, and, therefore, for curative and hygienic purposes it is advisable to continue to the use of lactobacilline more or less continuously for several months »<sup>4</sup> [32][91].

L'article d'où provient cette citation entreprend de retracer une histoire des idées sur l'axe intestin-cerveau, nous apportant un point de vue américain. Les auteurs pointent deux notions jusqu'alors non rencontrées : si on avait imaginé la constipation et la putréfaction à

---

<sup>4</sup> Traduction : « Il y a beaucoup de variétés de comprimés à base de *Lactobacille* sur le marché à ingérer directement ou pour préparer des laits aigris ; mais aucun n'a l'efficacité ni la palatabilité de l'authentique préparation bulgare connue sous le nom de lactobacilline liquide[...] les symptômes d'autointoxication disparaissent lentement, et, ainsi, on peut conseiller, à titre curatif ou hygiénique, de poursuivre son apport en lactobacilline de façon plus ou moins continue pendant plusieurs mois. »

*l'origine* de pathologies psychiques, certains émettent d'autres hypothèses sur les relations de cause à effet à savoir qu'une hypersensibilité des patients neurasthéniques, mélancoliques et hypocondriaques aux produits intestinaux par rapport aux personnes ayant un système nerveux « normal » pourrait expliquer leurs symptômes, et la possibilité que l'état mental influence le transit intestinal en retour.

L'hégémonie du bacille bulgare sera significativement atténuée par les publications de Cheplin et Rettger, deux chercheurs américains. En 1920, à l'opposé des rapports auxquels nous nous sommes référés dans le chapitre précédent, ils montrent que le *Lactobacillus bulgaricus* meurt en traversant le tube digestif. Ils isolent un autre groupe de bactéries, les *Lactobacillus acidophilus*, qui présentent la qualité (selon eux) d'être présente naturellement dans l'intestin et de modifier la flore lors de son administration. Les études cliniques, notamment dans la constipation, lui sont alors favorables. [92][93]

Les préparations de *Lactobacillus acidophilus* seront dès lors considérées comme des médicaments évalués et validés par l'« American Medical Association Council ». On peut y voir les prémisses de la réglementation de la qualité des probiotiques dont le critère de survie au cours du transit, mis en avant par Rettger, est encore d'actualité.

### III.1.2) *Saccaromyces boulardii* (1923)

Combe, dans son essai sur l'autointoxication, nous renseigne sur les raisons de la moindre efficacité des levures, microorganismes fragiles, ayant motivé la recherche de souches tropicales habituées aux températures élevées (Cf *supra*). C'est dans ce contexte qu'Henri Boulard, microbiologiste français, se rend en Indochine. Il observe que pour soigner la diarrhée, les populations locales ont recours à des décoctions d'écorces de litchis et de mangoustans. En 1923, il isole une levure du genre *Saccharomyces* à laquelle il donne son nom. En 1953, le laboratoire BIOCODEX est fondé et *Saccharomyces boulardii* est décliné en différentes galéniques sous le nom d'Ultra-Levure®. En 1954, la technique de lyophilisation en garantit la conservation sous forme vivante. Son utilisation dans les entérites aiguës et les désordres intestinaux post-antibiothérapie gagne nombre de pays [94].

La première publication parue dans *Pubmed* concernant *Saccharomyces boulardii* remonte à 1982. Ce travail concerne le « pouvoir empêchant » de cette levure sur différentes souches de candida : « Comparative effect of a single or continuous administration of "Saccharomyces boulardii" on the establishment of various strains of "candida" in the

digestive tract of gnotobiotic mice »<sup>5</sup> [95]. Suivent les travaux sur ses capacités à inhiber les toxines de *Clostridium difficile* et sur ses propriétés immunomodulantes.

On peut dater à 1987 la reconnaissance clinique de ses propriétés dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques [96], issue de résultats américains [97][98].

Cette levure fait encore l'objet de nombreuses recherches et reste utilisée en médecine générale dans la prévention des diarrhées ou mycoses post antibiothérapie.

### III.1.3) De l'antibiose naturelle aux antibiotiques synthétiques (1920s-1940s)

Le docteur en philosophie et histoire des sciences Alexandre Klein attribue l'apparition des mots « antibiose » et « antibiotique » à Jean-Paul Vuillemin (1861-1932), docteur en médecine et en sciences, botaniste et mycologue qui les utilisa une première fois en 1889 : « Pour Vuillemin, la vie oscille toujours entre une tendance à la destruction et une tendance à la production, entre une tendance antibiotique et une tendance symbiotique, et l'homme doit prendre conscience de cette dualité pour pouvoir soigner. C'est ainsi qu'il conclut sa conférence par cette annonce quelque peu prophétique : « l'homme, par une intervention raisonnée, dominera les maladies des plantes, des animaux, de sa propre espèce, autant qu'il connaîtra les puissances symbiotiques ou antibiotiques, qu'il doit renforcer ou neutraliser, pour que tout s'équilibre et se régularise autour de lui ». Vuillemin considère que la vie résulte des deux phénomènes où l'association, la solidarité biologique prédominent sur la lutte [99].

L'origine mycologique de substances antibactériennes est connue dès la fin du dix-neuvième siècle. Ernest Duchesne montre dans sa thèse en 1897 qu'une culture d'*Escherichia coli* peut être éradiquée par l'introduction de *Penicillium glaucum*. Ses résultats sont étayés par des observations in vivo qui ne seront pas poursuivies. Empiriquement, A. Flemming (1881-1955) constate à nouveau ce phénomène avec *Penicillium notatum* en 1928. La découverte de la pénicilline lui vaudra de partager le prix Nobel de physiologie ou médecine avec Howard Walter Florey et Ernst Boris Chain en 1945. La pénicilline, difficile à isoler, ne pourra être étudiée chez l'homme que pendant la seconde guerre mondiale, et produite de façon industrielle après la guerre. C'est grâce à la technique de lyophilisation qu'on parvint en 1940 à en produire 100 mg [100].

---

<sup>5</sup> Traduction : « Comparaison des effets de l'administration unique ou continue de *Saccharomyces boulardii* sur l'implantation de différentes souches de candidas dans l'intestin de souris gnotoxéniques.

Les sulfamides synthétiques sont utilisés, eux, dès les années 30 [101]. La streptomycine est aussi découverte dans les années 1940.

Dès les premières manipulations, les antibiotiques sont accusés de provoquer certaines colites et de générer de l'antibiorésistance.

#### III.1.4) Détour par l'antibiose naturelle et les phages

En 1917, Félix d'Hérelle (1873 - 1949) découvre à l'Institut Pasteur ce qui prendra plus tard le nom de bactériophage. Il s'agit de virus détruisant les bactéries dont l'utilisation à des fins médicales, la phagothérapie, nourrit des espoirs dans la lutte contre les infections et l'antibiorésistance. Sa découverte paraît sous l'intitulé : « Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques ». En voici un extrait: « chez certains convalescents de dysenterie, l'auteur a constaté que la disparition du bacille dysentérique coïncide avec l'apparition d'un microbe invisible doué de propriétés antagonistes vis-à-vis du microbe pathogène. Ce microbe, véritable microbe d'immunité, est un bactériophage obligatoire. Son parasitisme est strictement spécifique, mais il est limité à une espèce à un moment donné... » [102]

E. Fruciano, de l'Ecole des hautes études en sciences sociales, explique dans une conférence les raisons du succès initial de cette découverte dans les milieux de la recherche et de la clinique, puis de son déclin et de l'abandon du concept de phagothérapie en majorité due à l'impertinence des thèses d'Hérelle sur l'immunité et la maladie infectieuse, mal reçues par la communauté scientifique [103].

Dès les années 20, parallèlement, la production de substances antibiotiques par des bactéries commensales, notamment certains *E. coli*, est mise en évidence. A. Gratia (1893-1950) est le premier à identifier une telle substance qu'il nommera « colicine » [104].

Les équipes de l'Institut Bactériologique de l'université de Liège ont montré par la suite que des entérobactéries dont les salmonelles et les shigelles sont capables de produire des substances antibiotiques remarquables par leur rôle d'antiinfectieux naturels et par leur spécificité de cible, qui fait défaut aux antibiotiques de synthèse. Le mécanisme est différent mais le principe d'antibiose naturelle suscite les mêmes réflexions qu'avec les bactériophages définis, en 1953, comme « des unités biologiques transmissibles, douées de continuité génétique. » [105]. Ces deux sujets constituent des modèles intéressants pour la compréhension de l'antibiorésistance et de la génétique bactérienne.

L'antibiose naturelle contre la paratyphoïde est assurée par les bactériophages et les colicines : « L'étude qualitative de la flore antibiotique au cours de diverses maladies intestinales a montré que chez les malades atteints de fièvre paratyphoïde B, on isole, beaucoup plus souvent que chez les sujets normaux, des souches productrices de colicine B, c'est-à-dire d'une colicine précisément active contre *S. Schottmuelleri*, l'agent causal de cette affection. »

La sensibilité d'une souche aux colicines est due à l'expression de « récepteurs d'antibiose » génétiquement déterminé et d'hérédité stable. En cas de mutations des récepteurs, une souche deviendra moins sensible voire complètement résistante. Les mutations sont spontanées et les mutants résistants sont sélectionnés par les colicines. La sensibilité bactérienne aux bactériophages répond aux mêmes lois : « la présence de récepteurs aux colicines, comme celle des récepteurs de bactériophages, est déterminée par des facteurs héréditaires susceptibles de disparaître par mutation, mais aussi de se recombiner par croisement génétique... » [105]

Ce détour n'est pas sans rapport avec le sujet qui nous intéresse. En effet, il alimente la réflexion autour de l'antibiose et de la symbiose, et les recherches récentes laissent pressentir un rôle important du virome intestinal, dont font partie les bactériophages, au sein du microbiote. [106] [107]

### III.1.5) Le concept de probiotiques (1953-...)

Afin de restaurer la symbiose interbactérienne et de favoriser l'orthobiose entre humain et flore intestinale, on utilisait les microorganismes sous forme de ferments lactiques, des « bactéries bienfaitantes ».

Le terme de « probiotique », comme nous allons le voir, semble réconcilier les concepts de symbiose et d'orthobiose. Il naît en opposition au principe « antibiotique » chez W. Kollath [108], vers 1953, puis en 1954 chez F. Vergin dans un article paru dans *Hippokrates* intitulé « Anti und probiotika » [109]. Il y compare l'effet sur la flore des antibiotiques et de substances anti microbiennes d'une part, et d'autre part des microorganismes ayant des effets bénéfiques qu'il appelle « probiotiques » [110].

La définition et, par conséquent, le principe même de probiotique ne cessa d'évoluer, de s'étoffer. En 1965, Lilly et Stilwell proposent une définition dans la revue *Science* où est mise en avant la capacité de la substance probiotique à favoriser la croissance d'autres microorganismes [111].

Elle est encore précisée par la suite : « en 1974, Parker proposa d'élargir la définition à des « organismes ou substances qui contribuent au maintien de l'équilibre de la flore ». En 1989, Fuller décida d'inclure à la définition des probiotiques les notions de viabilité et d'effets positifs exercés, et les désigna alors comme des « préparations microbiennes vivantes utilisées comme suppléments alimentaires et qui affectent de façon bénéfique l'hôte en améliorant la digestion et l'hygiène intestinale » [112].

Trois éléments ont, depuis, contribué à modifier à nouveau la définition : premièrement, le fait que certains microorganismes peuvent avoir des effets sur l'hôte sans nécessairement modifier son microbiote (effets directs enzymatiques ou par une immunomodulation) ; deuxièmement, l'intérêt des industriels à ne pas labelliser « probiotiques » des microorganismes « génériques », et troisièmement, le désir de nombreux chercheurs et industriels d'exclure de la définition les microorganismes tués. Finalement, ce sont la Food and Agriculture Organisation (FAO) des Nations Unies et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui, en 2001, officialisent la définition du terme « probiotique » afin d'éviter les abus de langage et les dérives. Les probiotiques sont donc définis comme des « microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte. » [112].

En 2013, un consensus d'expert la confirme et complète à nouveau [113].

## III.2. Iatrogénie des antibiotiques

### III.2.1) La résistance aux antibiotiques (1930s)

Dès le début de leur utilisation est mis en évidence le phénomène de résistance bactérienne acquise aux antibiotiques. La propriété de résistance naturelle aux antibiotiques sera un atout de plus pour *Saccharomyces boulardii* qui peut être administré conjointement aux antibiotiques et ne présente pas de risque de transmission de matériel génétique codant la résistance aux bactéries environnantes.

### III.2.2) Les antibiotiques pourvoyeurs de dysbiose (1940s): l'identification de *Clostridium difficile*.

La colite à *Clostridium difficile* est un exemple emblématique du rôle des antibiotiques dans la perturbation de la flore intestinale.

La première description de la colite pseudo-membraneuse remonte à 1893 [114]. La bactérie est décrite en 1935 comme présente normalement dans la flore des nouveau-nés mais pouvant sécréter une toxine létale chez la souris. Pendant la seconde guerre mondiale,

Hambre et al. découvrent, en recherchant l'efficacité potentielle de la pénicilline dans le traitement de la gangrène gazeuse, que cet antibiotique déclenche des typhlites (inflammation du caecum) plus létales que *Clostridium perfringens* lui-même. Ils publient leur conclusion sous le titre « *The toxicity of penicillin as prepared for clinical use* »<sup>6</sup> dans *The American Journal of Medical Science* en 1943. Plusieurs travaux par la suite incriminent d'autres antibiotiques dans cette pathologie. On l'attribue au staphylocoque doré que l'on traite par vancomycine.

En 1974 paraissent une thèse à propos de *Clostridium difficile* ainsi que deux études dont le lien avec cette bactérie ne sera fait que quelques années plus tard : une équipe trouve un taux significatif de colites pseudomembraneuses endoscopiques chez les patients sous Clindamycine, une autre découvre une toxine pathogène dans les selles de hamsters traités par pénicilline. Il faut attendre 1978 pour que soit reconnue la relation entre antibiotiques, CD et colite pseudo-membraneuse. [114][115][116][117]

En 1976 paraît une étude clinique importante confortant l'usage de *Saccharomyces boulardii* dans la diarrhée post-antibiothérapie [118].

*Clostridium difficile* devient un nouveau modèle de bactérie commensale pouvant devenir pathogène à l'occasion d'un déséquilibre de la flore. Mais celle-ci a la particularité d'être secondaire à la prise d'antibiotiques, contrairement aux dysbioses soupçonnées de révéler la pathogénicité de commensaux tels que *Vibrio cholerae* ou les entérobactéries. C'est une maladie à fois infectieuse, puisqu'une bactérie engendre un tableau clinique précis, et de dysbiose par insuffisance des « microbes empêchants ».

Ainsi se tisse le paradoxe selon lequel un antibiotique peut être pourvoyeur d'infections, et un probiotique, soit par immunomodulation soit par sécrétion de substances naturellement antibiotiques, ou antitoxiniques, peut se révéler antiinfectieux.

### II.3. Influence de la filière agroalimentaire dans l'usage des probiotiques (1960-1990)

Il nous a semblé intéressant d'examiner, sans s'y étendre, le rôle qu'ont pu avoir les expériences dans ce domaine sur l'avancée des connaissances en matière de microbiote intestinal.

Dans les années 50, les fabricants d'antibiotiques ont cherché à rentabiliser le sous-produit, c'est-à-dire le mycélium, qui avait permis la production de substances antibiotiques.

---

<sup>6</sup> Traduction : « La toxicité de la pénicilline préparée pour l'usage médical »

On l'intègre dans l'alimentation du bétail. C'est donc fortuitement que l'on découvre que les tétracyclines ont un effet favorable sur la croissance des animaux. On constate aussi un meilleur rendement des élevages où l'hygiène est modérée [119].

Un exposé signé du Professeur JP Vernoux et de la directrice scientifique M Bernardeau nous aide à comprendre les tenants et aboutissants de leur utilisation dans cette filière :

Un premier usage des probiotiques dans l'élevage, précisément *Bacillus acidophilus*, est daté à 1925 dans le but de prévenir la coccidiose des poules. « Les probiotiques ont été commercialisés et utilisés dans les fermes à partir des années 1960. Leur utilisation a été encouragée (1) par le Comité Swann en 1969 qui recommandait de restreindre l'usage des antibiotiques en alimentation animale à la seule fin thérapeutique (leur utilisation « facteurs de croissance » étant associée à l'augmentation des résistances bactérienne) ; (2) par la nécessité de faire face aux conséquences d'une production animale toujours plus intense et stressante pour les animaux [...] Entre les années 1970 et 1990, les micro-organismes probiotiques revendiquaient des propriétés zootechniques, amélioration du gain de poids, du coefficient de digestibilité, et également des effets sanitaires (diminution des diarrhées, de la morbidité, ...). Mais cette période est aussi marquée par l'absence de cadre réglementaire contribuant à réduire la confiance des utilisateurs et dès le début des années 1990, on observe un déclin de l'utilisation des probiotiques sur le marché européen. Cette première vague d'utilisation des probiotiques en alimentation animale jusqu'en 1993 a été définie par Bernardeau et Vernoux (2009) comme « la première génération de probiotiques », caractérisée par une efficacité supposée et un cadre réglementaire peu adapté. L'absence d'efficacité (Simon et al, 2001), de compréhension du mécanisme d'action et le manque de données scientifiques ont amené les professionnels de la production animale (vétérinaires, nutritionnistes, éleveurs) à considérer le concept probiotique avec grand scepticisme (Bernardeau et Vernoux, 2009).

C'est le formidable essor de l'utilisation des probiotiques en alimentation humaine et les avancées scientifiques en matière d'écologie digestive et d'interactions microbiennes (Caramia, 2004) qui vont relancer l'utilisation des micro-organismes en alimentation animale. » [120]

Les auteurs précisent que c'est l'interdiction de l'utilisation des antibiotiques comme facteurs de croissance décrétée en 2006 en Europe qui encouragea l'optimisation des probiotiques en ce sens, ainsi qu'un meilleur contrôle [120].

L'expérience de l'utilisation de antibiotiques et des probiotiques comme facteurs de croissance dans l'élevage argumente le rôle joué par le microbiote dans la nutrition et plus spécifiquement dans l'extraction calorique. La recherche des liens entre pathologies métaboliques humaines et microbiote intestinal s'en inspire quelques années plus tard.

Pour résumer, les historiens attestent de la persistance, au cours du vingtième siècle, des théorisations sur la symbiose dans les domaines naturalistes, au gré de l'étude du vivant[6].

Sur le plan médical, le contexte historique, et l'absence d'innovations techniques permettant de donner des bases scientifiques solides aux observations cliniques, ralentissent la recherche. Quelques publications donnent suite aux idées du début du siècle mais n'ont pas marqué significativement et durablement les innovations médicales. De plus, la découverte des antibiotiques, triomphant des maladies bactériennes d'inoculation, semble détourner l'engouement de la médecine pour la flore intestinale. Le désenchantement à leur égard sera lui aussi rapide bien qu'ils se soient, dans la foulée, rendus indispensables à la médecine occidentale.

On note que le concept d'antibiose, originellement articulé avec celui de symbiose en référence à des phénomènes naturels, vient finalement s'opposer à celui de probiotique dans les années 50 alors que le monde industriel s'en empare.

Par la suite, l'usage empirique des probiotiques et des antibiotiques chez l'animal et chez l'homme sera d'une grande inspiration pour les scientifiques. La fragilité et la méconnaissance des processus biologiques recouverts par ces mots incitent à en moduler l'emploi.

A la faveur d'un formidable progrès matériel, la science se spécialise et se surspécialise. Nous ne sommes plus désormais à la fois botanistes, chimistes et médecins, zoologues, naturalistes et microbiologistes. L'intérêt pour le microbiote reflorit dans tous les domaines scientifiques, comme un écho aux découvertes du début du siècle, amplifié au moyen des innovations techniques.

Dwayne Savage, du département de microbiologie à l'université de Tennessee, situe le regain d'intérêt des scientifiques pour la flore intestinale à la fin des années 50, marquée par les publications de plusieurs équipes dont il résume, dans une intéressante revue de littérature, les découvertes qu'il considère comme ayant influencé la pensée scientifique

internationale. Il précise: « Their most enduring contribution, however, may be that they set in motion an explosion of research in the area that continued and expanded in the decades following the 1960s. That explosion not only enlarged our understanding of the microbiota but also gave us new perspective on how animals should be viewed as biological organisms. Animals such as humans should now be regarded as composites of animal cells and microorganisms, with the microbiota being just as important for ordinary life as the animal cells. Humans and other animals have evolved in a microbial world. Some of the microorganisms in that world have evolved into a microbiota that colonizes the intestine and has assumed certain biological functions that are essential to the life of the animal host. That microbiota has attributes of an organ of the body. Human physiology and the capacity to resist disease will only be fully understood when that microbial organ is as well understood as any other organ in the body. »<sup>7</sup> [121]

## **IV.LE TOURNANT DU 21<sup>ème</sup> SIECLE, CONCORDANCE AVEC LA PREMIERE PARTIE**

### **IV.1. Les méthodes d'étude pour un nouvel essor de la recherche (1970-...)**

#### IV.1.1) La composition du microbiote

La description des caractéristiques quantitatives et qualitatives des germes a consisté à détailler un catalogue de germes selon leur espèce puis une classification en groupes de plus en plus fine. L'analyse s'est ensuite attachée à définir les caractéristiques du microbiote dans l'espace, c'est-à-dire sa répartition le long du tube digestif. Le microbiote se révèle très organisé.

Dans les traces de leurs prédécesseurs un siècle auparavant, les chercheurs se sont intéressés à nouveau aux facteurs modulant sa composition, notamment l'âge, le mode de

---

<sup>7</sup> Traduction : « Leur contribution la plus pérenne, cependant, a été de mettre en route l'explosion des recherches dans ce domaine qui a continué à s'élargir et s'étendre dans les décennies suivantes les années 1960. Cette explosion n'a pas seulement élargi notre compréhension du microbiote mais nous a aussi donné de nouvelles perspectives sur la manière dont les animaux doivent être perçus en tant qu'organismes biologiques. Les animaux, comme les humains, devraient maintenant être considérés comme des organismes composites formés de cellules animales et de micro-organismes, avec un microbiote aussi important pour la vie courante que les cellules animales. Les humains et les autres animaux ont évolué dans un monde microbien. Certains de ces micro-organismes ont évolué au sein d'un microbiote qui colonise l'intestin et ont rempli certaines fonctions biologiques essentielles à la vie de l'hôte-animal. Ce microbiote a les qualités d'un organe du corps. La physiologie humaine et la capacité à résister aux maladies ne seront complètement comprises que lorsque l'organe microbien sera compris aussi bien que n'importe quel autre organe. »

naissance, l'alimentation. Nous retraçons l'histoire de ces investigations au cours de cette sous-partie.

L'existence des bactéries anaérobies était connue mais on ne put commencer à les cultiver que dans les années 1940. Les méthodes de culture gagnent significativement en efficacité dans les années 1970 : les chambres de Freter, à atmosphère contrôlée, permettent une manipulation des boîtes de petri en anaérobiose et une analyse de l'ensemble de la flore cultivable. De plus, on prépare des milieux de culture reproduisant mieux les conditions physico-chimiques de l'intestin [122]. Les techniques se perfectionnent afin de les mettre en évidence chez la souris [123][124] et chez l'homme [121].

Le nombre des micro-organismes et la masse qu'ils représentent sont revus à la hausse et sont toujours sujets à des fluctuations aujourd'hui. En 1980, une technique de séparation des composants des selles permet de mettre en évidence que la moitié de la masse des selles est composée des micro-organismes [121].

Ceux-ci ont pu être classifiés en plus de cinquante genres et des centaines d'espèces de bactéries [121]. Et en 1986, on identifie un groupe producteur de méthane appelé Archea [125]. Il s'agit du troisième groupe d'êtres vivants, distinct des eucaryotes et des procaryotes, dont la découverte revient à Carl Woese dans les années 70 [126][127]. Cette identification a été permise grâce aux avancées de la biologie moléculaire qui connaît un essor à partir des années 50. Les bactéries deviennent alors le modèle d'étude de la génétique moléculaire. Woese est le premier à utiliser la sous-unité 16s de l'ARN ribosomal afin de proposer sa classification phylogénétique du vivant. Dès lors, l'analyse moléculaire de l'ADN 16s ribosomique et de l'ARN 16s ribosomique combinées à l'électrophorèse en gel couplée à un gradient dénaturant, appliquée au microbiote, bouleversera la connaissance de l'écosystème intestinal. Une des applications parmi les plus importantes permises par l'utilisation de l'ARN16s est incontestablement la comparaison des microbiotes entre individus. En 1998, une étude a comparé les compositions bactériennes et a amené à la conclusion « que les résultats confortent l'hypothèse selon laquelle chaque personne saine a sa flore fécale personnelle unique et que la flore active dominante est stable à travers le temps » [128]. Il est admis aujourd'hui que le microbiote est composé d'un noyau de micro-organismes partagé conservé au fil de l'évolution pour ses fonctions essentielles et d'un ensemble propre à l'individu globalement stable [129].

Une étude parue dans *Science* en 2005 utilisant l'ADNribosomal 16s et l'analyse des produits de séquençage précise ces données et montre que la majorité des séquences bactériennes correspond à des espèces non cultivales ou de nouveaux micro-organismes.

Elle est considérée comme étant la première étude décrivant la composition de la flore chez l'adulte sain en utilisant une technique indépendante de la culture. Elle met aussi en évidence des différences significatives entre flore des selles et flore associée à la muqueuse [130].

Une analyse plus fine de la composition du microbiote révélera sa variabilité selon les régions du tractus digestif. D'autres techniques telles que la FISH, issues aussi de la génétique, ont enrichi cette caractérisation. L'hybridation in situ a été par exemple utilisée pour l'analyse de la distribution transversale des espèces dans la lumière intestinale après biopsie de la muqueuse [122]. On est amené à distinguer la flore luminale et la flore associée à la muqueuse, puis des niches de plus en plus précises comme la flore associée aux cryptes ou au gel muqueux [131].

En parallèle de cette description par espèces, la composition du microbiote est volontiers pensée en terme de flores dominante, sous-dominante et de passage [132]. Les micro-organismes de la flore dominante sont décrits selon la taxonomie bactérienne, on parle de phyla, qui correspond au rang de classification le plus haut après l'embranchement entre eubactéries, procaryotes et archa. Mais la classification des êtres vivants est une préoccupation de tous temps en constante rediscussion. Pour caractériser le bon équilibre de la flore, on utilise fréquemment le rapport entre deux principaux phyla de la flore dominante, les firmicutes et les bactériodètes [133].

Les progrès techniques ne tardent pas à réengager une analyse dynamique de la composition microbienne. A partir de la fin des années 80, P. Raibaud et R. Ducluzeau, chercheurs français de renom, instigateurs de la recherche en écologie microbienne à l'INRA, contribuent intensivement à préciser les modalités d'implantation de la flore chez le nouveau-né. Plusieurs équipes s'accordent sur l'idée que le développement séquentiel du microbiote dans les premiers mois de vie relève d'une « succession écologique ».

De nos jours, cinétique d'implantation, modifications qualitatives et quantitatives suivant l'âge et les facteurs environnementaux font encore l'objet de recherches.

Les technologies révolutionnaires, indépendantes de la culture, haut-débit, et caractérisées par leur importante efficacité et rapidité de calcul, deviennent disponibles pour étudier le microbiote intestinal. Elles travaillent à l'échelle de l'ADN. On utilise aussi les souris génétiquement modifiées [134].

Les méthodes d'étude se diversifient, présentant à la fois un nouveau moyen de connaissance et des limites nécessitant souvent leur association, et toujours une grande rigueur dans l'analyse et l'interprétation des résultats.

#### IV.1.2) La structure de la flore : les biofilms

On comprend notamment le biais induit par l'extrapolation au microbiote intestinal total des résultats de l'analyse de la flore fécale seule, qui diffère des microbiotes adhérant aux parois sur les plans qualitatif, quantitatif et fonctionnel. La structure en biofilm des microbiotes est une particularité supplémentaire à prendre en compte.

Bien que l'on trouve chez plusieurs scientifiques du vingtième siècle l'intuition de l'existence de biofilms, une théorie est énoncée par Costerton et al. en 1973 dans une publication intitulée « How bacteria stick »<sup>8</sup> dans *Scientific American* à la suite d'observation notamment de la plaque dentaire.

Savage nous apprend que la capacité d'adhésion des bactéries à l'épithélium ou la colonisation du « gel muqueux » à sa surface entraîne la formation d'une communauté microbienne dont l'importance dans l'écologie intestinale est présagée :

« Findings from those many efforts led to the important conclusion that bacteria and other microorganisms adhere to epithelial surfaces or colonize mucous gels overlying such surfaces in establishing communities in the gastrointestinal tract. They also led to the conclusion that the capacity to associate with epithelial surfaces is a major factor in the ecology of indigenous gastrointestinal microbiotas in animals of all taxonomic groups including humans »<sup>9</sup> [135].

Dans les années 1990, le développement de la microscopie confocale à balayage laser permet d'observer des biofilms in situ dans toute leur épaisseur et de donner une définition du biofilm [136].

Le rôle des biofilms dans l'homéostasie intestinale est un objet d'étude d'une grande importance pour la médecine. On doit en tenir compte dans les stratégies de modulation de la flore d'un individu, étant donné sa place dans la compréhension de l'efficacité ou non des thérapeutiques probiotiques. D'un point de vue général, il entre dans la compréhension des phénomènes de pathogénicité ou innocuité des germes, de résistance d'une maladie aux

---

<sup>8</sup> Traduction : « comment les bactéries adhèrent »

<sup>9</sup> Traduction : « ces efforts de recherche ont menés à l'importante conclusion selon laquelle les bactéries et d'autres microorganismes adhèrent aux surfaces épithéliales ou colonisent les gels muqueux les recouvrant en établissant des communautés dans le tube digestif. Ils ont aussi amené à conclure que la capacité à s'associer aux épithéliums est un facteur majeur dans l'écologie du microbiote intestinal indigène dans tous les groupes taxonomiques animaux, y compris les humains. »

substances antibiotiques, de récurrence de pathologie infectieuse et aussi d'interaction hôte-microbiotes.

#### IV.1.3) La gnotoxénie

A la fin du dix-neuvième siècle, l'intérêt pour les animaux sans germe a surtout pour but de démontrer le rôle bénéfique, utile ou néfaste de la présence d'une flore chez l'animal. Au siècle suivant, la maîtrise de l'environnement microbien d'un individu répond à d'autres exigences conceptuelles [137].

L'étude de la composition du microbiote nécessite une grande rigueur aussi bien lors des opérations afin d'éviter les contaminations extérieures, que lors de l'interprétation des résultats selon les conditions d'expérience et les moyens techniques utilisés. Ces précautions seraient insuffisantes pour étudier la flore d'un point de vue fonctionnel, et il faut tenir compte du fait que les conditions biologiques *in vivo* sont loin d'être reproductibles *in vitro*. De plus, une même bactérie se comporte différemment selon qu'elle se trouve *in vitro* ou *in vivo*. La technique de gnotoxénie se développe pour solutionner ces problématiques, promues par notamment R. Ducluzeau et P. Raibaud en France, présentés par Savage en ces termes : « They have studied almost every important issue concerning the gastrointestinal microbiota in experimental animals and humans, from how it is regulated in microbial composition and biochemical and genetic function, to its impact on certain physiological processes of the host. Their findings have confirmed their suggestion that the biota influences the physiology of humans and other mammals not only in adulthood, but also as such animals develop from birth. That concept underscores the view that the biota effectively functions as an organ of the body »<sup>10</sup> [121].

Un animal gnotoxénique abrite uniquement des microorganismes connus. S'il héberge ou si son environnement admet une seule souche microbienne, il est appelé monoxénique, deux, dixéniques et ainsi de suite. Si l'animal est dépourvu de microorganismes, c'est-à-dire stérile et élevé dans un milieu sans microbes, il est dit axénique [119]. L'animal gnotoxénique s'oppose à l'animal holoxénique dont la flore est inconnue.

Les auteurs soulignent l'importance de cette technique tant pour la progression des connaissances que des concepts : « malgré tous ces perfectionnements dans les techniques

---

<sup>10</sup> Traduction : « Ils ont étudié presque tous les domaines importants concernant le microbiote gastrointestinal chez des modèles expérimentaux animaux et humains, de la régulation de la composition microbienne et du rôle de la biochimie et de la génétique, à son impact sur certains processus physiologiques de l'hôte. Leurs résultats ont confirmé leur hypothèse selon laquelle le microbiote influence la physiologie humaine et des autres mammifères non seulement chez les adultes, mais aussi au cours du développement depuis la naissance. Ce concept conforte l'opinion considérant que le microbiote fonctionne comme un organe du corps. »

et les milieux de culture, [...] il reste de nombreuses bactéries que nous ne savons pas faire croître ailleurs que dans le tube digestif des souris gnotoxéniques, véritable tube de culture vivant » [138].

L'animal gnotoxénique peut être utilisé comme modèle expérimental mimétique pour simplifier les conditions d'étude d'un problème biologique posé chez un autre animal, ou analytique. Le modèle analytique permet de mettre en évidence l'effet biologique d'une bactérie ou d'un groupe de bactéries, ou encore d'étudier les réponses biologiques à la modification d'un facteur environnemental [139]. Ils montreront par exemple que la production d'antibiotiques par la bactérie *Bacillus licheniformis*ensemencée dans le tube digestif d'une souris gnotoxénique ne se produit qu'au niveau proximal de celui-ci mais influe sur l'équilibre du microbiote tout au long du tractus [140].

L'utilisation de souris axéniques permet, notamment, d'étudier l'impact d'un microbiote complet sur l'organisme en procédant à son transfert dans un animal. Ceci aura des applications en pathologie et en thérapeutique, en mettant en évidence un rapport de causalité entre microbiote défectueux et maladie. Le transfert de microbiote a pour inconvénient de ne pas en préserver la structure écologique.

Les systèmes gnotoxéniques permettront l'étude des relations hôte-microbiote, plus précisément bactérie/épithélium/système immunitaire associé aux muqueuses, et du comportement bactérien dans le tube digestif « toutes choses égales par ailleurs », condition nécessaire à la description de phénomènes selon les critères de la science moderne mais n'autorisent pas une extrapolation absolue aux conditions naturelles [138].

Pour conclure, l'étude descriptive de composition et de la structure de la flore ne permet pas d'en déduire les fonctions. En effet, des microbiotes de composition différente peuvent avoir des fonctions proches, des bactéries de groupes taxonomiques différents pouvant avoir des fonctions identiques [131]. A l'inverse, des microbiotes sensiblement identiques peuvent agir différemment sur la physiologie [141].

La gnotoxénie est une ouverture fondamentale sur la biologie du microbiote. Mais, en se privant de la complexité, elle présente des limites qui requièrent une grande prudence dans l'interprétation des résultats. Par ailleurs, il faut noter que si certains mécanismes physiologiques sont similaires, la flore des souris n'est considérée comparable à celle de l'homme qu'à hauteur d'environ 2% [142]. D'autres techniques sont donc nécessaires.

#### IV.1.4) Les « Omics »

La biologie moléculaire va révolutionner l'approche du microbiote intestinal comme l'atteste l'extrait d'un ouvrage consacré à ces techniques dites « omics » en référence au suffixe dérivé de la génétique : « Since population and individual physiological features are encoded at different levels of biological compartments and organisation, there is growing interest in modeling gene expression, protein or metabolite concentrations, and their dynamic pathways in cells, tissues, and organs to generate biological system models. Recent revolution in omics technologies has generated various promising concepts aiming to generate a global systems view of physiological and pathological processes. The concept of systems biology has then been developed and related to the integration of information at the different genomic expression (mRNA, protein, metabolite) »<sup>11</sup> [143].

L'étude du microbiote se déclinera désormais à divers niveaux : Le microbiote désigne l'ensemble de populations de microorganismes définis par leur espèce et leur genre; le microbiome est le microbiote défini par son génome, appelé métagénome et étudié par des méthodes de métagénomique quantitative. La métagénomique dite fonctionnelle révèle le métabolome qui définit le microbiote par les produits de son métabolisme.

Le phénotype métabolique résultant de la modulation de la transcription du métagénome par les facteurs environnementaux et propres à l'hôte est appelé « métabotype » [143].

Ces termes en « ome » sont issus du vocabulaire scientifique utilisé en génétique. Les néologismes naissent en établissant un concept [144].

Lederberg J., généticien et microbiologiste américain prix nobel de médecine en 1958, indique [144] que le microbiome désigne la communauté écologique de commensaux, symbiotes et microorganismes pathogènes qui partagent notre corps. A la manière dont le génome renvoie à l'ensemble des gènes, le microbiome regroupe l'ensemble des microbes, et même l'ensemble des microbiotes indépendamment de leurs organisations ou de leurs effets. « Microbiote » semble donc mieux approprié pour faire référence aux aspects vivants et fonctionnels de ces communautés.

---

<sup>11</sup> Traduction : « Etant donné que les fonctions physiologiques des individus et des populations sont codées à différents niveaux de l'organisation biologique, l'intérêt pour la modélisation de l'expression des gènes, de la concentration des protéines et métabolites et leur parcours à travers les cellules, les tissus et les organes grandit pour élaborer des modèles de systèmes biologiques. La révolution récente des technologies « omics » a généré une diversité de concepts prometteurs pour élaborer une vision systémique des processus physiologiques et pathologiques. Le concept de systèmes biologiques a été développé et mis en lien avec l'intégration de l'information aux différents niveaux d'expression du génome (ARNm, protéines, métabolites)

Comme une extension du consortium international du génome humain créé dans les années 90 afin de le séquencer, le « Human Microbiome Project » est lancé en 2007. Les techniques de séquençage associées aux moyens informatiques visent à décrire les microbiomes mais aussi à les comparer selon des facteurs de variation [145]. La première métaséquence du microbiome intestinal humain est publiée en 2010. L'analyse des selles de 124 sujets européens a permis de répertorier 3,3 millions de gènes appartenant à environ 1000 espèces différentes. Les méthodes utilisées sont la séquence des produits d'amplification par PCR des portions variables d'ADN codant les ARN ribosomiaux 16S et le séquençage massif à haut débit des ADN totaux extraits d'échantillons de selles [146][147]. Ce projet s'attache à séquencer le microbiome de divers sites distincts : tractus digestif, peau, sphère urogénitale, flore nasale... Parmi les débats sémantiques résiste celui de la pluralité du terme « microbiote » : « les différences intersites [entre microbiotes du vagin, de la peau, de la sphère buccale...] à l'échelle individuelle sont bien plus importantes que les différences intrasites à l'échelle interindividuelle » [131] mais le retentissement de la dysbiose intestinale sur les autres microbiotes notamment vaginal ou pulmonaire n'est pas exclu : s'agit-il d'une perturbation « passive », d'une translocation bactérienne ou d'une active communication microbienne entre les sites ?

Si ces techniques permettent de décrire le microbiote à différents niveaux biologiques ainsi que ses variations selon le contexte environnemental ou morbide, la biologie du microbiote, les interactions qui ont lieu entre micro-organismes et ses interactions avec l'hôte restent mal connues. Le deuxième volet du projet de séquençage, the « Integrative Human Microbiome Project », cherche à établir des modèles et des méthodes d'analyse de cette relation hôte-microbiote dans laquelle réside la problématique médicale [149].

En effet, la seule présence d'une flore, favorable ou non, dans toute la complexité de sa nature, ne suffit pas à en dégager la physiopathologie. Seule l'étude de l'interface hôte-microbiote donne accès à la compréhension du microbiote comme organe à part entière. Dans la partie suivante, nous essaierons d'expliquer comment, malgré le caractère étranger, non humain, de son génome, on a été amené à le considérer comme tel.

#### IV.2. Physiologie : le microbiote comme organe (1980s-...)

Le rôle du microbiote peut s'entendre d'une part de façon restreinte comme la somme des fonctions de chaque groupe de micro-organismes et d'autre part en tant qu'il exerce par son dynamisme global un effet sur son hôte. La particularité évidente mais primordiale du

microbiote intestinal, à la différence des autres microbiotes humains, étant son contact avec l'ensemble de l'environnement aérien, alimentaire, xénobiotique et son rôle de transformation du monde extérieur pour nous permettre l'assimiler.

#### IV.2.1) L'effet barrière

Les nouvelles techniques d'études confirment et précisent son rôle métabolique et nutritif par la fermentation, le métabolisme des acides biliaires, l'absorption des nutriments... Il participe au métabolisme des médicaments et autres substances chimiques extérieures regroupés sous le terme de « xénobiotiques ». A côté de cette fonction, on redécouvre aussi son « effet barrière ».

C'est un effet protecteur du microbiote intestinal vis-à-vis des bactéries pathogènes exogènes et des bactéries commensales délétères en cas de déséquilibre de la flore. L'effet de barrière s'exerce via une compétition entre les bactéries pathogènes et les bactéries commensales pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux. La production par les cellules épithéliales d'une grande partie des peptides antimicrobiens est induite par le microbiote. Les bactéries du microbiote produisent elles aussi, nous l'avons déjà abordé, des substances antibiotiques participant à cet effet. De plus, le microbiote stimule la production des IgA sécrétoires et renforce les jonctions serrées entre les cellules épithéliales.[150][151]

Cette barrière physico-chimique, sera, en santé, drastique ou permissive selon les besoins de l'hôte [152]. La lumière digestive correspond au milieu environnemental intériorisé et le microbiote agit en interface entre le monde et l'intériorité, le soi.

#### IV.2.2) L'hôte et le microbiote se déterminent l'un l'autre

Le microbiote suscite donc une réaction immunitaire, la sécrétion d'IgA, bénéfique pour l'hôte. Il est en dialogue permanent avec le système immunitaire intestinal qu'il module. C'est pourquoi l'immunologie arrive au devant de la scène pour la compréhension et la conceptualisation du microbiote autour de la problématique de la tolérance et de la pathogénicité, du soi et du non-soi.

Via le système immunitaire, la régulation hôte-microbiote a lieu à double sens, réalisant une homéostasie [153]. Celle-ci est « programmée » dès la naissance par la flore à condition que la colonisation microbienne soit adéquate [154].

A la naissance, les nourrissons sont colonisés par les bactéries présentes dans l'environnement: le « crosstalk », la communication entre bactéries colonisatrices et épithélium intestinal programme le phénotype immunitaire et aboutit à une homéostasie sans déclenchement de maladie. Les oligosaccharides du lait maternel ont un effet prébiotique influençant une saine colonisation bactérienne. Le développement d'une tolérance immunitaire vis-à-vis des bactéries et des antigènes commensaux dépend de l'homéostasie. [155][156]

Bien que les mécanismes responsables de cette homéostasie soient encore peu connus, plusieurs études commencent à nous orienter. L'une d'elle publiée en 2008 suggère que l'ADN de la flore intestinale joue un rôle autonome dans la régulation du système immunitaire [157].

Mais, il régule aussi activement et directement l'expression des gènes de l'épithélium et la différenciation de ses cellules [158].

Cette réalité nous conforte dans la nécessité d'appréhender le métagénome d'un point de vue fonctionnel et nous oblige à changer de regard sur les mécanismes d'action possibles des probiotiques : un élément non vivant du micro-organisme qu'est l'ADN peut avoir un rôle actif.

De la même manière, les techniques « omics », métagénomique, métatranscriptomique, métaprotéomique, tendent à mettre en évidence le rôle des microARN dans la régulation de l'expression des gènes. Les microARN sont de petits ARN non codants qui régulent l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel, au niveau des ARN. On tend à montrer que le microbiote est capable de moduler l'expression des micro ARN de l'hôte et ainsi, d'agir indirectement sur l'expression des gènes [159][160][161].

Le nombre de gènes impliqués dans cette régulation est étendu à de nombreuses fonctions intestinales telles que l'absorption des nutriments, le renforcement de la barrière muqueuse, le métabolisme des xénobiotiques, l'angiogenèse, la maturation intestinale post-natale.

C'est à nouveau l'usage de rongeurs gnotoxéniques qui a contribué à démontrer l'impact du microbiote sur le système immunitaire muqueux et systémique, sur l'intégrité de l'épithélium intestinal, ainsi que ses fonctions endocriniennes et métaboliques [162].

Mais le microbiote semble aussi déterminé selon le bagage génétique de l'hôte. Les études de la composition du microbiote ont à la fois montré que chaque individu possède sa propre flore mais qu'il existe un « noyau » commun aux humains correspondant à un ensemble de microorganismes phylogénétiquement conservé [163].

Variabilité et conservation pourraient être sous la dépendance de facteurs génétiques. A nouveau, les méthodes et les points de vue conditionnent notre compréhension du microbiote :

« Since the first application of culture-independent methods to determine diversity, it has been shown that the composition of the intestinal microbiota varies substantially amongst individuals ( Zoetendal et al. 1998). At least part of this diversity can be attributed to genetic differences amongst hosts. [...] Despite the high species richness and inter-individual variability of the intestinal microbiota, a limited number of bacterial phylotypes is more prevalent amongst individuals and might therefore represent a shared phylogenetic core (Qin et al. 2010; Tap et al. 2009). [...] Altogether, these results demonstrate that an accurate estimation of the size of the phylogenetic core is still difficult to make as this is highly dependent on the depth of the analysis »<sup>12</sup> [164].

L'influence plus importante de la génétique de l'hôte, par rapport aux facteurs environnementaux, sur la diversité microbienne, a été étayée par une étude comparant la flore d'adultes apparentés selon divers degrés de relation génétique [165][166].

En 2012, des chercheurs trouvent une différence de composition bactérienne selon le groupe sanguin dans le système ABO suggérant une modulation du microbiote par ce biais et donc génétiquement déterminée. Les auteurs ajoutent que ces découvertes pourraient voir des applications dans le domaine de la médecine et de la nutrition personnalisées [167].

Une étude effectuée en 2014 chez les poissons montre une corrélation entre CMH et composition du microbiote, laissant supposer un rapport de causalité [168].

Ainsi, la composition du microbiote est sous influence à la fois du phénotype de l'hôte et de l'environnement (mode d'accouchement, alimentation, xénobiotiques en général, qui modulent l'expression de ses gènes). En retour, le microbiote impacte les

---

<sup>12</sup> Traduction : « Depuis la première application des méthodes indépendantes de la culture pour évaluer la diversité, il a été montré que la composition du microbiote intestinal est variable selon les individus. Au moins une partie de cette diversité peut être attribuée à des différences génétiques entre les individus.[...] En dépit de l'importante richesse d'espèces et la variabilité inter-individuelle du microbiote intestinal, un nombre limité de types bactériens est plus fréquemment rencontré et doit donc représenter un noyau phylogénétiquement conservé. [...] La synthèse de ces résultats démontre qu'une estimation fine de la taille de ce noyau est encore difficile à établir étant donné qu'elle est hautement dépendante de la méthode d'analyse. »

fonctions intestinales et immunitaires mais certaines découvertes indiquent que les bactéries sont aussi capables d'agir sur une composante environnementale: l'alimentation. Il est en effet démontré que le microbiote régule l'apport alimentaire par des signaux envoyés à l'hôte et par ce biais, il serait en quelque sorte capable de réguler sa propre composition. [170]

Le soi a besoin du microbiote, non-soi, pour se réaliser. Plus qu'une tolérance, certains auteurs insistent sur le fait que le système immunitaire recrute délibérément certaines des bactéries. Citons pour exemple : « in the complex web of relationships between the host and gut microbiota, host not only tolerates, but has evolved to require colonization for normal host physiology, such as immune development and function, nutrient processing, and behavior and stress responses. »<sup>13</sup> [162].

L'homéostasie ainsi opérée nous évoque d'emblée une association biologique qui dépasse la notion de commensalisme ou de symbiose [171].

#### IV.2.3) Action systémique du microbiote intestinal : l'autointoxication rénovée

La théorie de l'autointoxication a perdu rapidement en crédibilité du fait des incertitudes sur lesquelles elle reposait et de son utilisation abusive à des fins marketing stimulant la vente de probiotiques insuffisamment contrôlés. L'attachement de certains thérapeutes, relégués au rang de charlatans, à cette thèse, fut même expliqué parmi les gastroentérologues par les théories freudiennes. Cependant, certains phénomènes physiologiques récemment observés contribuent à en réhabiliter certains aspects.

Dans les années 30, deux dermatologues proposent une théorie liant l'altération du fonctionnement intestinal, sa perméabilité, son microbiote avec l'inflammation cutanée et les désordres psychiques souvent concomittants dans l'acné. Mais cette théorie ne resta pas dans l'histoire bien que des récentes découvertes aillent dans son sens [172].

Progressivement, l'amélioration des techniques biochimiques a en effet permis de lier l'altération quantitative de la flore à l'augmentation de phénomènes inflammatoires, oxydatifs, immunologiques évocateurs d'une altération de la perméabilité intestinale. L'hyperperméabilité intestinale due à l'altération des jonctions serrées est progressivement reconnue comme phénomène en lien avec une large gamme de troubles somatiques bien qu'il soit difficile, voire impossible ou impertinent de la considérer comme cause primaire

---

<sup>13</sup> Traduction : « dans le réseau complexe des relations entre l'hôte et le microbiote intestinal, l'hôte non seulement tolère, mais a évolué de façon à susciter une colonisation nécessaire à une physiologie normale de l'hôte, comme le développement et le fonctionnement de l'immunité, l'assimilation des nutriments, le comportement et la réponse au stress. »

ou secondaire dans le processus morbide. Elle entraîne un risque de translocation bactérienne et le passage dans le sérum de métabolites bactériens ou de xénobiotiques nocifs. Son rôle est étudié notamment dans la dépression et la cirrhose. [173][174][175]

En 2009, la métabolomique met en évidence les produits du métabolisme microbiotique dans le sang de souris axéniques versus conventionnelles, qu'ils soient bénéfiques ou toxiques. « A large number of chemical species found in systemic circulation arise because of the presence of the microbiome, whereas at least 10% of all detectable endogenous circulating serum metabolites vary in concentration by at least 50% between the 2 mouse lines. Several microbiome-affected molecules identified in the serum of conv mice are either potentially harmful (uremic toxins) or beneficial (antioxidant) to the host. »<sup>14</sup> [176]. Ces découvertes montrent une activité systémique du microbiote sans préjuger de la qualité de la perméabilité intestinale.

A titre d'exemple, nous pouvons jeter un regard sur l'athérosclérose, dont nous avons déjà parlé car on met en cause dans sa genèse l'inflammation et la flore intestinale, depuis plus d'un siècle. Il s'avère que du fait de son métabolisme, le microbiote est à la fois pro et anti athérogène [177].

L'inflammation systémique est loin d'être entièrement comprise mais son rapprochement avec le microbiote intestinal a été encouragé par les recherches en matière d'athérogenèse, et de maladies métaboliques en particulier l'obésité et le diabète pour lesquelles les composantes inflammatoires et dysbiotiques sont de mieux en mieux précisées. A l'état physiologique, les lipopolysaccharides des parois bactériennes, libérées en cas de lyse, passent dans la circulation générale et sont à l'origine de phénomènes inflammatoires systémiques. Des associations ont pu être établies entre microbiote, lipopolysaccharides (LPS) et maladies métaboliques. Dans cette étude concernant le diabète, la présence de lipopolysaccharides en quantité accrue dans le sérum des souris nourries avec un régime riche en graisses amènent les auteurs de l'étude à parler d'endotoxémie « normale » et d' « endotoxémie métabolique » [178].

La présence de marqueurs biologiques d'origine microbiotique pourrait aider au diagnostic ou au pronostic dans certaines situations pathologiques. Ceux-ci peuvent être des

---

<sup>14</sup> Traduction : « Un grand nombre de métabolites trouvés dans la circulation générale sont produits du fait de la présence du microbiome, alors que les concentrations d'au moins 10% de tous les métabolites endogènes détectables circulants dans le sérum varient d'au moins 50% entre les deux groupes de souris. Plusieurs molécules dépendantes du microbiome identifiées dans le sérum des souris conventionnelles sont soit potentiellement délétères pour l'hôte (toxines urémiques), soit bénéfiques (antioxydants) »

métabolites tels que le triméthylamine-N-oxide (TMAO) corrélé à l'insuffisance cardiaque et pressenti comme facteur pronostic, ou des produits d'origine luminale aspécifiques témoins de l'hyperperméabilité intestinale [179][180].

Telle que nous l'avons abordée dans la première partie, l'autointoxication est aussi entendue d'un point de vue de la translocation bactérienne à travers la barrière intestinale. Le thème, en médecine interne, de l'arthrite réactionnelle a une portée intéressante à ce sujet. Des arthrites aseptiques sont décrites en 1973 comme apparaissant dans les semaines suivant une infection clinique digestive ou urinaire, d'où leur désignation de réactionnelle. Les techniques moléculaires, en mettant en évidence de l'ADN et de l'ARNm d'origine bactérienne dans les articulations, suggéreront la présence de germes in situ. Il en découlera plusieurs hypothèses : la possibilité d'une arthrite chronique à germes cultivables ou non cultivables d'origine digestive ou génito-urinaire, ou une réaction immunitaire contre certains composés bactériens passés dans la circulation générale et considérés comme non-soi. Certains parasites intestinaux sont d'ailleurs aussi suspectés [181].

Ainsi, la présence de métabolites dans le sang réhabilite les thèses d'autointoxication telles qu'elles ont été initialement élaborées. Les variations quantitatives du phénomène, en ce qui concerne l'exemple des LPS, servent de base pour distinguer l'état physiologique de l'état pathologique.

Parallèlement à celle-ci, les chercheurs ont montré l'influence directe, à l'état physiologique, du microbiote sur des axes prédéfinis de communication, de régulation inter organes.

#### IV.2.4) Action systémique du microbiote au sein des grands axes physiologiques

L'axe neurocutané et l'axe intestin-cerveau sont des entités physiologiques décrites indépendamment du microbiote. [183][184][185]

L'axe intestin-cerveau désigne un système d'interactions bidirectionnelles de nature neurologiques (végétatives et spinales), endocriniennes et immunitaires qui s'autorégulent [186][187]. Il a été montré que le microbiote constitue l'un des maillons de ce système parfois redéfini « brain-gut –enteric microbiota axis » [188].

Une altération de la perméabilité intestinale augmente la communication entre le microbiote et ces voies de signalisation. L'hyperperméabilité est susceptible d'entretenir

l'inflammation de bas grade observée dans de nombreuses pathologies, or le microbiote en est l'un des régulateurs [189][190].

Le microbiote peut ainsi moduler nos affects, nos fonctions cognitives, notre motivation... Fortes de ces observations, certaines équipes s'emploient à démontrer la pertinence de l'idée d'axe intestin-cerveau-peau. Il en découle un élargissement de la notion d'axe en l'attribuant à d'autres systèmes de communications inter-organes, comme par exemple l'axe intestin-foie-cerveau [191]. Il est même pressenti un axe intestin-poumon impliquant les microbiotes respectifs de ces deux organes [192].

Les mécanismes physiopathologiques, bien que connus antérieurement, suivant le cours de leur propre histoire, revêtent, par la sémantique, les attraits de nouvelles entités dont peuvent s'emparer les cliniciens. Les disciplines de neurodermatologie, psychodermatologie, neurogastroentérologie sont ainsi nées et appelées à travailler conjointement.

L'importance quantitative et pondérale, la richesse et l'intimité des relations entretenues avec l'hôte promouvra le microbiote au rang d'organe à part entière dans les laboratoires de recherche, sans qu'une considération équivalente ne lui soit accordée en pratique médicale de terrain.[193] En tant qu'organe, le microbiote peut être « malade » et tout l'enjeu, en pathologie, est d'en définir les critères et sa place dans le dérèglement global dont est sujet le patient.

### IV.3. Pathologie du microbiote (2000s-...)

#### IV.3.1) Une bactérie pour une maladie : La « bactérie de »

Depuis l'époque pastorienne, les maladies microbiennes ont été séparées en deux catégories : les maladies infectieuses répondant aux postulats de Koch et les maladies liées à une flore défectueuse, déséquilibrée, correspondant à la « dysbiose » actuelle. Plus d'un siècle après, la frontière n'est pas marquée et la réconciliation entre les deux concepts n'est pas consommée. La première catégorie, en invoquant une cause extérieure à soi et un mécanisme d'agression simple, offre une satisfaction intellectuelle indiscutable qui aurait même permis d'asseoir le paradigme de la maladie génétique.

En effet, un historien français émet l'hypothèse d'une analogie entre le concept des maladies microbiennes selon Pasteur et Koch et le concept de maladie génétique. La science

mendélienne aurait été influencée par le schéma déterministe suivant lequel un gène spécifique est à l'origine d'une enzyme spécifique elle-même responsable de l'expression d'un caractère observable, à la manière dont un microbe est responsable d'une pathologie. Voici comment il l'exprime :

« Durant cette première période [de la redécouverte des lois de Mendel jusqu'au début des années 1930], qui correspond au moment d'essor de la génétique formelle dans les principaux pays occidentaux, le gène fut explicitement identifié à un microbe par plusieurs scientifiques d'éducation pasteurienne. Cette phase d'identification explicite fut incontestablement la moins féconde. Ce fut d'abord pour en minorer l'importance dans la physiologie de l'organisme que l'on rétrograda le gène au rang de microbe. Les années 1930 correspondent à un déplacement du concept de microbe en tant qu'outil pour penser les phénomènes de contagion/hérédité. Le concept d'organite doué de continuité génétique se substitue à celui de microbe stricto sensu et perd ainsi son rapport immédiat à la microbiologie pasteurienne » [194].

Ce mode de causalité linéaire semble aujourd'hui désuet à l'époque où la conviction de l'origine multifactorielle des maladies est bien ancrée, mais la recherche d'un gène ou d'un pathogène responsable de la maladie subsiste.

Le paradigme du pathogène unique est conforté par certaines découvertes.

Si Robin Warren and Barry Marshall ont reçu le prix nobel en 2005 pour avoir montré un rapport de cause à effet entre infection à *Helicobacter pylori* et ulcère gastrique, on sait aujourd'hui que la moitié des individus porteurs de cette bactérie sont sains. *Helicobacter pylori* est une bactérie commensale pouvant devenir pathogène à la faveur d'un transfert horizontal de gène et/ou d'un dysfonctionnement du système immunitaire gastrique [195]. Dès lors on peut s'interroger sur la pertinence de la recherche du *primum movens* de cette pathologie: qui de l'hôte, du microbe, de l'environnement, ou de leur interaction initie le processus morbide? [196][197]

Le sens donné aux maladies infectieuses est ébranlé face à ces exemples. Faut-il considérer l'ulcère gastrique comme une maladie infectieuse ou comme une pathologie de la rupture du commensalisme ? Dans leur rapport de la découverte d'ADN d'*Helicobacter Pylori* dans les plaques d'athérome carotidien, le statu d'infection est décrété [198].

En 2008, une équipe française montre que l'inflammation intestinale favorise la disparition d'une bactérie aux propriétés anti-inflammatoires, *Faecalibacterium prausnitzii*, dont la conséquence est l'entretien de la maladie de Crohn. [199]

En 2014, une étude est publiée dans *Translational Psychiatrie* mettant en cause une protéine issue du métabolisme d'*E. coli* dans les troubles du comportement alimentaires de l'anorexie mentale [200].

Ce point de vue peut être nuancé à la lumière d'autres approches : une équipe a montré que chez la souris axénique génétiquement prédisposée à l'arthrite autoimmune, la maladie était atténuée par rapport aux souris colonisées mais réapparaissait à l'introduction d'une seule bactérie, capable d'activer la voie Th17 en cause [201].

Dans une communication de l'Académie Nationale de médecine, on perçoit l'ambivalence entre les deux paradigmes. Les auteurs précisent que « Le cancer colorectal n'a pas à ce jour été associé épidémiologiquement à une espèce bactérienne spécifiques. Toutefois des études récentes ont mis en évidence que des bactéries commensales du microbiote pourraient être directement pro-oncogènes. C'est le cas de *Escherichia coli*, une des bactéries ubiquitaires anaérobies facultatives prédominantes de la flore du côlon. Nous avons ainsi découvert que certaines souches de *E. coli* synthétisent une génotoxine, la colibactine. Ces bactéries induisent des cassures double brin de l'ADN des cellules de la muqueuse intestinale et déclenchent une instabilité chromosomique, des mutations géniques et la transformation cellulaire, moteurs fondamentaux dans la carcinogénèse. ». Mais ils insistent sur l'origine globale et multifactorielle du processus néoplasique impliquant les pathobiontes, les commensaux, l'hôte et les facteurs environnementaux [202][203].

#### IV.3.2) Arguments pour la dysbiose, ou le dysbiome

Le concept de maladie corrélée à une absence de bactéries telle *Faecalibacterium prausnitzii*, ou à la perturbation complexe de la composition phylogénique du microbiote, comme par exemple l'altération du ratio firmicutes/bacteroidetes, renouent avec le principe d'orthobiose [204]. Ce terme est réservé à la pensée de Metchnikoff et n'est pas employé aujourd'hui mais il semble intéressant de la conserver car il ne fait pas référence au même concept que la symbiose. Celle-ci combine à la notion d'équilibre qu'entendait bien Metchnikoff la relation intime hôte-microbiote à l'interface intestinale.

Il reste intéressant si l'on considère la dysbiose dont la définition la plus courante manifeste le contraire de l'orthobiose. En effet, elle est définie couramment comme

« l'altération soutenue de l'équilibre normal des mutualistes, symbiotes et pathobiotés au sein du microbiote intestinal » [131]. On lui reconnaît deux états : l'état stable alternatif et l'état pathologique où l'homéostasie est rompue et où les microbes pathogènes s'expriment.

Cependant, les paramètres définissant la dysbiose sont en perpétuelle évolution. L'aspect le plus constant est une perte de la diversité mais certaines études évoquent des contre-exemples, comme dans l'autisme et la maladie coeliaque [205].

La définition se trouve à nouveau élargie lorsqu'on considère les maladies corrélées à l'insuffisance d'un groupe de bactéries, sans nécessairement d'augmentation de bactéries « malfaisantes » : « Dans les maladies inflammatoires de l'intestin [...] les bactéries du groupe *Clostridium Leptum* sont sous représentées. Ces bactéries, en bloquant le NF $\kappa$ B et IL8 ont des propriétés anti-inflammatoires. Ce manque bactérien ou « trou phylogénique », peut être considéré comme l'un des mécanismes contribuant au développement des maladies inflammatoires de l'intestin. » [206].

La question qui se pose est celle du rapport de causalité entre dysbiose et pathologie. A la manière dont on fut amené à se demander si la sensibilité psychique n'était pas en cause dans les troubles fonctionnels intestinaux et donc le déséquilibre de la flore (cf supra), on doit reconsidérer l'impact du fonctionnement de l'organisme sur le microbiote. L'étude de la dysbiose au cours des maladies hépatiques en est un des exemples les plus frappants : les métabolites et la translocation bactérienne ayant un retentissement direct sur le foie, et l'altération de la bile, du pH luminal et de la motilité intestinal déstabilisant l'équilibre bactérien [207].

Le rôle du microbiote dans l'obésité est aussi emblématique de la discussion sur les rapports de cause à effet entre dysbiose et pathologie. Une perte de la diversité du microbiote est clairement associée à l'obésité. La dysbiose est en cause dans l'augmentation de l'extraction calorique et dans les phénomènes inflammatoires mais est aussi la conséquence de l'hygiène de vie [208][209].

Les premières études s'intéressant à ce phénomène ont été réalisées chez les souris. Le transfert de microbiote fécal de souris obèses chez des souris axéniques a rendu ces souris obèses [210].

L'étude de la flore chez les jumeaux homozygotes permet de s'affranchir de l'influence génétique sur la dysbiose. On a pu d'ailleurs montrer qu'en dépit d'un phénotype microbiotique variable, le noyau du microbiome, au plan génomique donc, est conservé parmi les membres d'une famille. Les modifications au sein de ce noyau étaient en lien avec l'obésité [211].

Ainsi, en persistant dans la rigueur conceptuelle, la réflexion sémantique impose de repenser la dysbiose sous l'angle du « dysbiome » [131].

Que l'on pense les pathologies du microbiote en terme de dysbiose, de dysbiome ou de bactérie causale spécifique, on constate que les microorganismes incriminés sont commensaux et que le système immunitaire est fortement impliqué [161].

Certains chercheurs estiment que le rôle pathogène de la flore est impossible à mettre en évidence [131]. En effet, la réaction immunitaire semble parfois favoriser l'inflammation et le développement des bactéries qu'elle est supposée supprimer : « Colonization of the intestinal mucosa by bacterial enteric pathogens results in the induction of a strong inflammatory response aimed at controlling the offending pathogen. However, this inflammatory response has also been shown to decrease the viability of the gut microbiota, allowing the pathogen to occupy the vacated niches.[...] Currently, it remains unknown whether dysbiosis of the gut microbiota is a result of IBD or the cause of inflammation.»<sup>15</sup>[161].

Dans le cancer colorectal, la dysbiose et l'apparition de bactéries spécifiques sont constamment présentes, sans que l'on puisse dire si elles sont la cause ou la conséquence de la néoplasie [212]. Malgré cela, l'analyse de la dysbiose pourrait être un marqueur fiable du risque de cancer colorectal, de même que la diverticulose par exemple. [214]|215]

Des anomalies du terrain de l'hôte, congénitales et/ou acquises, pourraient être le *primum movens* de la dysbiose dont le retentissement métabolique entretient les phénomènes pathologiques.

On peut cependant relever ce qui apparaît comme un cas de dysbiose primaire sans équivoque: l'altération du microbiote induite par l'excès hygiène.

---

<sup>15</sup> Traduction : « La colonisation de la muqueuse intestinale par les bactéries intestinales pathogènes induit une forte réponse inflammatoire visant à contrôler les bactéries offensives. Cependant, on a aussi montré que cette réponse diminuait la vitalité du microbiote intestinal, permettant aux pathogènes d'occuper les niches rendues vacantes. [...] Actuellement, il n'est pas compris si la dysbiose du microbiote est la conséquence de la maladie inflammatoire de l'intestin ou la cause de l'inflammation. »

### IV.3.3) Le microbiote intestinal face à la théorie hygiéniste

L'hygiène, valeur largement subjective, s'invite dans la réflexion autour du microbiote intestinal et sa pathogénicité potentielle. Le maintien de l'écosystème, le respect des bactéries, s'intègre à la problématique hygiéniste depuis les prémises du concept de flore favorable. Alors que Duclaux recommandait une propreté extrême, Burnet conseille plus tard d'éviter l'antiseptie abusive (Cf *supra*). Le débat se poursuit en ce qui concerne l'intestin avec les partisans de la nourriture stérile et les partisans de compléments alimentaires à base de bactéries lactiques.

L'idée selon laquelle un excès d'hygiène pourrait favoriser les maladies et notamment les allergies émerge chez certains chercheurs dès la fin du dix-neuvième siècle. La théorie hygiéniste prend corps dans les années 1990. En 1989, David Strachan publie dans le *British Medical Journal* une observation suggérant que les infections croisées au sein des nombreuses fratries protègent contre le rhume des foins. Ces résultats furent initialement mal étudiés et on ne parvint pas à émettre une hypothèse physiopathologique solide. A la fin des années 90, une tentative pour expliquer l'émergence dans les pays « développés » des pathologies allergiques, autoimmunes et des maladies inflammatoires de l'intestin renoua l'hypothèse hygiéniste. On démontre l'implication d'une perturbation des systèmes régulateurs de l'immunité due au manque de contact prolongé avec les microorganismes des animaux et les fèces.

Comme une extension de la théorie hygiéniste, une nouvelle approche est introduite en 2003, l'hypothèse des « vieux amis » [216]. Celle-ci suggère que les microorganismes environnementaux « pseudo commensaux » provenant des aliments, et le microbiote intestinal issu de l'histoire évolutive des mammifères, doivent être tolérés via des systèmes complexes d'immunorégulation entre hôte et micro-organismes et non être l'objet d'une lutte active du système immunitaire préjudiciable pour l'hôte. Il en va de même des helminthes, parasites faisant partie du microbiote mais n'ayant pas fait l'objet d'importantes recherches, dont le rôle protecteur dans l'allergie sera plus tard à nouveau confirmé [217].

Si la théorie hygiéniste de Strachan se limitait à alarmer contre les risques accrus d'allergie en cas d'exposition insuffisante aux commensaux, la théorie des « vieux amis » étend ce risque aux autres maladies dépendantes du système immunitaire (inflammatoire et auto-immune) ainsi qu'aux maladies chroniques non systématiquement rattachées à l'immunité mais que notre étude nous a familiarisés à considérer comme potentiellement liées à l'intestin telles que la dépression, l'athérosclérose, les dégénérescences [218].

Le corrolaire de l'hypothèse hygiéniste s'applique à l'usage des antibiotiques, qui, affectant le microbiote intestinal, fut mis en cause dans les maladies allergiques, surtout en cas d'usage dans les premières années de vie. Ces connaissances ont été étayées par des études chez la souris axénique et chez l'humain. [219][220][221][222][223]

Ces notions sont appelées à être intégrées dans les recommandations de pratique clinique tel qu'en témoigne un rapport de l'Académie nationale de médecine paru en 2014. L'un des objectifs mentionné est de « recommander un emploi aussi parcimonieux que possible des antibiotiques pendant la première enfance, en particulier la première année de vie ; aussi paradoxal que cela puisse paraître, conseiller aux mères de famille de ne pas se complaire à un « hyperhygiénisme » pendant cette période ; réfléchir à l'inclusion dans les protocoles d'évaluations et d'essais médicamenteux, d'une analyse des modifications éventuelles du produit par la flore du microbiote ; développer, dans une perspective de prévention, les études sur les relations entre la composition de l'alimentation et la composition du microbiote » [224]. [225] [226] [227] [228] [229] [230] [231]

#### IV.3.4) La pharmacobiotique, nouvelle bactériothérapie

L'importance de la nutrition pour préserver sa santé a fait l'objet de nombreux travaux et de nombreuses recommandations en médecine depuis des décennies, et ce, indépendamment des considérations pour le microbiote. La correction alimentaire à but thérapeutique dans les cas de dysbiose fait l'objet d'actives recherches mais nous nous intéressons, dans cette sous-partie aux médicaments ciblant le microbiote recouverts par le terme de pharmacobiotique [232].

En 1995, GR Gibson et MB Robertfroid introduisent le concept de prébiotiques. Dans leur édition du *Handbook of prebiotics*, ceux-ci sont définis comme des composants de l'alimentation non soumis à la digestion, qui affectent l'hôte de façon bénéfique en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un petit nombre de bactéries du gros intestin capables d'améliorer la santé de l'individu. Ils ne subissent que la fermentation dans le côlon par des bactéries favorables appartenant souvent aux groupes de bactéries utilisées comme probiotiques. Par leur nature, les prébiotiques ne posent pas le problème de la culture ni de leur sécurité. On leur attribue à la fois des bénéfices fonctionnels (amélioration de la biodisponibilité des minéraux, immunomodulation, régulations endocriniennes...) et une réduction du risque pathologique (obésité, cancer...). Les fructooligosaccharides, les galactooligosaccharides, l'inuline, le lactulose en sont des exemples [233].

L'association d'un probiotique et d'un prébiotique a été appelée « symbiotique » mais leur administration à des fins thérapeutiques est moins étudiée.

Les recommandations nutritionnelles et l'usage de compléments alimentaires tels les pré et les probiotiques débouchent sur le concept de « nourriture fonctionnelle » dont l'approche se veut être régulée par exemple en Europe au sein de la « European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe » (FUFOSE) [234].

De nombreuses études, cliniques ou *in vitro*, tendent à démontrer l'intérêt thérapeutique des pro, pré et symbiotiques autant en pathologies digestives que systémiques et psychiques [235]. Les perspectives d'utilisation des probiotiques font l'objet de nombreuses publications.

Cependant, aucune recommandation n'est validée en France pour un usage systématique. En dépit de cela, on ne peut que constater l'abondance de spécialités sur le marché, que les laboratoires promeuvent en s'appuyant sur la littérature scientifique. La complexité de la physiologie microbienne gêne la compréhension exacte des mécanismes d'efficacité ou d'inefficacité de ces substances. L'efficacité peut dépendre des souches, des galéniques, du microbiote, de l'hôte, de la pathologie... L'importance des incertitudes est un frein à leur utilisation dans un milieu médical français. [236][237][238][239][21]

L'importance donnée aux produits générés par les bactéries plutôt qu'aux espèces elles-mêmes, la découverte du rôle prépondérant du « métabotype » à la défaveur du phénotype microbienne, a conduit à imaginer une thérapeutique sous forme de postbiotiques parfois retrouvés sous le terme de « bioactifs ». [21] C'est aussi l'exigence des réglementations encadrant la production des probiotiques qui rend nécessaire de considérer l'élaboration de postbiotiques, en apparence moins contraignante [240]. Ils sont par ailleurs considérés comme potentiellement plus sécuritaires que les probiotiques, notamment en cas de maladies inflammatoires de l'intestin. [241] Ces traitements pourraient être intéressants dans les maladies secondaires à la présence ou à l'absence d'une bactérie spécifique. Les recherches dans ce domaine restent embryonnaires. Les antibiotiques d'origine microbienne, de même que les médicaments issus de bactéries génétiquement modifiées, telle l'insuline, pourraient être considérés comme une catégorie de postbiotiques. L'utilisation de bactéries génétiquement modifiées pour la production de « bioactifs » est d'ailleurs une technique qui se développe dans les milieux industriels et pourrait permettre de suppléer une fonction microbienne ou intestinale. En cela, les postbiotiques se rapprochent plus d'une thérapie allopathique.

La compréhension du microbiote comme une entité fonctionnelle a amené à considérer avec sérieux la question de la transplantation fécale. Contrairement à la nutrition fonctionnelle, l'utilisation du microbiote fécal global permet, du moins en partie, de s'affranchir du problème des interactions complexes qui se produisent au sein même de l'écosystème microbien. A nouveau, une rigueur sémantique est nécessaire. La transplantation et la greffe consistent à transférer un organe. La première se distingue de la seconde par la nécessité d'un rétablissement par anastomose de la vascularisation. Par ailleurs, la flore fécale, séparée de la flore intimement associée à l'épithélium et fonctionnellement différente ne peut être assimilée au microbiote humain. Le terme de transfert de microbiote fécal (TMF) utilisé semble donc approprié.

Les premiers essais s'apparentant à un TMF remontent selon certains auteurs aux années 20 [32]. Un médecin, insatisfait des résultats obtenus avec les ferments lactiques, entreprit d'injecter dans le cæcum d'adultes malades des bactéries considérées comme saines prélevées depuis les selles d'enfants sains. En 1958, l'équipe américaine du chirurgien Eiseman réalise avec succès, chez quatre patients, une transplantation fécale dans le cadre de colites pseudomembraneuses [242]. Dans les années 80, on utilise le transfert de flore fécale dans les colites à *Clostridium difficile*. La première étude randomisée est publiée en 2013 et est suivie d'essais cliniques dans divers centres notamment en France [243].

Le transfert d'extraits fécaux étant à visée curative, les prélèvements des donneurs sont considérés comme des médicaments. Cette thérapie comporte à la fois les caractéristiques d'un médicament et d'un transplant. Sa particularité lui confère la qualification transitoire de médicament biologique « *sui generis* ». L'ANSM indique dans un rapport en 2014 qu'en tant que médicament, la préparation du transplant relève de la responsabilité de la pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé. [244] En février 2014, l'Académie de pharmacie publie ses recommandations concernant la réglementation du TMF des infections récidivantes à *Clostridium difficile* : « Le succès du transfert de microbiote fécal (TMF) dans les infections à *Clostridium difficile* multirécidivantes est largement confirmé par la littérature internationale et d'autres pathologies sont potentiellement concernées, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les troubles fonctionnels intestinaux, l'obésité, les maladies métaboliques et auto-immunes ou encore certains désordres neuropsychiatriques » Ils insistent sur la nécessité de la traçabilité et d'un encadrement du don.

## IV.4.L'écologie microbienne

### IV.4.1) Le concept d'écosystème

Au dix-neuvième siècle, conformément aux observations des naturalistes, les microbes, sièges de nombreuses transformations chimiques, étaient perçus comme les générateurs du cycle de la matière et des énergies, et avaient été classés entre règne animal et végétal. On note cependant que le terme de « microflore » subsiste dans toute l'oeuvre de Metchnikoff et est encore usitée aujourd'hui.

La science de l'écologie puise ses racines au dix-neuvième siècle (Cf Partie 1), s'intéressant tout d'abord aux relations entre les plantes et leur milieu. Elle sera définie en 1956 par comme « l'étude scientifique des rapports des êtres vivants avec leur milieu naturel » [245]. Ce n'est que dans les années 1920 qu'apparaît le terme de microbiote. Le magazine *Science* a répertorié sur son site internet une première étude utilisant le terme « microbiota » en 1927, concernant la vie cachée des sols [246].

Le concept d'écosystème, introduit en 1935, désigne l'ensemble des êtres vivants d'un milieu, les facteurs physiques abiotiques, c'est-à-dire non vivants, ainsi que les interactions énergétiques et trophiques. Il permet de lier le « biotope », ensemble des éléments non vivants définissant un milieu, et la « biocénose », qui désigne l'organisation des êtres vivants entre eux dans ce milieu [247].

L'écologie microbienne est une science qui s'attache à décrire d'une part l'organisation du milieu microbien en lui-même, le microbiote, et d'autre part son interaction avec l'environnement, par exemple son hôte dans le domaine qui nous intéresse. Les concepts d'associations biologiques et de commensalisme sont à nouveau sollicités afin de théoriser la nature de ces relations. L'écologie apportera au commensalisme les notions de communauté et de population, rénovant le concept de symbiose et permettant l'émergence de l'écologie microbienne [248].

En microbiologie, les concepts d'écologie seront naturellement relayés lors de la reprise de la recherche sur le microbiote intestinal. D'une part, pour la prise en compte du milieu : « les écologistes du tube digestif humain ont [...] énormément appris à partir d'observations faites sur d'autres écosystèmes comme ceux des fonds marins, des ensilages, du sol ou du tractus digestif d'autres animaux (rumen notamment). Pour comprendre et tenter d'influencer l'équilibre d'un écosystème, la vision de l'écologiste ne doit pas se restreindre

à celle des seuls êtres vivants (éléments biotiques) mais doit aussi embrasser celle de leur milieu (éléments abiotiques). Dans l'intestin, les principaux facteurs écologiques abiotiques sont le pH, le degré d'anaérobiose, les acides biliaires, les enzymes pancréatiques, la disponibilité de substrats endogènes ou exogènes d'origine alimentaire, les sites d'adhérence potentiels des micro-organismes à l'épithélium ou au mucus et la vitesse de courant (le transit intestinal). Ces facteurs n'étant stables ni le long du tube digestif ni dans le temps, chaque partie du tube digestif doit être analysée comme un écosystème original.»[249]

D'autres part, pour instaurer l'étude des populations : Dans un ouvrage paru en 1979, *Ecologie microbienne du tube digestif*, P. Raibaud et R. Ducluzeau conçoivent l'association d'un individu et des microbes selon deux situations : écologique et non écologique : « c'est essentiellement à ces niveaux non écologiques que s'applique la bactériologie médicale entièrement basée sur le concept pasteurien de la culture pure » [...] « la présence d'une population n'est pas suffisante pour que l'on puisse attribuer à cette population un rôle effectif dans cet écosystème. », « le concept de culture pure est donc remplacé par celui de flore dominante dans ces compartiments écologiques » Les antibiotiques représentent la seule arme pour les affections non écologiques mais sont, rappellent-ils, dangereux dans les situations écologiques . « l'écologie microbienne constitue l'unique alternative à la lutte chimique contre les microbes nuisibles... elle représente en effet un moyen de lutte biologique qui a fait ses preuves au cours de l'évolution des espèces et dont la maîtrise permettrait l'adaptation des hommes et des animaux domestiques à l'environnement toujours artificiel dans lequel ils sont condamnées à vivre » [119]. L'écologie microbienne en tant que nouvelle approche du commensalisme est ainsi à nouveau impliquée dans les thèses évolutionnistes.

Dans Pubmed (recherche effectuée en septembre 2015), le terme « indigenous microbiota » dévoile une première source en 1958 titrée « Inhibition d'une collagénase par le microbiote gingival humain » [250]. L'introduction de cette publication rappelle qu'en 1954, on postulait déjà que « les interactions entre les membres d'un microbiote indigène complexe pourraient être un déterminant essentiel du fragile équilibre chimique entre des micro-organismes cohabitants et les tissus de leur hôte, et dont le statut détermine le degré de santé ou de maladie. » L'existence dans la cavité buccale de telles interrelations complexes semblait évidente aux chercheurs dès les années 30. Son étude est un progrès dans la compréhension des mécanismes de compétition bactérienne : « Bien que de nombreux antagonismes entre membres du microbiote de la cavité orale ont été décrits, manifestés par l'inhibition de la croissance, peu d'expériences ont porté sur l'inhibition

d'une activité biochimique spécifique d'un micro-organisme sur un autre. » La recherche d'une analyse fonctionnelle in vivo, et non purement descriptive, reste un enjeu de l'étude du microbiote humain.

La gnotobiologie sera une technique utile pour l'objectivation du concept d'écosystème. Des chercheurs ont étudié comment certaines bactéries peuvent réguler activement la différenciation épithéliale et créer des niches écologiques pour elles-mêmes ou d'autres microorganismes [195].

L'écologie comme science du vivant se grève progressivement d'implications éthiques et politiques. La défense du milieu naturel, la protection de l'environnement sont désignées par le terme spécifique d'« écologisme » en 1983 [245]. Mais celui-ci reste peu utilisé, induisant une confusion entre la science qui étudie impartialement et l'idéologie qui défend au nom de principes moraux. Le corps humain est aujourd'hui entendu comme un écosystème et le maintien de l'écologie de ses microbiotes, comme un facteur de santé. Le maintien de la santé, la prévention médicale, pourraient-ils dès lors s'entendre comme un écologisme [251] ?

#### IV.4.2) Un système résilient

En tant qu'écosystème, le microbiote semble répondre aux lois qui les régissent, à savoir le maintien d'un équilibre par le mécanisme de résilience. Les connaissances actuelles confirment que « notre organisme reste associé de façon très intime aux microorganismes acquis dans la petite enfance. Après un stress, comme par exemple, un traitement antibiotique, le microbiote, momentanément perturbé, revient à son équilibre initial. » [252].

La persistance ou la répétition d'exposition à un facteur rompant cet état d'équilibre, alimentaire ou xénobiotique, peut induire une modification profonde, durable du microbiote. Ceci, au bénéfice de l'hôte, par exemple en cas de changement favorable de régime nutritionnel, ou à son désavantage. Cette résilience semble relever de mécanismes actifs dynamiques plutôt qu'à une inertie ou un déterminisme. [253][254][255]

#### IV.4.3) La notion de terrain

On connaît la phrase célèbre attribuée couramment à Pasteur: « le microbe n'est rien, le terrain est tout ». Mais qu'entendait-il par « terrain » ? Pensait-il, comme Burnet le laisse entendre (CF partie 1), aux microbes, qu'il estimait indispensables à la vie ? Ou, de façon plus générale, à l'ensemble des caractéristiques héréditaires (non encore appelées

« génomiques ») et environnementales qui constituent l'acception la plus fréquente du mot de nos jours ?

Grâce notamment à la gnotoxénie, qui « donne aussi une dimension nouvelle à la nutrition » nous disent R. Ducluzeau et P. Raibaud, « on comprend comment le régime alimentaire peut être une composante du « terrain » notion vague et subjective, qui cherche à rendre compte des variations de la sensibilité individuelle aux infections» et ce, en promouvant ou non un microbiote favorable [138].

Les recherches sur le microbiote intestinal mettent en exergue les interactions et la détermination réciproque de la flore et de l'hôte. Ceci nous amène à reconsidérer le concept de terrain en tenant compte de la dimension écologique dynamique de ce « nouvel organe ».

#### IV.4.5) La coévolution hôte-microbiote comme clé de l'écologie microbienne

L'équilibre dynamique d'un écosystème et son évolution sont liés par la nécessité de s'adapter aux variations des paramètres environnementaux.

En 2002, Rowher, virologue marin, et son équipe, inventent le concept d'holobionte, l'ensemble constitué par l'animal, l'hôte (en l'occurrence le corail) et les organismes qui lui sont associés, eukaryotes, bactéries et archaea. Il découle entre autres de la nécessité de comprendre de façon plus holistique ce microécosystème. Le concept d'holobionte élargit celui d'holosymbionte qui désignait seulement le corail et l'ensemble très divers de ses algues symbiotiques [256].

L'hologénome définira ainsi l'ensemble de l'information génétique portée par un hôte et son microbiote comprenant symbiotes et commensaux.

Les époux Rosenberg présentent en 2008 la théorie hologénomique de l'évolution postulant, à partir d'une étude sur la santé et la maladie des coraux, que l'hologénome coévolue comme une unité. Les symbiotes sont ainsi transmis à travers les générations. Un changement dans l'hologénome, provenant soit de l'hôte, soit du microbiote, entraîne une désadaptation à l'environnement. Mais le microbiote, ayant la faculté de changer rapidement, permet de s'adapter à l'environnement en attendant un changement profond d'hologénome de la part de l'hôte. Ainsi, l'association microbienne joue à la fois un rôle adaptatif et un rôle évolutif qui sont bien sûr liés. Les auteurs concluent : « Ainsi, la théorie de l'hologénome s'accorde avec le modèle de « superorganisme » proposé par Wilson et Sober ». Celui-ci réexplore les théories évolutionnistes non plus à l'échelle du gène mais à

l'échelle des communautés considérant des analogies dans la réalisation biologique d'un individu et d'une population, assimilable à un superorganisme [257][258].

Leur thèse s'applique au microbiote intestinal dont on peut spéculer que la composition actuelle est la résultante de deux influences aux temporalités différentes :

« (I) Une "mémoire de l'évolution" récapitulant tous les évènements auxquels l'espèce humaine a été confrontée et a survécu grâce aux interactions mutualistiques "proposées" par le microbiote

(II) Une "écologie contemporaine" intégrant la survenue rapide de nouveaux paramètres comportementaux, sociétaux et environnementaux (médecine périnatale, hygiène, antibiotiques, nouveaux aliments et nouvelles habitudes alimentaires, etc...). » [259][171]

La « médecine darwinienne », ou médecine évolutionniste est une discipline en pleine expansion [259]. Elle est héritière de l'hypothèse hygiéniste des « vieux amis » dans le sens où cette dernière postule que l'évolution récente de l'homme face à l'environnement s'est faite plus par la technologie et la culture que par la génétique, entraînant une inadéquation entre génome et environnement surtout en ce qui concerne le système immunitaire dont la régulation serait perturbée par un manque d'exposition aux « vieux amis ». Ceci expliquerait la révolution épidémiologique que nous connaissons, à savoir une diminution des maladies infectieuses et une explosion des maladies chroniques inflammatoires et dysimmunitaires, dont le lien avec le microbiote intestinal nous est à présent familier. Rook G. parle d'« evolved dependance » que l'on peut traduire par « dépendance évolutive » entretenant la sélection et la tolérance du microbiote via des voies de régulation immunitaires complexes [216].

Certains chercheurs n'hésitent pas à aborder l'impact de nos modes de vie et notre médecine sur le microbiote avec le regard de l'écologue et de l'évolutionniste. On accorde du crédit à l'importance de la coévolution hôte-microbiote et, à condition de comprendre les rouages de cette écologie et de cette évolution, on envisage le développement de nouvelles stratégies curatives ou préventives en tenant compte [260].

Le problème des antibiotiques et la conséquence de leur utilisation sur la résistance bactérienne fait partie des préoccupations. Mieux comprendre l'impact des antibiotiques sur la résistance bactérienne au sein du microbiote intestinal, dont l'atteinte, en cas d'antibiothérapie, est un effet collatéral obligatoire, ainsi que les modalités de transmission

horizontale et verticale de ces résistances, est un enjeu de santé publique et de la médecine évolutionniste [261][262].

Les publications soulignant l'importance d'un enseignement et d'une intégration de la science évolutionniste en médecine se multiplient. Elles abordent notamment l'évolution de l'homme selon son environnement, la compréhension des modalités d'interactions du génome avec son environnement, l'antibiorésistance, sans mettre en exergue le rôle du microbiote intestinal dont on pressent pourtant une forte implication [263][264].

Ainsi, en synthèse, le microbiote comme organe se conceptualise à la fin du vingtième siècle à mesure que les innovations techniques donnent une consistance biologique aux réalités du phénomène de symbiose. Chaque niveau d'étude est pertinent, de l'équilibre des groupes microbiens selon la taxonomie à la métatranscriptomique, de l'interaction fine bactérie-système immunitaire à l'intégration du microbiote fonctionnel dans un axe physiologique complexe et abstrait. Mais selon le point de vue adopté, la représentation que l'on se construit de cet organe se modifie foncièrement. Bien que les problématiques soulevées par les travaux de ces dernières décennies ressemblent à celles rencontrées par les pionniers de l'investigation de la flore intestinale, l'une des représentations du microbiote est définitivement divergente : la question n'est plus de savoir si la flore est utile et bienfaisante ou non car il est acquis que le microbiote est immuablement interdépendant et déterminant pour l'individu et l'espèce.

## DEUXIEME PARTIE : Discussion

### I. L'évolution des concepts

Dans cette thèse, nous avons tenté de montrer comment le microbiote intestinal, qui met aujourd'hui la science et la médecine en ébullition, est lourd et riche de nombreuses influences conceptuelles scientifiques et culturelles. Portées par les innovations sémantiques, les représentations que nous en avons puisent profondément leurs racines, au fil des décennies, dans les domaines scientifiques non médicaux tels que la zoologie, la botanique, la microbiologie expérimentale, l'écologie. Ceux-ci leur prêtent les mots et l'ouverture sur les processus fondamentaux du vivant. Notre connaissance du microbiote, la compréhension que nous en avons, les espoirs thérapeutiques que nous formulons, héritent de cette histoire complexe qui marie médecine, sciences fondamentales et sciences humaines.

Les scientifiques intéressés par la flore intestinale à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle élaborent une synthèse fragile (car le vocabulaire naturaliste n'est pas employé avec justesse en médecine) entre les connaissances sur les associations d'êtres vivants et les découvertes récentes du monde microbien, d'emblée considéré comme élément clé du cycle de la matière et de l'énergie au sein des écosystèmes. Mais cette vision est en partie désenchantée et contre balancée par la réalité des maladies infectieuses et des maladies d'auto-intoxication. La dichotomie est posée. Et la réconciliation entre bactérie utile ou dangereuse, normale ou pathologique, si elle a trouvé de tout temps un chemin chez certains penseurs, n'est toujours pas consommée. Cette vision est en effet très tôt nuancée par le constat qu'un micro-organisme habituel de la flore peut devenir pathogène, ce qui a fait émerger la notion primordiale de terrain.

Ainsi, dès les premiers travaux sur la flore intestinale, tous les concepts sont en place : l'antibiose et la symbiose au sein du monde microbien respectant un écosystème, l'orthobiose ou symbiose hôte-microbiote ou encore dysbiose hôte-microbiote, l'hygiénisme scientifique apparenté à un écologisme pour prévenir, l'interventionnisme sur la flore au plus près de la physiologie microbienne pour guérir, le terrain facteur de la « virulence bactérienne », le rôle de la colonisation microbienne dans l'évolution, le retentissement systémique large, psychique et somatique, des affections intestinales. Pathologie de la flore et pathologie digestive semblent assez indissociables initialement alors que de nos jours, l'on tend à distinguer les pathologies primaires du tube digestif, les pathologies du microbiote et les pathologies d'interaction hôte-microbiote.

D'une flore intestinale étrangère qu'il s'agissait de maintenir en orthobiose pour épargner l'individu hôte, on a été amené à saisir l'impénétrable complexité de l'objet d'étude et essayer de la respecter en inventant des thérapeutiques visant à reproduire les phénomènes naturels. En effet, après le probiotique (au sens actuel) tel la lactobacilline utilisée à visée « antibiotique » sur les microbes délétères, le probiotique des années 50 vient s'opposer à la substance antibiotique en cherchant à mimer les processus physiologiques favorisants. L'antibiotique de synthèse, arme contre les maladies infectieuses, se révèle un danger pour l'intestin-microbien, renforçant la dichotomie microbienne et par là, redonnant une place centrale au concept de symbiose dans la réflexion sur la flore intestinale.

Dans les suites, l'entremêlement d'intérêts agro-industriels et médicaux stimule le développement de la recherche sur la manipulation du microbiote. Les pré, pro et postbiotiques, ainsi que la transplantation de microbiote fécal, témoignent d'une volonté de mimer les phénomènes complexes difficilement accessibles à la connaissance. Les probiotiques ont la particularité d'agir à la fois sur l'écologie microbienne et l'interaction hôte-microbiote, par l'immunomodulation par exemple. Les post-biotiques sont l'innovation thérapeutique prometteuse répondant à une nouvelle conception du microbiote permise par la biologie moléculaire sous ses déclinaisons en « ome ». Ils satisfont la nécessité de comprendre le microbiote dans sa fonctionnalité globale plutôt que comme une somme de micro-organismes organisés. Cette caractéristique de l'écologie microbienne nous demandant de la comprendre comme une entité génomique et « métabolomique », autant, sinon plus, qu'à son niveau microbien, représente un défi conceptuel pour notre siècle à l'heure où la génétique même connaît des remises en question par la prise en compte des phénomènes d'épigénétique.

Le séquençage du génome humain a permis de mettre en évidence l'importance du génome viral endogène qui nous constitue. De même, le séquençage de notre métagénome découvre l'abondance du virome intestinal, correspondant en grande partie à des bactériophages. Le statut des virus, considérés comme des agents infectieux pathogènes nuisibles voire dangereux, est appelé, comme celui des bactéries, à changer [265].

L'hologénome humain est donc composé des trois sources différentes : le génome endogène « nucléaire » comportant du génome viral, le génome endogène mitochondrial, le génome exogène du microbiome.

Des équipes de chercheurs s'intéressent aux intrigantes interactions entre bactéries microbiotiques et mitochondries. [266][267][268]. Certains avancent même l'idée que les mitochondries, dont l'origine procaryote est fortement suspectée, puisse être conceptuellement incluses dans le microbiote. C'est alors que l'appellation de « flore

endogène » pour parler du microbiote comme on la rencontre souvent dans les publications risque de porter à confusion. Si tant est que l'on conserve l'indémorable mot « flore », il faut lui préférer le terme « flore indigène », « indigenous flora », qui renvoie aux caractères permanents et propres à l'hôte du microbiote. Le terme « endogène » mérite, s'il est retenu, d'être réservé aux organites et aux informations génétiques microbiennes présentes à l'intérieur des cellules, en endocytosymbiose.

La science des associations biologiques et ses concepts a de beaux jours devant elle. Sans doute que des néologismes sont nécessaires afin de matérialiser les nombreuses intuitions suscitées par les foisonnantes découvertes.

La thérapeutique ciblée du microbiote s'ouvre sur des perspectives telles que les bactériophages et l'action sur les interactions microbiote-hôte, microbiote-mitochondries avec des post-biotiques, ainsi que la simplification technique du transfert de microbiote fécal. Il est intéressant de constater que le développement des bactériophages risque de s'imposer face aux limites de l'antibiose artificielle, comme ce fut le cas pour les probiotiques.

## **II. Le nouvel organe**

Finalement, si un génome viral et un génome mitochondrial sont admis comme génome du « soi », il devient accessible de considérer comme son « second génome », le métagénome, l'« exogénome » qui réside dans nos intestins. C'est aussi et surtout l'importance de son rôle fonctionnel qui incite à considérer le microbiote intestinal comme un organe.

Le concept de soi et de non-soi provient de l'immunologie. Cette science naît avec la microbiologie, et cherche à comprendre les mécanismes de défense de l'organisme contre les agresseurs extérieurs. Cette théorie du soi a connu des développements et des critiques, elle est aujourd'hui abandonnée mais le vocabulaire est encore couramment utilisé [269]. Le système immunitaire a ensuite été considéré comme l'organe de défense contre le danger, qu'il soit d'origine étrangère ou non (comme la cellule cancéreuse). Un élément, même étranger, peut être toléré ou déclencher les défenses immunitaires selon sa dangerosité. S'affranchir du concept de soi et de non soi à l'égard du microbiote intestinal et tenir compte de la coévolution entretenue hôte-microbiote conforte l'idée d'organe. Elle est aussi corroborée par le fait, nous l'avons vu, que l'effet de barrière est assuré par le système

immunitaire, l'épithélium et par les bactéries elles-même, son rôle étant donc de protéger contre les composés dangereux.

Que pouvons-nous attendre de ce concept d'organe dont la physiologie et la pathologie sont loin d'être comprises dans leur intimité ? L'impact délétère de la dysbiose et de l'inflammation de bas grade sur la santé, lourdement suggéré par les études, devrait trouver un écho dans les pratiques médicales. L'hypothèse intestinale comme cause, conséquence et/ou facteur aggravant de nombreuses pathologies ne peut rester ignorée de la médecine expérimentale et clinique. Mais les moyens actuels d'étude du microbiote ne sont pas applicables en routine. On ne peut d'ores et déjà généraliser l'analyse de l'écologie microbienne, le séquençage du métagénome ou l'étude du métabolome pour caractériser le dysfonctionnement de cet organe. Il est de ce fait important de garder à l'esprit que de nombreuses études dont les résultats reposent sur une analyse du microbiote fécal, luminal, omettent de tenir compte des microbiotes associés aux muqueuses ou des microbiotes plus proximaux, pourtant susceptibles d'impacter les observations et de biaiser les conclusions.

Un marqueur indirect du fonctionnement de l'interface hôte-microbiote bien connu est la perte de l'effet de barrière. L'évaluation de l'hyperperméabilité intestinale qui en résulte pourrait impliquer la prescription de tests fonctionnels tels que ceux utilisés par certains médecins aujourd'hui hors de toute recommandation faute d'études cliniques validant leur pertinence : calprotectine fécale, IgA sécrétoires, indoxyl sulfates urinaires par exemple...

Par ailleurs, les effets indésirables des médicaments courants sur le microbiote et la perméabilité intestinale devraient faire l'objet de recherches afin qu'il soit repertoriés, au même titre que les effets produits sur les autres organes, dans la notice du médicament [270].

Ce nouvel organe, s'il doit être pris en compte en médecine, paraît devoir trouver une place dans les essais cliniques et la recherche expérimentale, à présent que nous sommes sensibilisés à la diversité des microbiotes entre individus et l'impact du microbiote sur toutes les caractéristiques de l'individu, métaboliques, psychiques, inflammatoires... Certaines études ont trouvé des différences qualitatives du microbiote selon la localisation géographique, et l'âge, mettant en garde contre les extrapolations possibles de résultats obtenus dans une population particulière. « Pronounced differences in bacterial assemblages and functional gene repertoires were noted between US residents and those in the other two countries. These distinctive features are evident in early infancy as well as adulthood. Our findings underscore the need to consider the microbiome when evaluating human

development, nutritional needs, physiological variations and the impact of westernization. »<sup>16</sup> [271].

Une autre publication, parue dans Nature en 2011, qui fait beaucoup parler d'elle mais ne fait pas consensus, suggère l'existence de trois écologies microbiennes distinctes indépendamment de l'âge et de la géographie, appelées entérotypes. La force du lien entre entérotypes et alimentation reste à approfondir [272].

Il n'en demeure pas moins, malgré leur apparente contradiction, que ces résultats soulignent le risque de biais de confusion s'il on ne tient pas compte de la variabilité des microbiotes entre individus.

L'établissement de corrélations entre un phénotype ou un génotype microbiotique avec par exemple, le métabolisme d'un médicament, l'impact d'un régime alimentaire, pourrait permettre d'estimer, de façon prédictive, la nécessité d'apparier les membres de la population étudiée sur ce caractère. Cette anticipation de la réactivité d'un terrain à une intervention thérapeutique est l'objet d'un concept en pleine expansion, la médecine prédictive, qui s'est d'abord établi dans le domaine de la génétique.

La médecine prédictive éveille l'intérêt de chercheurs qui espèrent pouvoir anticiper la pathologie ou l'effet des thérapeutiques en cartographiant le terrain du patient et notamment son microbiome. Elle envisage par exemple de déterminer les chances de réponse d'un microbiote à un régime alimentaire chez les patients obèses [273][274] ou encore la réponse à certains traitements telles que les chimiothérapies ou l'efficacité d'une vaccination [180][275][276][224]. Une étude française a montré que la dysbiose associée à la maladie de Crohn était prédictive d'une rechute après traitement par biothérapie, suggérant l'importance d'une restauration de l'eubiose en cours de traitement [277]. L'étude du microbiote aurait alors une utilité pronostique.

Beaucoup de publications sont éloignées de la réalité clinique quotidienne présente, et spéculent sur l'avenir de la médecine. La médecine prédictive se veut ainsi être une médecine personnalisée à l'extrême. Cette personnalisation induit des techniques de monitoring du microbiote individuel: « Transitioning clinical practice from the body-as-

---

<sup>16</sup> Traduction : « Des différences prononcées dans la composition bactérienne et le répertoire des gènes fonctionnels ont été notées entre les résidents des Etats-Unis et ceux des deux autres pays. Ces caractéristiques distinctes sont évidentes dans la petite enfance et à l'âge adulte. Nos résultats soulignent la nécessité de considérer le microbiome quand on évalue le développement humain, les besoins nutritionnels, les variations physiologiques et l'impact de l'occidentalisation. »

battleground to the human-as-habitat perspective will require rethinking how one manages the human body. In the management of plant and animal communities, a system-level approach known as “adaptive management” has become popular. This approach [...] has been successfully used to manage biodiversity in a variety of habitats [...] For the human body, we envision that this approach would involve monitoring of the microbiome during health, to establish a healthy baseline, with more intensive monitoring during disease and treatment. [...] An adaptive management approach to clinical medicine is the ultimate in personalized medicine, with treatments tailored to individuals based on diagnostic changes in an individual’s microbiome, and continually adjusted through regular monitoring. Such an information-intensive approach, guided by ecological theory, has the potential to revolutionize the treatment of disease. »<sup>17</sup> [278].

La compréhension des interactions symbiotiques et la prédiction du dynamisme de ces interactions requiert une connaissance fine des caractéristiques de l’écologie bactérienne et l’utilisation d’une modélisation mathématique [279][280]. Les outils mathématiques pour modéliser les phénomènes biologiques complexes sont utilisés depuis le milieu du vingtième siècle, notamment grâce aux travaux de Lotka et Volterra dont les équations ont été appliquées aux associations biologiques et à l’écologie des populations [6].

En attendant cette hypertechnicité de la médecine et le développement, le cas échéant, de la médecine prédictive, la réalité du rôle du microbiote dans diverses pathologies impose à court terme de l’intégrer à nos pratiques. Qui dit nouvel organe, dit-il nécessairement nouvelle spécialité médicale ? La description schématique d’axes physiopathologiques intestin-cerveau, intestin-cerveau-peau, intestin-poumon, pourrait conduire à la création de surspécialités cliniques.

La description de ces axes, fondés sur des relations neuronales, endocriniennes et immunes, n’est pas sans rappeler un domaine plus discret mais bien présent: la psychosomatique. En effet, on tend à rechercher son fondement scientifique, biologique, en

---

<sup>17</sup> Traduction : « Faire évoluer la pratique clinique depuis un modèle de corps comme champ de bataille à une perspective d’humain comme habitat va demander de repenser comment le corps est organisé. Dans la gestion des communautés de plantes et d’animaux, une approche systémique connue sous le nom de « gestion adaptative » est devenue courante. Cette approche [...] a été utilisée avec succès pour moduler la biodiversité d’habitats variés [...] Pour l’humain, nous prévoyons que cette approche implique le monitoring du microbiome chez l’individu sain, pour établir une référence, avec un monitoring plus intensif pendant la maladie et le traitement. [...] Une approche de gestion adaptative appliquée à la médecine clinique est à la pointe de la médecine personnalisée, avec des traitements sur mesure basés sur le diagnostic des changements de microbiome de l’individu, et continuellement ajustés par de réguliers monitorages. Une telle approche, guidée par la théorie écologique, a le potentiel de révolutionner le traitement des maladies »

étudiant un même type d'axe appelé la psycho-neuro-endocrino-immunologie. Le microbiote pourrait être pressenti comme un maillon majeur de cet axe dont la compréhension semble être aussi la clé de nombreux maux.

En parallèle, on est amené à s'interroger sur les relations que peuvent entretenir les microbiotes de chaque site corporel entre eux : ils pourraient n'être qu'indépendants les uns des autres ou interférer par le biais de ces axes, passivement voire activement.

### **III. A quel changement de paradigme assistons-nous ?**

On entend beaucoup dans les médias, dont l'engouement pour le microbiote intestinal est à la mesure de celui des chercheurs, que le concept de nouvel organe nous faisait vivre un changement de paradigme. Nous pouvons interroger la pertinence de cette allégation grâce à notre éclairage historique.

Nous l'avons vu, par delà les époques et les civilisations, l'intestin a été considéré comme un garant de la santé, un moyen de guérison, et pourvoyeur de maladies non seulement digestives, psychiques mais aussi des autres organes. On a toujours stipulé qu'il était un réservoir de substances ni humaines ni alimentaires responsables de l'état de santé et de maladie, et une interface négociant notre relation au monde extérieur. La symbolique qu'ont attaché les hommes à cet organe peut dans une certaine mesure apparaître comme invariable, et seule diffère la précision des moyens techniques donnant accès à la connaissance du vivant.

La découverte du monde microbien dans l'intestin ne fait qu'apporter un support matériel, visible et rationnel à des observations partagées par delà les cultures. Le concept de flore intestinale explique des phénomènes qui répondaient d'autres mots, d'autres métaphores, d'autres représentations du corps et façons de penser le cosmos. En somme, d'autres paradigmes. Il vient se greffer sur une intuition perpétuelle du rôle central de l'intestin dans nos rapports au monde.

La naissance de la microbiologie constitue incontestablement un changement de paradigme pour les sciences en général, et la médecine en particulier, transformant notre image du corps et de la maladie. Le statut ambivalent des bactéries est d'emblée sujet à débats et à théories. D'un point de vue de l'écologie, elles sont utiles, bénéfiques et primordiales. Du point de vue de l'individu, elles apparaissent hautement compromettantes. L'essor de la microbiologie (les bactéries étant assimilables à des vecteurs de matériel génétique) puis de la génétique a soutenu jusqu'à nos jours le paradigme de la maladie générée par de l'information « nucléotidique ».

Les idées scientifiques naissent, se déploient, se nuancent, se raturent au gré des découvertes qui peuvent se contredire totalement, partiellement ou en apparence, et suivant les aléas du contexte socio-culturel et politique dont l'influence est importante. Les paradigmes se succèdent mais certains aspects de la vérité portés par le dogme précédent semblent subsister aux travers d'une tradition intellectuelle.

Le paradigme qui serait en train de voir le jour consisterait à considérer l'homme comme un écosystème, la santé comme un écologisme, le microbiote intestinal comme notre interface avec le monde, déterminant majeur de notre terrain, de nos maladies, de notre psychisme ou encore de l'évolution de l'espèce. Mais cette vision semble réitérer, certes à un degré supérieur qu'autorisent les innovations technologiques et l'avancée globale des connaissances scientifiques, les découvertes déjà initiées à l'époque pastoriennne. Par ailleurs, les problématiques qui ressortent aujourd'hui de l'étude du microbiote intestinal sont sensiblement analogues à celles soulevées par les premiers chercheurs. On constate la complexité de cet objet d'étude, on tente d'estimer l'étendue des inconnus avec lesquelles on travaille. A nouveau, nombre de maladies que l'on sait d'origine multifactorielle sont réabordées en soulevant l'hypothèse d'une dysbiose (asthme, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, autisme...). Enfin, on essaie d'attribuer un statut aux micro-organismes avec lesquels nous composons qui satisfasse le débat entre bons et mauvais microbes. La façon dont la microbiologie conventionnelle et la génétique perçoivent respectivement les germes et les gènes peut-elle coexister avec un concept d'organe humain microbiotique et « microbiomique » tout à fait primordial et bienveillant ? Les concepts de santé et de maladie, de normal et de pathologique, peuvent-ils s'accomoder d'une telle dualité, de tels paradoxes ?

A ce sujet, les idées ont quelques peu cheminé: certains théoriciens estiment que les maladies infectieuses pourraient être considérées comme un sous-groupe inclus dans l'ensemble des pathologies de dysbiose. La dysbiose étant elle-même un témoin d'une altération du terrain, la recherche d'un agent pathogène agresseur s'amende grâce à cette vision des choses. Le microbiote intègre tous les paramètres à la fois environnementaux et génomiques, héréditaires et de transmission horizontale, sociaux par le cadre de vie et l'alimentation, psychologiques par les axes sus-décrits. Il est la clé de voûte de la maladie multifactorielle. L'impossibilité à déterminer le rôle primaire de la dysbiose dans le déclenchement de la pathologie peut faire espérer l'abandon du paradigme recherchant dans la bactérie le responsable direct. S'il fallait trouver un nouveau siège du processus morbide, on pourrait désigner l'interaction hôte-microbiote.

En d'autres termes, si nous admettons, comme Virchow, dont la citation est en exergue de cette thèse, et par analogie avec les phénomènes observés dans la nature, que les bactéries colonisent les lieux où matières et énergies, perturbées, nécessitent une transformation, on admettra qu'une bactérie se développe aux dépens d'un tissu malade plutôt qu'elle n'en est l'origine. Et ce principe pourrait s'appliquer aussi bien au sein du microbiote intestinal que dans le milieu intérieur. Le passage en dysbiose intestinale, promouvant un type bactérien précis ou un nouveau phénotype microbiotique, de même que le passage en dysbiose cutanée en cas de corps étranger ou en dysbiose pulmonaire en cas de pneumopathie, pourrait ne répondre que de processus physiologiques. La perte de résilience d'un milieu peut être la condition de l'état de passage d'eubiose à dysbiose où la dysbiose signifierait la recherche d'un nouvel état d'équilibre justifié par l'atteinte des tissus. Si le maintien de la résilience de l'écosystème est un processus actif, dynamique, et non passif, il n'est pas exclu qu'il en soi de même pour la perte de résilience.

Les notions d'interaction hôte-microbiote, d'holobionte, d'hologénome, et d'unité conservée de l'homme et son microbiote, constituent un progrès conceptuel. Le changement de paradigme depuis Koch, Pasteur et Metchnikoff pourrait résider dans cette synthèse des données de la biologie moléculaire et des sciences de la symbiose. Mais cela n'a cependant pas encore de retombée en médecine. Ce changement de paradigme intéresse la biologie dans sa globalité et s'opère en dépassant les premières thèses sur les associations biologiques [281][282]. Un changement de paradigme touchant spécifiquement la médecine réviserait, lui, le support idéologique de la maladie, qui ne serait plus l'information codée de façon « omic ».

Or nous n'avons pas produit, au tournant de ce siècle, de nouveau support matériel ou idéologique pour cette entité plus ou moins abstraite d'interaction hôte-microbiote. Un changement de paradigme en médecine, tout en respectant cette invariable idée que la maladie résulte d'une inadéquation entre monde extérieur, représenté aujourd'hui par le microbiote, intégrateur de toutes les données individuelles et collectives, et monde intérieur, se voudrait unificateur du concept de dysbiose et d'infection, de relation normal ou pathologique avec les microbes. Il ne pourra pas non plus faire l'économie d'une prise de conscience de la population. La tradition intellectuelle de l'agresseur extérieur ou du gène fautif, si confortable à l'esprit occidental, se doit de céder devant ces nouveaux concepts afin que les représentations de la santé et de la maladie entre scientifiques, médecins et patients restent unifiées.

La rédaction de cette thèse s'est achevée en février 2016 et l'on voit défiler, en attendant l'officialisation, des communications, des publications qui agrémentent la recherche en opposant parfois déjà de nouvelles idées à celles exposées ici. Les promesses thérapeutiques évoluent à l'échelle de quelques mois. L'obsolescence des connaissances ne doit pas faire perdre de vue leur histoire dont l'étude est un recours nécessaire afin de mieux appréhender les limites que nous sommes amenés à rencontrer, dans les laboratoires, et auprès des patients.

## CONCLUSION

L'étude historique de la science du microbiote intestinal révèle l'importance des concepts qui nous rendent cet objet d'étude intelligible. L'orientation de la recherche, la formulation des hypothèses et les espoirs thérapeutiques en dépendent fondamentalement.

Le rôle de l'appareil digestif dans la genèse de nombreuses maladies systémiques est considéré depuis toujours, selon les modèles de pensées en vigueur. L'essor de la microbiologie, à la fin du dix-neuvième siècle, opère un changement de paradigme. La science du microbiote débute alors, rénovant notre rapport au monde et au corps, à la maladie et à la santé. Elle permet d'opposer d'emblée maladies infectieuses et maladies liées à une « flore intestinale » pathologique. Le travail des naturalistes en amont, portant sur les associations biologiques - du parasitisme à la symbiose, puis à l'antibiose - alimentera continuellement la problématique de notre relation ambivalente à ce microbiote. La bactériothérapie intestinale, une idée précoce, se développe conjointement et alternativement aux techniques antiseptiques puis antibiotiques. Le microbiote sera petit à petit envisagé comme un organe à part entière, intégrant les caractéristiques du soi, de l'environnement et de la société, et inscrivant l'individu dans son histoire évolutive au même titre que son « premier génome ».

La médecine du microbiote puise donc ses racines dans les investigations en botanique, zoologie, chimie, microbiologie et plus tard en génétique; elle est influencée par les contextes politiques et culturels et est tributaire des innovations techniques qui rythment les découvertes. En effet, dans les années 1970, l'essor technologique permet de transformer notre connaissance du microbiote, précisant le concept d'interdépendance hôte-microbiote. Les modèles de pensée sous-tendus par la biologie moléculaire et la microbiologie se conjuguent progressivement en ouvrant de nouvelles perspectives médicales. Cependant les méthodes d'étude constituent encore des limites et l'interprétation des observations et des résultats cliniques en dépendent fortement.

La réconciliation entre maladies infectieuses et dysbiose promet d'être conceptualisée et supportée par de nouvelles recherches. La thérapeutique, émergeant du foisonnement de concepts, de l'empirisme imposé par la complexité, et des preuves cliniques, nous engage à repenser et à dépasser le paradigme microbiologique initié il y a plus d'un siècle.

Le Président du Jury

25/11/2016

Président du Jury

*[Signature]*

80

Le Doyen de la Faculté

le 04/11/2016

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de médecine Rangueil  
Elie SERKANO

*[Signature]*

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Pr TROUILLER P. Histoire de la pharmacie, chapitre 1. Université de Grenoble, 2010-1011, consulté sur [www.uvp5.univ-paris5.fr/wikinu/docvideos/Grenoble\\_1011/trouiller\\_patrice/trouiller\\_patrice\\_p01/trouille\\_patrice\\_p01.pdf](http://www.uvp5.univ-paris5.fr/wikinu/docvideos/Grenoble_1011/trouiller_patrice/trouiller_patrice_p01/trouille_patrice_p01.pdf)
- [2] BLUARD C. La Pensée Médicale dans l'Ancienne Egypte. Par le Centre d'étude et d'histoire de la médecine de Toulouse, avril 2000, Bulletin n°32
- [3] Mre FERNEL J. La Thérapeutique, ou la Méthode universelle de guérir les maladies. 1668, pp149-170, consulté sur le site de la gallica.bnf.fr
- [4] BERCHE P. Une histoire des microbes. éd John LIBBEY 2007. p 14-15
- [5] VAN BENEDEN P.-J. Un mot sur la vie sociale des animaux inférieurs. Bulletin de l'Académie royale de Belgique, Séance publique du 16 décembre 1873, 2ème série, tome 36, 779-796, p. 79
- [6] POREAU B. Biologie et complexité: histoire et modèles du commensalisme. Ecologie, Environnement. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français.<NNT : 2014LYO1011> <tel-01063917>
- [7] PERRU O, De la société à la symbiose. Une histoire des découvertes sur les associations chez les êtres vivants. Volume 1 1860-1930, Publication de l'institut interdisciplinaire d'études épistémologiques, 2003
- [8] PERRU O, De la société à la symbiose. Une histoire des découvertes sur les associations chez les êtres vivants. Volume 1 1860-1930, Publication de l'institut interdisciplinaire d'études épistémologiques, 2003, p121
- [9] PERRU O, De la société à la symbiose. Une histoire des découvertes sur les associations chez les êtres vivants. Volume 1 1860-1930, Publication de l'institut interdisciplinaire d'études épistémologiques, 2003, p259
- [10] PERRU O, De la société à la symbiose. Une histoire des découvertes sur les associations chez les êtres vivants. Volume 1 1860-1930, Publication de l'institut interdisciplinaire d'études épistémologiques, 2003, p77
- [11] POREAU B. Biologie et complexité: histoire et modèles du commensalisme. Ecologie, Environnement. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français.<NNT : 2014LYO1011><tel-01063917>, p145
- [12] PERRU O, De la société à la symbiose. Une histoire des découvertes sur les associations chez les êtres vivants. Volume 1 1860-1930, Publication de l'institut interdisciplinaire d'études épistémologiques, 2003, p115
- [13] DAVAINÉ C.-J. L'oeuvre de C.-J. Davaine : charbon, septicémie, parasitisme, microbisme, anatomie, physiologie, anomalies tératologie. Paris : J.-B. Baillière et Fils, 1889, pp 496-498
- [14] POREAU B. Biologie et complexité : histoire et modèles du commensalisme. p179, Ecologie, Environnement. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français.<NNT : 2014LYO1011><tel-01063917>, p184-186
- [15] BERCHE P. Une histoire des microbes, éd. John LIBBEY 2007, p36
- [16] BERCHE P. Une histoire des microbes, éd. John LIBBEY 2007, p23
- [17] Encyclopédie Universalis, Ehrenberg Christian Gottfried, consulté sur <http://www.universalis.fr/encyclopedie/christian-gottfried-ehrenberg/#>
- [18] BURNET E. Microbes et toxines. Flammarion, 1911, p 57

- [19] DELEAGE J.-P. Une histoire de l'écologie. éd La Découverte
- [20] BERCHE P. Une histoire des microbes, éd. John LIBBEY 2007
- [21] ROSS WATSON R. PREEDY V. Bioactive Foods in Promoting Health: Probiotics and Prebiotics. Academic Press, 2010, p43
- [22] DAVAINÉ C.-J. Recherches sur les infusoires du sang dans la maladie connue sous le nom de « sang de rate ». Comptes rendus hebdomadaire des séances de l'Académie des Sciences, 1863, vol. 57, p. 221, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [23] DUCLAUX E. Ferments et Maladies. G. MASSON éditeur, 1882, p18
- [24] BESREDKA A. Histoire d'une idée, l'oeuvre de Metchnikoff. Paris: Masson et C<sup>ie</sup> éditeurs, 1921, p81
- [25] BURNET E. Microbes et toxines Flammarion, 1911, p38
- [26] METCHNIKOFF, SACQUEQUE et al. Médicaments microbiens Bactériothérapie, vaccinothérapie, sérothérapie. Paris: JB Baillière et fils, 1909, p22
- [27] METCHNIKOFF, SACQUEQUE et al. Médicaments microbiens Bactériothérapie, vaccinothérapie, sérothérapie. Paris: JB Baillière et fils, 1909, p6
- [28] COMBE A. L'autointoxication intestinale. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p172-174, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [29] BURNET E. Microbes et toxines Flammarion, 1911, p40
- [30] BURNET E. Microbes et toxines Flammarion, 1911, pp30-31
- [31] COMBE A. L'autointoxication intestinale. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p13, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [32] BESTED A.C. LOGAN A.C. SELHU E. M. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part I – autointoxication revisited. Gut Pathog. 2013;5(1):5
- [33] COMBE A. L'autointoxication intestinale. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p10, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [34] COMBE A. L'autointoxication intestinale. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p12, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [35] COMBE A. L'autointoxication intestinale. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p89-92, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [36] COMBE A. L'autointoxication intestinale. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p122, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [37] COMBE A. L'autointoxication intestinale. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p190, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [38] COMBE A. L'autointoxication intestinale. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p148, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [39] BESREDKA A. Histoire d'une idée, l'oeuvre de Metchnikoff. Paris: Masson et C<sup>ie</sup> éditeurs, 1921, p86
- [40] COMBE A. L'autointoxication intestinale. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p238-239, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [41] COMBE A. L'autointoxication intestinale. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p519-520, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [42] COBBET L. The Causes of Tuberculosis, together with some account of the prevalence and distribution of the disease. University Press of Cambridge, 1917, p182
- [43] BURNET E. Microbes et toxines Flammarion, 1911, p54-55
- [44] BESREDKA A. Histoire d'une idée, l'oeuvre de Metchnikoff. Paris: Masson et Cie éditeurs, 1921, p84-85
- [45] BURNET E. Microbes et toxines. Flammarion, 1911, p53

- [46] JOHNSON A.V., GOODALL E. On the Action of the Blood Serum from cases of Acute Mental Disorder on *B. Coli Communis*. *Br Med J*. 1904; 1(2258): 826–827
- [47] METCHNIKOFF E. *Essais Optimistes*. Paris : A. Maloine éditeur, 1907, p91-95, consulté sur <https://archive.org/stream/essaisoptimiste00metcgoog#page/n225/mode/2up>
- [48] METCHNIKOFF, SACQUEQUE et al. *Médicaments microbiens Bactériothérapie, vaccinothérapie, sérothérapie*. Paris: JB Baillière et fils, 1909, p9-11
- [49] BESREDKA A. *Histoire d'une idée, l'oeuvre de Metchnikoff*. Paris: Masson et C<sup>ie</sup> éditeurs, 1921, p85
- [50] METCHNIKOFF E. *Essais Optimistes*. London: Forgotten Books, 2013, Original work published 1907, p206
- [51] ADAMI JG. An adress on chronic intestinal stasis: autointoxication and subinfection. *Br J Med*. 1914;1:177–83. doi: 10.1136/bmj.1.2769.177
- [52] Repères chronologiques publiés sur internet par le Service des Archives de l'Institut Pasteur : <https://www.pasteur.fr/infosci/archives/mtc0.html>
- [53] Collectif. *Mémoires publiés à l'occasion du jubilé de Elie Metchnikoff*, 16 Mai 1915, p5-6
- [54] LEPINE P. *Elie Metchnikoff et l'immunologie*. éditions SEGHERS, 1966, collection « Savants du monde entier », n°28
- [55] BURNET E. *Microbes et toxines*. Flammarion, 1911, p42-47
- [56] BURNET E. *Microbes et toxines*. Flammarion, 1911, p55-56
- [57] HUGENSCHMIDT A. *Etude expérimentale des divers procédés de défense de la cavité buccale*, Editeur G. Steinheil, Paris, 1896, p. 13-14
- [58] BURNET E. *Microbes et toxines*. Flammarion, 1911, p36
- [59] BESREDKA A. *Histoire d'une idée, l'œuvre de Metchnikoff*. Paris: Masson et Cie éditeurs, 1921, p82
- [60] METCHNIKOFF E. WEINBERG M. POZERSKI E. DISTASO A. BERTHELOT M. Roussettes et microbes. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1909, n°12, pp 937-978
- [61] BURNET E. *Microbes et toxines*. Flammarion, 1911, p38
- [62] METCHNIKOFF E. *Essais Optimistes*. London: Forgotten Books, 2013, Original work published 1907, pp83-85
- [63] BURNET E. *Microbes et toxines*. Flammarion, 1911, p51
- [64] Collectif. *Mémoires publiés à l'occasion du jubilé de Elie Metchnikoff* (16 Mai 1915). Paris : Masson et C<sup>ie</sup> éditeurs, 1921, ppVIII-XII, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [65] BURNET E. *Microbes et toxines*. Flammarion, 1911, p32
- [66] BURNET E. *Microbes et toxines*. Flammarion, 1911
- [67] Collectif. *Mémoires publiés à l'occasion du jubilé de Elie Metchnikoff* (16 Mai 1915). Paris : Masson et C<sup>ie</sup> éditeurs, 1921, ppV-VI, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [68] PODOLSKY S.H. Metchnikoff and the Microbiome. *Lancet*. 2012;(9856):1810-11
- [69] METCHNIKOFF E. et al. *Médicaments microbiens, Bactériothérapie, Vaccination, Sérothérapie*. Paris : Librairie JB BAILLERE et fils, 1909
- [70] Collectif. *Mémoires publiés à l'occasion du jubilé de Elie Metchnikoff* (16 Mai 1915). Paris : Masson et Cie éditeurs, 1921, pp9-14, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [71] COMBE A. *L'autointoxication intestinale*. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p444, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [72] COMBE A. *L'autointoxication intestinale*. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p487, consulté sur [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [73] METCHNIKOFF E. et al. *Médicaments microbiens, Bactériothérapie, Vaccination, Sérothérapie*. Paris : Librairie JB BAILLERE et fils, 1909, pp18-19

- [74] METCHNIKOFF E. Essais Optimistes. London: Forgotten Books, 2013, Original work published 1907, pp230-232
- [75] METCHNIKOFF E. et al. Médicaments microbiens, Bactériothérapie, Vaccination, Sérothérapie. Paris : Librairie JB BAILLIERE et fils, 1909, pp26-35
- [76] METCHNIKOFF E. et al. Médicaments microbiens, Bactériothérapie, Vaccination, Sérothérapie. Paris : Librairie JB BAILLIERE et fils, 1909, pp40-41
- [77] COMBE A. L'autointoxication intestinale. Paris: librairie J.-B. Baillière et fils, 1907, p471, consulté sur bnf.gallica.fr
- [78] BURNET E. Microbes et toxines. Flammarion, 1911, pp55-56
- [79] Le Journal de diététique et de bactériothérapie. Paris : Maloine, 1911, n°6
- [80] Le Journal de diététique et de bactériothérapie. Paris : Maloine, 1914, n°2
- [81] Collectif. Mémoires publiés à l'occasion du jubilé de Elie Metchnikoff (16 Mai 1915). Paris : Masson et Cie éditeurs, 1921, pp492-494, consulté sur bnf.gallica.fr
- [82] BURNET E. Microbes et toxines. Flammarion, 1911, pp140-141
- [83] BURNET E. Microbes et toxines. Flammarion, 1911, pp26-28
- [84] DUCLAUX E. Ferments et Maladies. G. MASSON éditeur, 1882, p278
- [85] Collectif. Mémoires publiés à l'occasion du jubilé de Elie Metchnikoff (16 Mai 1915). Paris : Masson et Cie éditeurs, 1921, pp259-260, consulté sur bnf.gallica.fr
- [86] DUCLAUX E. Ferments et Maladies. G. MASSON éditeur, 1882, p30 et p67
- [87] BURNET E. Microbes et toxines. Flammarion, 1911, pp26-28
- [88] BURNET E. Microbes et toxines. Flammarion, 1911, pp123-124
- [89] SCHULTZ M. Clinical use of E. coli Nissle 1917 in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(7):1012-8
- [90] ESCANDE J.-P. Une relecture de la découverte des antibiotiques. Article mis en ligne par le BIU de l'Université Paris-Descartes et consulté le 07-11-2015 à cette adresse : <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1982x017xspec2/HSMx1982x017xpec2x0224.pdf>
- [91] ANDERS HS: Intestinal autointoxication. In *Therapeutics of Internal Diseases*. Edité par Forchheimer F. New York: D. Appleton and Company. 1913;2:664-83
- [92] CHEPLIN HA, RETTGER LF. Studies on the Transformation of the Intestinal Flora, with special reference to the Implantation of Bacillus Acidophilus: II. Feeding Experiments on Man. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1920;6(12):704-5
- [93] RETTGER L.F. et al. Lactobacillus acidophilus and its therapeutic application. Yale University Press, New Haven. 1935 ;203 :21
- [94] TOOTHAKER RD, ELMER GW. Prevention of clindamycin-induced mortality in hamsters by Saccharomyces boulardii. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;26(4):552-6
- [95] DUCLUZEAU R. BENZAADA M. Comparative effect of a single or continuous administration of "Saccharomyces boulardii" on the establishment of various strains of "candida" in the digestive tract of gnotobiotic mice. *Ann Microbiol (Paris).* 1982 Nov-;133(3):491-501
- [96] PICHARD AS. Ultra levure, pionnier de la probiotique. *LE QUOTIDIEN DU PHARMACIEN.* 2013;3052,p17
- [97] MASSOT J. et al. Bacterio-pharmacological activity of Saccharomyces boulardii in clindamycin-induced colitis in the hamster. *Arzneimittelforschung.* 1984;34(7):794-7
- [98] CORTHIER G. DUBOS F. DUCLUZEAU R. Prevention of Clostridium difficile induced mortality in gnotobiotic mice by Saccharomyces boulardii. *Can J Microbiol.* 1986;32(11):894-6.

- [99] KLEIN A. Jean-Paul Vuillemin (1861-1932) : l'inventeur nancéien du concept d'antibiotique. *Le Pays lorrain*, 2012, 2012/1, pp.55-60. <hal-00984423> page 5
- [100] FROGERAIS A. Les origines de la fabrication des antibiotiques en France, 18/03/2015 mis en ligne sur <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01100810/document>
- [101] DEMIRDJIAN H. La Pénicilline I. Découverte d'un antibiotique, *CultureSciences-Chimie*. <http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/la-penicilline-i-decouverte-dun-antibiotique-960> , consulté le 7 novembre 2015
- [102] D'HERELLE F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *La revue générale des sciences pures et appliquées*, 15 janvier 1917, p558
- [103] FRUCIANO E. Phage as an antimicrobial agent: d'Herelle's heretical theories and their role in the decline of phage prophylaxis in the West Can *J Infect Dis Med Microbiol*. 2007;18(1): 19–26
- [104] GRATIA JP. André Gratia: a forerunner in microbial and viral genetics. *Genetics*. 2000;156(2):471–476
- [105] FREDERICQ P. Colicines et bactériophages. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1953;84(1):294-311, consulté sur la [bnf.gallica.fr](http://bnf.gallica.fr)
- [106] LUGLI GA. et al. Prophages of the genus *Bifidobacterium* as modulating agents of the infant gut microbiota. *Environ Microbiol*. 2016;18(7):2196-2213
- [107] SCARPELLINI E. et al. The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications. *Dig Liver Dis*. 2015;47(12):1007-12
- [108] KOLLATH W. Nutrition and the tooth system; general review with special reference to vitamins. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*. 1953;8(11):S7-16
- [109] VERGIN F. Anti- und probiotika. *Hippokrates*, 1954 Feb 28;25(4):116-9
- [110] SAROWSKA J. et al. The Therapeutic Effect of Probiotic Bacteria on Gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(5):759–766
- [111] LILLY DM. STILLWELL RH. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*. 1965;147(3659):747-8
- [112] PIQUEPAILLE C. Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales 183p. Th. D : Pharmacie : Limoges : 2013
- [113] HILL C. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14
- [114] BARLETT J.G. *Clostridium difficile*: History of Its Role as an Enteric Pathogen and the Current State of Knowledge about the Organism. *Clin Infect Dis*. 1994;18(Suppl4):S265-72
- [115] BARLETT J.G. Historical Perspectives on Studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* Infection *Clin Infect Dis*. 2008;46(Supplement 1): S4-S11
- [116] FINEGOLD SM. Centennial symposium on anaerobes: A memorial to Andre' Veillon. *Clin Infect Dis*. 1994;18(Suppl 4):S245-7
- [117] WORSLEY MA. Infection control and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998;41(Suppl. C):59–66
- [118] ADAM M. et al. Controlled double blind clinical multicentre trials od *Saccharomyces boulardii*, *Medecine & Chirurgie digestives*. 1976 ;5(6) :401-406
- [119] DUCLUZEAU R. RAIBAUD P. *Ecologie microbienne du tube digestif*, Paris : MASSON, 1979, collection Actualités scientifiques et agronomiques de l'INRA, ISSN 0181-0979 ; 2, p79-91
- [120] BERNARDEAU M. VENOUX JP. Utilisation des probiotiques en alimentation porcine et avicole, 9è journées des productions porcines et avicoles 14 oct 2009 consulté sur

- [http://www.facw.be/\\_media/bv000063.lkdoc.m.-bernardeau.pdf](http://www.facw.be/_media/bv000063.lkdoc.m.-bernardeau.pdf) et  
[http://www.cra.wallonie.be/img/page/pubtech/JPPV2009/JPPV2009\\_Bernardeau.pdf](http://www.cra.wallonie.be/img/page/pubtech/JPPV2009/JPPV2009_Bernardeau.pdf)
- [121] SAVAGE D. Microbial Biota of the Human Intestine: A Tribute to Some Pioneering Scientists. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2001;2(1):1-15, consulté sur <http://www.horizonpress.com/ciim/v/v2/01.pdf>
- [122] DORE J., RIGOTTIER-GOIS L. Flore intestinale : méthodes d'étude. Flore Microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestives, Paris : John Libbey Eurotext, 2004, pp3-15
- [123] LEE A. GORDON J. DUBOS R. Enumeration of the oxygensensitive bacteria usually present in the intestine of healthy mice. *Nature.* 1968;220:1137-1139
- [124] LEE A. GORDON J. LEE C.-J. DUBOS R. The mouse intestinal microflora with emphasis on the strict anaerobes. *J. Exp. Med.* 1971;133(2):339-35
- [125] MILLER T.L. WOLIN M.J. Methanogens in human and animal intestinal tracts. *Syst. Appl. Microbiol.* 1986;7:223-229
- [126] DAUBIN V. Phylogénie et évolution des génomes procaryotes. Other. Université Claude Bernard - Lyon I, 2002. French.<tel-00005208>
- [127] WOESE CR. Bacterial evolution. *Microbiol Rev.* 1987; 51(2): 221–271
- [128] ZOETENDAL E. AKKERMANS A. DE VOS W. Temperature Gradient Gel Electrophoresis Analysis of 16S rRNA from Human Fecal Samples Reveals Stable and Host-Specific Communities of Active Bacteria. *Appl Environ Microbiol.* 1998;64(10): 3854–3859
- [129] TAP J. MONDOT S. LEVENEZ F. et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol.* 2009;11(10):2574-84
- [130] ECKBURG PB et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-1638
- [131] SANSONETTI P. La dysbiose, une nouvelle entité en médecine ? Chaire de microbiologie et maladies infectieuses, Collège de France, 22 janv. 2014
- [132] QIN J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59-65
- [133] MARIAT D. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009;9:123
- [134] GONG J. CHENGBO Y. Advances in the methods for studying gut microbiota and their relevance to the research of dietary fiber functions. *Food Res. Int.* 2012;48(2)-916
- [135] DUBOS R. SCHAEGLER RW. COSTELLO R. HOET P. Indigenous, normal, and autochthonous flora of the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.* 1965;122: 67-76
- [136] STURGEON E. Etude de la régulation de l'intégrase des intégrons de classe 1 dans un modèle de biofilm bactérien. Th D. : Biologie, Santé : Limoges : 2013
- [137] BOLOH Y. Les animaux gnotoxéniques : un modèle d'étude des interactions entre la flore intestinale, ses composants et l'hôte, Newsletter, Danone, juin 2000, p4
- [138] DUCLUZEAU R. RAIBAUD P. Ecologie microbienne du tube digestif, Paris : MASSON, 1979, collection Actualités scientifiques et agronomiques de l'INRA
- [139] DUCLUZEAU R. Raibaud P. Intérêt des systèmes gnotoxéniques pour l'étude des relations hôte-flore microbienne du tube digestif. *Reproduction Nutrition Développement*, 1980, 20 (5B), pp.1667-1678.<hal-00897767>
- [140] DUCLUZEAU R. et al. Production of an antibiotic substance by bacillus licheniformis within the digestive tract of gnotobiotic mice. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 1978;13:97-103

- [141] WU JD. et al. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*. 2016;65(1):63-72
- [142] SERINO M. et al. Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut*. 2012;61:543-553
- [143] KOCHHARD S. MARTIN PF. (eds.) *Metabonomics and gut microbiota in nutrition and disease*. Molecular and integrative toxicology, Springer-Verlag London, 2015
- [144] LEDERBERG J. « Ome Sweet » Omics—a genealogical treasury of words. *The Scientist*. 2001;15(7):8
- [145] TURNBAUGH P. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature*. 2007;449(7164): 804–810
- [146] QIN J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65
- [147] THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012, 486(4702):207-14
- [148] THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. A framework for human microbiome research. *Nature*. 2012;486(7402):215-21
- [149] Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project: dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease. *Cell Host Microbe*. 2014;16(3):276-89
- [150] CDU-HGE. *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. Editions Elsevier-Masson, Octobre 2014, chapitre 13 : Microbiote et immunité intestinale
- [151] SEIRAFI M. CUNNINGHAM S. HADENGUE A. Le microbiote dans les maladies du foie et du tube digestif : la révolution annoncée. *Rev Med Suisse*. 2011;307:1696-1700
- [152] DUCLUZEAU R. RAIBAUD P. Les interactions bactériennes dans le tube digestif. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 1989 ;8(2):291-311
- [153] MAZMANIAM SK. Host bacterial symbiosis in health and disease. *Adv. Immunol.* 2010;107:243-274
- [154] BROWN EM. SADARANGANI M. BRETT FINLAY B. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology*. 2013;14:660-667
- [155] WENG M. WALKER WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis*. 2013;4(3):203-14
- [156] BOCCI V. The neglected organ: bacterial flora has a crucial immunostimulatory role. *Perspect Biol Med*. 1992 ;35:251–260
- [157] HALL J. et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses. *Immunity*, 2008; 29(4): 637–649
- [158] LESER TD. MOLBAK L. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environ Microbiol*. 2009;11(9):2194-206
- [159] DALMASSO G. et al. Microbiota modulate host gene expression via microRNAs. *PLoS One*. 2011;6(4):e19293
- [160] MASOTTI A. Interplays between gut microbiota and gene expression regulation by miRNAs. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012; 2: 137
- [161] PATRIGNANI P. TACCONELLI S BRUNO A. Gut microbiota, host gene expression, and aging. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(Suppl 1):S28-31
- [162] CHOW J. et al. Host–bacterial symbiosis in health and disease. *Adv Immunol*. 2010; 107:243–274.

- [163] TAP J. et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol.* 2009;11(10):2574-84
- [164] GERRITSEN J. et al. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6(3): 209–240
- [165] ZOETENDAL EG. The Host Genotype Affects the Bacterial Community in the Human Gastrointestinal Tract. *Microbial Ecology in Health and Disease.* 2001;13:129–134
- [166] ORG E. et al. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res.* 2015;25:1558-1569
- [167] MAKIVUOKKO H. et al. Association between the ABO blood group and the human intestinal microbiota composition. *BMC Microbiol.* 2012; 12:94
- [168] BOLNICK DI. Et al. Major Histocompatibility Complex class IIb polymorphism influences gut microbiota composition and diversity. *Mol Ecol.* 2014;23(19):4831-45
- [169] MAURICE CF. et al. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell.* 2013;152(1-2):39-50
- [170] BRETON J. et al. Gut Commensal *E. coli* Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. *Cell Metabolism.* 2016;23(2):324-334
- [171] SANSONETTI P. Les microbiomes de l'homme. Chaire de microbiologie et maladies infectieuses, Collège de France, leçon 1, année 2013-2014
- [172] BOWE WP. LOGAN AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathog.* 2011;3:1
- [173] KINK MP. Leaky-gut hypothesis: a historical perspective. *Critical Care Medicine.* 1990;18(5):579-580
- [174] MAES M. et al. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord.* 2012;141(1):55-62
- [175] FUKUI H. et al. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol.* 2015; 7(3): 425–442
- [176] WIKOFF WR. et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microbiota on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(10): 3698–3703
- [177] CHISTIYAKOV DA. et al. Role of gut microbiota in the modulation of atherosclerosis-associated immune response. *Front Microbiol.* 2015;6:671
- [178] AMAR J. SERINO M. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia.* 2011;54(12):3055-61
- [179] CANI PD. AMAR J. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and energy intake is associated with endotoxemia. *Diabetes.* 2007 ;56(7) :1761-1772
- [180] WEBER D. et al. Low urinary indoxyl sulfate levels early after transplantation reflect a disrupted microbiome and are associated with poor outcome. *Blood.* 2015;126(14):1723-8
- [181] TANG WHW. WANG Z. FAN Y. et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1908-14
- [182] Arthrites réactionnelles. *Rhumato.info*, consulté en décembre 2015. <http://www.rhumato.info/cours-revues2/90-arthrites-reactionnelles/72-les-arthrites-reactionnelles>
- [183] KONTUREK SJ. PEPERA J. ZABIELSKI K. et al. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54(3):293-317
- [184] WHITCOMB DC. TAYLOR IL. A new twist in the brain-gut axis. *Am J Med Sci.* 1992;304(5):334-8

- [185] ZMIJEWSKI MA. SLOMINSKI AT. Neuroendocrinology of the skin : An overview and selective analysis. *Dermatoendocrinol.* 2011; 3(1): 3–10
- [186] CARABOTTI M. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015; 28(2): 203–209
- [187] ARCK P. et al. Is there a ‘gut–brain–skin axis’? *Experimental Dermatology.* 2010 ;19(5):401-5
- [188] HOLZER P. REICHMANN F. FARZI A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut–brain axis. *Neuropeptides.* 2012;46(6): 261–274
- [189] KELLY JR. KENNEDY PJ. CRYAN JF. et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:392
- [190] AGUILERA M. VERGARA P. MARTINEZ V. Stress and antibiotics alter luminal and wall-adhered microbiota and enhance the local expression of visceral sensory-related systems in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(8):e515-29
- [191] PATEL VC. WHITE H. STOY S. et al. Clinical science workshop: targeting the gut-liver-brain axis. *Metab Brain Dis,* 2015 Oct 8
- [192] MARSLAND BJ. TROMPETTE A. GOLLWITZER ES. The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(Suppl 2):S150-6
- [193] MIDTVEDT T. JOHANNSSON G. et al. The effect of a shift from a mixed to a lacto-vegetarian diet on some intestinal microflora associated characteristics. *Microb. Ecol. Health Dis.* 3:33-38
- [194] LOISON L. Du microbe au gène, une nouvelle lecture de l'histoire de la génétique française. *Bulletin d'Histoire et d'Epistémologie des Sciences de la vie.* 2012;19/2:203-215
- [195] FALK P. HOOPER L. MIDTEVDT T. GORDON J. Creating and Maintaining the Gastrointestinal Ecosystem: What We Know and Need To Know from Gnotobiology, Microbiology and molecular biology reviews. 1998;62(4):1157-70, p1157
- [196] SCHMAUßER B. ANDRULIS M. ENDRICH S. et al. Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(3):521–526
- [197] Press Release: The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine to Barry J. Marshall and J. Robin Warren. [Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 21 Mar 2016.](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/press.html)  
<[http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2005/press.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/press.html)>
- [198] AMERISO SF. FRIDMAN EA. LEIGUARDA RC. SEVLEVER GE. Detection of *Helicobacter pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke.* 2001;32(2):385-91
- [199] SOKOL H. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(43):16731-6
- [200] TENNOUNE N. et al. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide  $\alpha$ -MSH, at the origin of eating disorders. *Transl Psychiatry.* 2014;4:e458
- [201] WU H. IVANOV II. DARCE J et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity.* 2010;32(6): 815–827
- [202] CERF BENSUSSAN N. GABORIAU ROUTHIAU V. The immune system and the gut: friends or foes. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10(10):735-744.
- [203] NOUGAYREDE JP. OSWALD E. Microbiote et cancer colorectal : des bactéries génotoxiques dans le tractus intestinal. *Bull. Acad. Natle Méd.* 2011 ;195(6):1291-1293, séance du 14 juin 2011

- [204] CLEMENTE JC. URSELL LK. et al. The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell*. 2012;148(6):1258-70
- [205] SCHER JU. UBEDA C. ARTACHO A. et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):128-39
- [206] COUTURIER D. Conclusion de la séance du 14 juin 2011. *Bull. Acad. Natle Méd*. 2011;195(6) :1307-1308
- [207] GIANNELLI V. DiGREGORIO V. LEBBA V. et al. Microbiota and the gut-liver axis: Bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(45): 16795–16810.
- [208] MUSSO G. GAMBINO R. CASSADER M. Obesity, Diabetes, and Gut Microbiota, The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2277–2284
- [209] LE CHATELIER E. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541-6
- [210] TURNBAUGH PJ. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 444:1027-1031
- [211] TURNBAUGH PJ. et al. A core gut microbiome in obese and lean twin. *Nature* 2009;457(7228) :480-4
- [212] LEUNG A. TSOI H. YU J. Fusobacterium and Escherichia: models of colorectal cancer driven by microbiota and the utility of microbiota in colorectal cancer screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(5):651-7
- [213] ARTHUR JC. PEREZ-CHANONA E. MUHLBAUER M. et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science*. 2012;338:120-123
- [214] ZACKULAR JP. ROGERS MA. RUFFIN MT. SCHLOSS PD. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev Res*.2014;7(11):1112-21
- [215] DANIELS L. BUDDING AE. DE KORTEN N. et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(11):1927-36
- [216] Ouvrage collectif. The hygiene hypothesis and darwinian medicine (Progress in inflammation research). Graham Rook éditeur, Michael J. Parnham, Series Editor Birkhäuser Verlag AG ISBN 978-3-7643-8902-4, 2009, consulté sur books.google.fr
- [217] NZOTCHA DP. La théorie hygiéniste et les helminthes. 108p. Th: D : Pharmacie: Lille 2, 2014
- [218] BUKOWSKI JA. LEWIS RJ. Is the Hygiene Hypothesis an Example of Hormesis? *Nonlinearity Biol Toxicol Med*. 2003;1(2): 155–166
- [219] KOZYRSKYJ AL. ERNST P. BECKER AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest*. 2007;131:1753-9
- [220] FOLIAKI S. PEARCE N. et al. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):982-9
- [221] WANG M. KARLSSON C. OLSSON C. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):129-34
- [222] PILAR FRANCINO M. MOYA A. Effects of antibiotics use on the microbiota of the gut and associated alterations of immunity and metabolism. *EMJ Gastroenterol*. 2013;1:74-80
- [223] STEFKA AT. FEELEY T. TRIPATHI P. et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(36):13145-50
- [224] DEBRE P. LE GALL JY. Le microbiote intestinal. Académie Nationale de Médecine, séance du 9 dèc 2014

- [225] BACH JF. CHATENOU D L. The hygiene hypothesis: an explanation for the increased Frequency of Insulin-Dependent Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(2): a007799
- [226] NGOI SM. SYLVESTER FA. VELLA AT. The role of microbial byproducts in protection against immunological disorders and the hygiene hypothesis, *Discov. Med.* 2011;12(46):405-12
- [227] BRAUN-FAHRLANDER C. RIEDLER J. HERZ U. et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med.* 2002. 19;347(12):869-77
- [228] MULDER IE et al. Environmentally-acquired bacteria influence microbial diversity and natural innate immune responses at gut surfaces. *BMC Biol.* 2009.20;7:79
- [229] WEINSTOCK JV. ELLIOTT DE. Helminths and the IBD Hygiene Hypothesis. *Inflammatory Bowel Disease* 2009; 15(1):128-133
- [230] MAZMANIAN SK. LIU CH. TZIANABOS AO. KASPER DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell* 2005;122:107-18
- [231] NOVER MC. HUFFNAGLE GB. The microflora hypothesis of allergic diseases. *Clin. Exp. Allergy.* 2005;35(12):1511-20
- [232] YATSUNENKO T. REY FE. MANARY MJ. et al Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500:585-588
- [233] GIBSON GR. ROBERTFROID MB. Handbook of prebiotics. Editeurs: Gibson et Robertfroid, CRC Press, 2008
- [234] Scientific Concepts of Functional Foods in Europe Consensus Document. *British Journal of Nutrition.* 1999;81:S1–S27
- [235] BESTED A.C. LOGAN A.C. SELHU E. M. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: Part III – convergence toward clinical trials. *Gut Pathog.* 2013;5(1):4
- [236] Emerging Issues and Controversies in Infectious Disease. I.W. Fong éditeur, 2009, 388p
- [237] CIORBA MA. A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(9):960-8
- [238] ROBERTFROID MB. Prebiotics and synbiotics: concepts and nutritional properties. *Br J Nutr.* 1998;80(4):S197-202
- [239] TUOHI KM. FAVA F. VIOLA M. 'The way to a man's heart is through his gut microbiota' – dietary pro- and prebiotics for the management of cardiovascular risk. *Proc Nutr Soc.* 2014;73(2):172-85
- [240] GOSALBEZ L. RAMON D. Probiotics in transition: novel strategies. *Trends Biotechnol.* 2015;33(4):195-6
- [241] TSILINGRI K. RESCIGNO M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes.* 2013;4(1):101-7
- [242] EISEMAN B. SILEN W. BASCOM GS. KAUVAR AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery.* 1958;44(5):854-9
- [243] VAN NOOD E. et al. Duodenal infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-415
- [244] MONNIER D. Microbiote fécal : recommandations de l'Académie de pharmacie. *Journal international de médecine*, article publié le 24/02/2014. Consulté sur [http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro\\_societe/e-docs/microbiote\\_fecal\\_recommandations\\_de\\_lacademie\\_de\\_pharmacie\\_\\_150613/document\\_actu\\_pro.phtml](http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/e-docs/microbiote_fecal_recommandations_de_lacademie_de_pharmacie__150613/document_actu_pro.phtml)
- [245] DROUIN JM. L'écologie et son histoire. Flammarion, 1991

- [246] SCIENCE SERVICE. The unseen life of the soil. *Science*. 1927;65(1695)
- [247] FRANCOUR P. Ecosystème. Cours consultable sur l'internet :  
[ftp://ftp.unice.fr/users/francour/Cours\\_1\\_Ecosysteme\\_Introduction.pdf](ftp://ftp.unice.fr/users/francour/Cours_1_Ecosysteme_Introduction.pdf)
- [248] POREAU B. Biologie et complexité: histoire et modèles du commensalisme. *Ecologie, Environnement*. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français.<NNT : 2014LYO1011> <tel-01063917> pp292-237
- [249] MARTEAU P. Facteurs de contrôle de la flore, définition et mode d'action des probiotiques et prébiotiques. *Flore Microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestives*, Paris : John Libbey Eurotext, 2004, p37
- [250] THONARD JC. SCHERP HW. Inhibition of a collagenase by the human gingival microbiota. *J Bacteriol*. 1958;76(4):355-8
- [251] BOFFARD F. Ecologie et écologisme. Mémoire de master 1 "Sciences humaines et sociales", Université P Mendès-France de Grenoble, 2008-2009
- [252] DORE J. Que l'écologie microbienne soit prise en compte dans la médecine de demain. *La revue des microbiotes*. 2015;1:18-20
- [253] RELMAN DA. . The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutr Rev*. 2012; 70: S2–S9
- [254] TAP J. Impact du régime alimentaire sur la dynamique structurale et fonctionnelle du microbiote intestinal humain. 240p. Th : D : Physiologie et physiopathologie : Université Pierre et Marie Curie (Paris 6), 2009
- [255] LOZUPONE CA. STOMBAUGH JI. GORDON JI. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489(7415):220–230
- [256] VOLLMER SV. BAKER AC. COFFROTH MA. et al. Understanding the Coral Holobiont through Science and Scuba. *Smithsonian contribution to the marine sciences*. 2013;39:173-186
- [257] ZILBER-ROSENBERG I. ROSENBERG E. Role of microorganisms in the evolution of animals and plants: the hologenome theory of evolution. *FEMS Microbiol Rev*. 2008;32(5):723-35
- [258] WILSON DS. SOBER E. Reviving the superorganism. *J Theor Biol*. 1989;136(3):337-56
- [259] STEARNS SC. EBERT D. Evolution in health and disease: work in progress. *Q Rev Biol*. 2001;76(4):417–32
- [260] DETHLEFSEN L. McFALL-NGAI M. RELMAN DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449(7164):811–818
- [261] SHEETAL RM. COLLINS JJ. RELMAN DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4212-4218
- [262] WILING BP. RUSSELL SL. FINLAY BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):233-43
- [263] NESSE RM. BERGSTROM CT. ELLISON PT. et al. Making evolutionary biology a basic science for medicine, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010; 107(Suppl 1) :1800–7
- [264] PERINO L. Pourquoi faut-il enseigner la médecine évolutionniste ? *Le Monde (Le Monde science et techno)* , 24 mars 2014, consultable sur [http://www.lemonde.fr/sciences/article/2014/03/24/pourquoi-il-faut-enseigner-la-medecine-evolutionniste\\_4388718\\_1650684.html](http://www.lemonde.fr/sciences/article/2014/03/24/pourquoi-il-faut-enseigner-la-medecine-evolutionniste_4388718_1650684.html)
- [265] FESCHOTTE C. GILBERT C. Endogenous viruses: insights into viral evolution and impact on host biology. *Nature Reviews Genetics*. 2012;16;13(4):283-96

- [266] DePAEPE M. LECLERC M. TINSLEY CR. PETIT MA. Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health ? *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4: 39
- [267] Mitochondria-Microbiota Crosstalk: The Intriguing Relationship. Article publié sur <http://www.microbiota-site.com/alert-microbiota/443-mitochondria-microbiota-crosstalk-the-intriguing-relationship>, consulté le 5 février 2016.
- [268] SAINT-GEORGES-CHAUMEY Y. ATTAFF D. PELLETIER E. EDEAS M. Targeting microbiota-mitochondria inter-talk: Microbiota control mitochondria metabolism. *Cell Mol Biol.* 2015;61(4):121-4
- [269] PRADEU T. Critique des notions de soi et de non-soi en immunologie. J-J. Kupiec (dir.) Une histoire critique de la biologie, Belin, 2012
- [270] CASSANI E. BARICHELLA M. et al. Increased urinary indoxyl sulfate (indican): new insights into gut dysbiosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;21(4):389-93
- [271] YATSUNENKO T. REY F. MANARY M. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222–227
- [272] MANIMOZHIYAN A. JEROEN R. PELLETIER E. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174-80
- [273] COTILLARD A. KENNEDY SP. KONG LC. et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013;500(7464):585-8
- [274] KORPELA K. FLINT HJ. JOHNSTONE AM. et al. Gut microbiota signatures predict host and microbiota responses to dietary interventions in obese individuals. *PLoS One.* 2014;9(6):e90702
- [275] VIAUD F. SACCHERI F. MIGNOT G. et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science.* 2013;342(6161):971-6
- [276] HUDA LEWIS MN. KALANETRA KM. et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics.* 2014;134(2):e362-72
- [277] RAJKA S. GRONDIN V. LOUIS E. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Crohn Inflamm Bowel Disease.* 2014;20(6):978-86
- [278] COSTELLO EK. STAGAMAN K. DETHLEFSEN L. et al. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science.* 2012; 336(6086):1255–1262
- [279] MARTINY J. JONES SE. LENNON JT. MARTINY AC. Microbiomes in light of traits: a phylogenetic perspective. *Science.* 2015;6;350(6261):aac9323
- [280] BUCCI V. XAVIER JB. Towards predictive models of the human gut microbiome. *J Mol Biol.* 2014;426(23):3907-16
- [281] MARGULIS L. SAGAN D. *Acquiring Genomes: A Theory of the Origins of Species*, Basic Books, 2003, 256p
- [282] MARGULIS L. *Symbiosis in cell evolution*. W. H. Freeman and Co., New York, 1993, 452p

## ANNEXES

### REPERES CHRONOLOGIQUES

	Travaux et idées sur la flore intestinale et les microbiotes	Microbiologie, immunologie	Autres domaines médicaux	Sciences non médicales	Progrès techniques
			les médecines antiques donne une grande place à l'intestin		Purges et lavements empiriques
XVI <sup>e</sup>			Description des vers intestinaux		
1680s				Leeuwenhoek identifie les microorganismes.	Premiers microscopes.
1760s				Spallanzani contre la génération spontanée	Spallanzani met en culture des microbes.
1800-1850		Début des recherches sur les maladies infectieuses		Lamarckisme	
1850-60s		Début de l'ère de la microbiologie moderne. Etudes des fermentations	Senator : Maladies systémiques causées par une autoinfection intestinale	1859 : théories darwiniennes 1866 : « oecologie » -« commensalisme »	
1870s		- Travaux sur la vaccination -« bactérie », « microbe »		-« mutualisme » -PJ Van BENEDEN -« symbiose » d'A. de Bary	
1880-84	83 : « autointoxication gastrointestinale » Bouchard	-Théorie des germes, Pastorisme, Postulats de Koch - <i>S.typhi</i> , <i>V. cholerae</i>	82 : <i>Ferments et Maladies</i> de Duclaux	-évolution du concept de symbiose	Culture in vitro, différents milieux, colorations (Gram, Ehrlich)
1885-89	-Escherich décrit <i>Bacterium coli communior</i> .	89 : « parasitisme normal », « microbiose » de Davaine - <i>S. enteritidis</i>	87 : <i>Lectures on Autointoxication in Diseases</i> de Bouchard	Concepts d'antibiose et symbiose défendus par Vuillemin	85 : gnotoxénie
1890-99	-92 : flore de Doderlein -translocations bactériennes	-96 : Terme « saprophyte » -Antagonisme bactérien	Description de la colite pseudo-membraneuse+CD ?		
1900-19	- travaux de Tissier -flore et alimentation	- <i>Shigella</i> , <i>E. faecalis</i>	-13 : Travaux sur la perméabilité intestinale et endotoxines	-Découverte des mitochondries	

	-« bacteriothérapie intestinale »	-17 : 1 <sup>er</sup> rapport du comité de caractérisation et classification des types bactériens	-Découverte des bactériophages	-16 : décès d'E. Mechnikoff	
1920-25	Rettger : <i>B.bulgaricus</i> est inefficace	23 : découverte de <i>Sacc. Boulardii</i>	-Découverte des colicines	<i>Parasitisme et symbiose</i> (Caullery) et <i>Symbiose somato-parasitaire</i> (Mandel)	
1925-30	26 : Kendall altération de la flore et intolérance aux carbohydrates	28 : Redécouverte de la pénicilline			
1930-34			« unifying theory » de Stokes et Pillsbury oubliée pdt 80 ans	Caullery : lien entre évolution et parasitisme	
1935-39	Pub° Rettger : préférer <i>B.acidophilus</i> . Son usage dans la constipation	-Usage des Béta-lactamines -Apparition des sulfamides	CD dans la flore normale des nouveau-nés et sécréteur d'une toxine létale		
1940-45	-Les ATB en cause dans la colite.	-Production de pénicilline et découverte de la streptomycine -Résistances aux ATB		-Echange de matériel génétique entre bactéries -naissance de l'idée d'épigénétique	Lyophilisation
50s	-53 « probiotique » -58 Transplantation fécale	58 : Apparition de la Vancomycine	53 : Commercialisation de <i>Sacc Boulardii</i> à l'internationale	Les tétracyclines favorisent la croissance du bétail	
1960s	66 : « eubiose » de Zawosky		Essoufflement des traitements par microorganismes.	Utilisation des probiotiques dans l'agroalimentaire	
1970	Reprise des recherches françaises sur la flore intestinale (INRA)		70 : Effet barrière		Maîtrise de l'anaérobiose (boîtes de pétri et chambres)
1975-79	78 : « biofilms » (Costerton)	76 : recherches sur la compétition bactérienne 78 : CD et colite post-ATB	77 : effet barrière de l'intestin ? 76 : Pub° <i>Sacc. Boulardii</i> dans les diarrhées post ATB		1976 : Terme « gnotoxénie »
1980-84		-Découverte des archae bactéries fin 70s		-« écologisme »	-Phylogénie ribosomique

85-89	Fuller : Précision et stabilisation de la définition de « probiotique »	89 : Strachan et l'hygiénisme			-Méthodes moléculaires ADN16s , ARN16s (87) -Invention de la PCR
90s			-La « médecine évolutionniste »	Consortium international pour le séquençage du génome humain	Cytométrie en flux en bactériologie
1995-99	-biofilms -concept « prébiotique » -terme « métagénome »			98 : le microbiote est individuel (Zoetendal)	-Electrophorese sur gel en gradient dénaturant+PCR -hybridation FISH
2000-04	-Impact des antibiotiques sur le microbiote -01 : « microbiote »	03 : théorie des vieux amis	Probiotiques et troubles psychiques	-02 : « holobionte » -Essor de l'intérêt pour l'épigénétique	-Hybridation dot blot -01 : séquençage du génome humain
2005	« 80% de la flore non cultivable »				Analyse des produits de séquençage (Eckburg)
2006			Pub° <i>Nature</i> : lien obésité/microbiote intestinal		Métagénomique
2007	-Mte et MICI		Pub° <i>Nature</i> : Human Microbiome Project	Concept d'hologénome par Rosenberg	Séquençage haut débit
2009	-Mte, jumeaux et obésité			Noyau du microbiome	
2011	-Mte et RCV -3 entérotypes (controversé) -« Métagénomique fonctionnelle »		-Mte spécifique de tissu -dysbiose du « microbiote sanguin » et RCV -Diabétologie, cancérologie	Ecologie microbienne de Barton et Northup	
2013	-Première étude randomisée de transplantation fécale				
2014	-Mte et cirrhose				

ATB : antibiotiques  
CD : *Clostridium Difficile*  
HPy : *Helicobacter pylori*

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin  
Mte : microbiote  
Pub° : Publication RCV : risque cardiovasculaire

---

**LAMOUREUX, Isaure. Etude historique des concepts du microbiote intestinal.**

**Directeur de thèse : Docteur Leonardo ASTUDILLO**

---

**Toulouse, 2016**

**N° 2016 TOU3 1155**

---

**RESUME :** La science du microbiote intestinal, depuis ses débuts, à la fin du XIXème siècle, rénove notre rapport au monde, au corps, à la maladie, et offre de nombreuses promesses thérapeutiques. Elle se fonde sur des concepts dont l'histoire est complexe et qui déterminent l'interprétation de nos observations. Ce travail retrace l'évolution des concepts, en s'appuyant sur des sources diverses : archives, ouvrages d'époque et base de données informatiques. Riche des connaissances sur les associations biologiques, la microbiologie prend son essor dans les années 1880, opérant un changement de paradigme. Les découvertes seront rythmées par les progrès techniques. Notre relation ambivalente vis-à-vis des microbes sera constamment interrogée à travers le microbiote. Les innovations thérapeutiques actuelles engagent à un dépassement du paradigme microbiologique initié il y a plus d'un siècle.

**Mots-Clés :** Microbiote intestinal - histoire de la médecine - changement de paradigme - bactériothérapie - dysbiose

---

**TITLE : Gut flora and pathology : Historical study of concepts of gut microbiota**

**ABSTRACT:** Gut microbiota science, until its beginning at the end of the nineteenth century, renovates our relation to the world, our body, health and offers many therapeutics promises. It is based on concepts whose history is complex and that determine the way we interpret our observations. This work recounts the evolution of these concepts, using various sources: archives, ancient publications and current database. Enriched by the knowledge concerning "biological associations", microbiology develops during the 1880s, changing the paradigm. Discoveries will depend on technical progress. Our ambivalent relation towards microbes will be constantly questioned through the microbiota. Present therapeutic innovations commit to overpass the paradigm initiated more than a century ago.

**Key-words:** Gut microbiota – history of medicine – change of paradigm – bacteriotherapy - dysbiosis

---

**Discipline administrative : MEDECINE GENERALE**

Faculté de Médecine Rangueil - 133 route de Narbonne - 31062 TOULOUSE - Cedex 04 - France