



Santé intestinale: une perspective multidisciplinaire

Dr Matthias Van Hul

UCLouvain, Louvain Drug Research Institute (LDRI), Metabolism and Nutrition research group (MNUT)
WELBIO, WEL Research Institute

Des intestins sains sont essentiels pour notre santé générale, mais qu'est-ce qui détermine vraiment la santé de nos intestins? Les études sont de plus en plus nombreuses à souligner l'importance d'un microbiome diversifié et fonctionnel. Bien que la science ne cesse d'approfondir notre compréhension de la santé intestinale et du rôle du microbiome, nous allons toujours au devant de défis considérables.

A

u cours de la décennie écoulée, la science a mis au jour un fait remarquable: les intestins sont non seulement un organe de la digestion, mais aussi un point essentiel pour la préservation de la santé générale.

En plus d'assimiler les nutriments, les intestins font office de

barrière contre les substances nocives, soutiennent le système immunitaire et interviennent dans divers processus métaboliques.

L'influence des intestins s'étend au-delà de leurs frontières physiques. Ils sont reliés à chaque recoin de notre organisme par des réseaux de communication complexes. Les hormones, les molécules bioactives et les neurotransmetteurs produits dans les

intestins régulent des processus tels que l'appétit, le métabolisme et l'humeur, tandis que le système nerveux entérique est, avec ses millions de neurones autonomes, en connexion directe avec le système nerveux central.

La barrière intestinale, un système multicouche qui agit comme première ligne de défense de notre corps, est fondamentale pour ces fonctions. Cette barrière se compose de cellules épithéliales étroitement liées, protégées par une couche de mucus qui empêche tout contact direct entre le corps et les microbes. Des cellules spécialisées produisent des molécules de signalisation, des peptides antimicrobiens et des anticorps pour neutraliser les menaces. Abritant plus de 70% de nos cellules immunitaires, la barrière intestinale soutient à la fois la défense contre les maladies et la tolérance aux substances inoffensives. Lorsqu'ils fonctionnent de manière optimale, les intestins laissent passer les produits et nutriments essentiels de manière sélective et bloquent les éléments nocifs.

Les intestins sont non seulement un organe de la digestion, mais aussi un point essentiel pour la préservation de la santé générale.

Au vu des diverses fonctions des intestins et de leur implication dans un vaste éventail de processus physiologiques, la « santé intestinale » a pris de plus en plus de place dans la littérature médicale au cours des 15 dernières années, s'avancant comme une importante composante de la médecine préventive. Toutefois, la définition d'un intestin sain n'est pas bien établie et dépend souvent du domaine de spécialisation ou des connaissances et expériences personnelles des prestataires de soins. La définition clinique identifie la santé intestinale comme l'absence de diagnostic de maladies gastro-intestinales comme la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, le syndrome du côlon irritable ou la maladie cœliaque. Cette approche est pragmatique, mais peut négliger les problèmes de santé intestinale qui ne remplissent les critères d'un diagnostic formel. De plus, elle ne répond pas à la définition de l'Organisation mondiale de la Santé, selon laquelle la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'affection.

Une vision plus large souligne l'absence de troubles digestifs. Des symptômes tels que sensation de ballonnement, gaz et selles irrégulières ne peuvent pas toujours être reliés à une affection spécifique, mais ils peuvent indiquer une santé intestinale sous-optimale. Selon cette approche, un intestin sain est un intestin qui fonctionne sans inconfort notable. Mais certains problèmes subtils, comme une perméabilité intestinale accrue ou

une légère inflammation, n'occasionnent souvent pas de symptômes directs, alors qu'ils augmentent les risques sanitaires et qu'ils peuvent aboutir à de futures affections. L'hyperperméabilité, ou « intestin poreux », désigne une barrière intestinale affaiblie, qui laisse passer dans le sang des produits tels que des toxines bactériennes. Ce phénomène peut causer une inflammation de bas grade mais systémique, qui, au fil du temps, peut contribuer à divers problèmes de santé.

C'est pourquoi l'interprétation la plus répandue de la santé intestinale insiste sur la structure et la fonction idéales de l'ensemble du système gastro-intestinal. Cette perspective holistique comprend non seulement l'intégrité du tractus gastro-intestinal, mais aussi la composition et l'activité du microbiome intestinal.

Le microbiome intestinal, une communauté diversifiée et dynamique composée de trillions de micro-organismes, dont des bactéries, des champignons, des virus et des archées, joue un rôle crucial dans le maintien de la santé intestinale et influence différents processus physiologiques. Les microbes intestinaux fermentent les fibres alimentaires non digestibles et les transforment en acides gras à chaîne courte tels que l'acétate, le propionate et le butyrate. Ces derniers représentent environ 10 % de l'apport calorique journalier, mais ils commandent aussi le métabolisme de l'hôte en modulant la sécrétion d'hormones. Les microbes intestinaux synthétisent également les vitamines. Ils transforment les acides biliaires, ce qui influence l'absorption des lipides et le métabolisme du cholestérol. Ils modulent l'activité et la toxicité des médicaments, des produits cancérigènes et des polluants. Par ailleurs, ils stimulent la production de neurotransmetteurs et de lipides bioactifs. Et ils régulent diverses fonctions immunitaires et inflammatoires.

Ce regard plus vaste sur la santé reconnaît donc que, même en l'absence de maladies diagnostiquées ou d'inconfort notable, une santé intestinale sous-optimale peut aussi découler d'un déséquilibre microbien, de mauvaises habitudes alimentaires, du stress ou d'autres facteurs liés au mode de vie.

En étendant le concept d'un intestin sain à la communauté microbienne qui y vit, une nouvelle question fondamentale se pose: de quoi se compose un microbiome intestinal sain ? L'étude des caractéristiques et de la dynamique de cet écosystème complexe et de sa relation avec la santé offre un énorme potentiel, mais elle a aussi exposé de nombreux défis.

Depuis le milieu des années 2000, l'intérêt porté et l'activité consacrée au microbiome intestinal dans le domaine de la recherche ont connu une croissance exponentielle. Malgré cela, les progrès sont lents en raison de l'immense complexité du terrain. La communauté microbienne présente dans les intestins contient des quantités de gènes qui sont des centaines de fois plus élevées que dans le génome humain et code pour un nombre saisissant de fonctions que les scientifiques tentent toujours de décrypter.

Qui plus est, la diversité est énorme au sein de cet écosystème et couvre des milliers d'espèces de bactéries, dont beaucoup ne sont pas encore identifiées ou ne peuvent pas

être cultivées en laboratoire. En parallèle aux bactéries, le virome – la communauté en grande partie inconnue de virus intestinaux – ajoute une complexité supplémentaire avec les champignons, archées et autres micro-organismes. La nature dynamique du microbiome intestinal, qui subit l'influence de facteurs tels que l'alimentation, le mode de vie, les médicaments et même le moment de la journée, complique encore la tâche dans la définition universelle d'un état «sain».

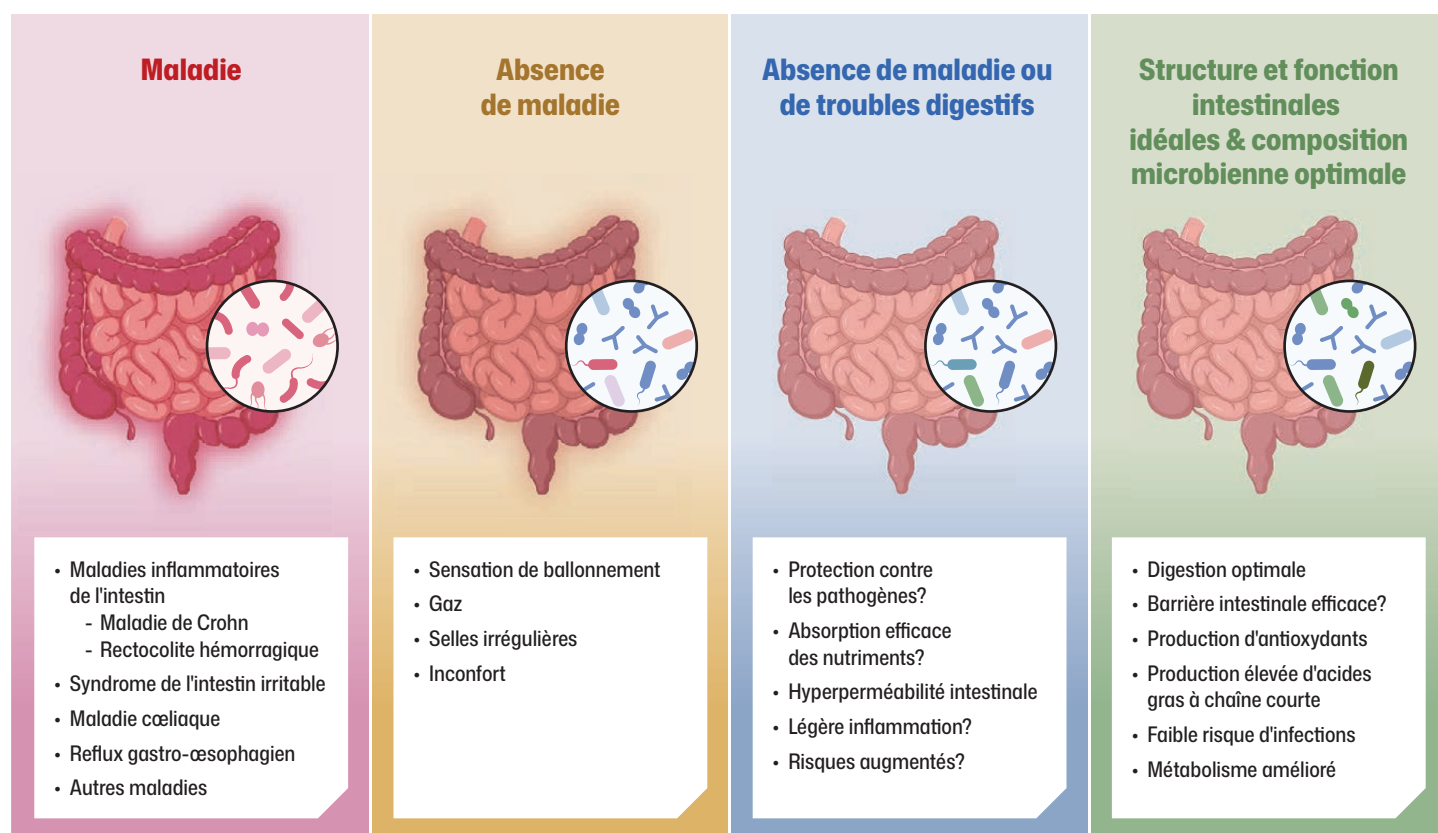
Une grande diversité microbienne est généralement considérée comme une importante caractéristique de santé intestinale.

Ces défis ne nous empêchent pas d'enregistrer des avancées. Les chercheurs ont acquis d'importantes connaissances grâce aux améliorations des technologies de séquençage, des analyses computationnelles et des méthodes expérimentales. Divers marqueurs importants ont été mis en avant pour définir un microbiome intestinal sain ou normal, chacun ayant ses avantages, ses limites et ses défis, ce qui reflète la complexité et l'individualité du microbiome intestinal.

Une grande diversité microbienne est généralement considérée comme une importante caractéristique de santé intestinale. Une plus grande variété d'espèces de bactéries est synonyme d'un arsenal plus riche de gènes, et donc, d'une fonctionnalité accrue. Le tout participe à une digestion efficace, à une absorption optimale des nutriments, à la production de métabolites et à la régulation du système immunitaire. La diversité renforce par ailleurs la résilience du microbiome à l'encontre des perturbations, telles que l'usage d'antibiotiques ou la présence d'infections, ce qui favorise un rétablissement plus rapide. Bien qu'une faible diversité soit souvent associée à des affections telles que les maladies

Figure:

Intestins sains: où fixer la limite?



Diagnostic simple

Diagnostic complexe



Take home message

- Des intestins en bonne santé sont la base d'une bonne santé générale.
- La définition de la santé intestinale reste floue.
- Le microbiome intestinal joue un rôle central.
- La complexité et la variabilité du microbiome compliquent les interprétations cliniques.
- Les relations entre la composition microbienne et la santé restent souvent de nature corrélative.

inflammatoires de l'intestin, l'obésité, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires, une grande diversité ne signifie pas toujours une meilleure santé. Certaines études ont par exemple établi un lien entre, d'une part, une grande diversité microbienne et, d'autre part, un temps de transit plus long et l'accumulation de produits de dégradation néfastes des protéines. Les bénéfices de la diversité ne sont en outre pas uniformes en raison du rôle joué par des facteurs génétiques, environnementaux et hygiéno-diététiques.

La composition microbienne constitue un autre facteur critique pour la santé intestinale. Des études comparant des individus malades et en bonne santé ont identifié des groupes bactériens (*taxa*) spécifiques, en corrélation avec l'état de santé. Le rapport entre *Firmicutes* et *Bacteroidetes* (aujourd'hui dénommés *Bacillota* et *Bacteroidota*) est ainsi souvent évalué, un rapport supérieur étant associé à l'obésité et aux maladies métaboliques. De la même manière, des familles telles que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* et la présence de bactéries spécifiques comme *Akkermansia muciniphila* ou *Faecalibacterium prausnitzii* sont souvent jugées bénéfiques, tandis qu'une sur-représentation de *Clostridium* ou *Escherichia* est associée à des affections gastro-intestinales. Ce sont ces informations que les tests

commerciaux utilisent pour esquisser un profil de la santé intestinale et prodiguer un conseil personnalisé. Il est toutefois important de noter que ces associations sont souvent des corrélations, dans lesquelles la causalité est rarement démontrée directement. De plus, la composition microbienne seule n'apporte pas d'explication complète à la santé intestinale, car ces liens ne sont pas toujours cohérents et qu'ils dépendent fortement de différences individuelles et de facteurs contextuels.

Une diversité fonctionnelle, soit la gamme d'activités métaboliques qu'exécute le microbiome, peut offrir un critère plus précis pour la santé intestinale que la diversité de sa composition. La redondance fonctionnelle au sein du microbiome est source de résilience, car différentes espèces de bactéries peuvent remplir des rôles comparables. Des marqueurs fonctionnels, tels que l'activité enzymatique et la population de gènes métaboliques, procurent des informations plus approfondies sur les états physiologiques. Mais ces analyses requièrent des techniques avancées, comme la métagénomique et la bio-informatique, qui sont coûteuses et qui restent souvent de nature prédictive.

Les métabolites qui sont produits par le microbiome intestinal, comme les acides gras à chaîne courte, les acides biliaires et les dérivés du tryptophane, sont aussi d'importants indicateurs de la santé intestinale. Cependant, la variabilité de leur production, conséquence de l'alimentation, de la composition microbienne et de facteurs liés à l'hôte, rend leur interprétation complexe. Sans oublier que la quantification précise de ces métabolites nécessite des techniques analytiques poussées et souvent chères, ce qui limite leur usage pratique en tant que marqueurs.

Conclusion

Les intestins et le microbiome intestinal jouent un rôle crucial dans notre bien-être général. Bien qu'un intestin sain soit souvent associé à un microbiome diversifié et fonctionnel, la définition d'un microbiome intestinal «optimal» reste un défi en raison de l'immense complexité et de la variabilité d'un individu à l'autre.

Les tests commerciaux permettant d'évaluer la santé du microbiome offrent actuellement peu de valeur médicale en raison du consensus scientifique limité et de la nature corrélative de la plupart des résultats. En attendant plus de perspectives scientifiquement étayées, il reste essentiel de promouvoir les recommandations générales en matière de mode de vie : une alimentation saine, une activité physique régulière, un sommeil suffisant et une gestion du stress constituent les piliers les plus importants pour favoriser la santé intestinale et, partant, la santé générale. ■

Références

1. Van Hul M, Cani PD, Petitfils C, De Vos WM, Tilg H, El-Omar EM. What defines a healthy gut microbiome? *Gut* 2024;73(11):1893-908.
2. de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 2022;71(5):1020-32.
3. Cani PD, Van Hul M, Lefort C, Depommier C, Rastelli M, Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nat Metab* 2019;1(1):34-46.