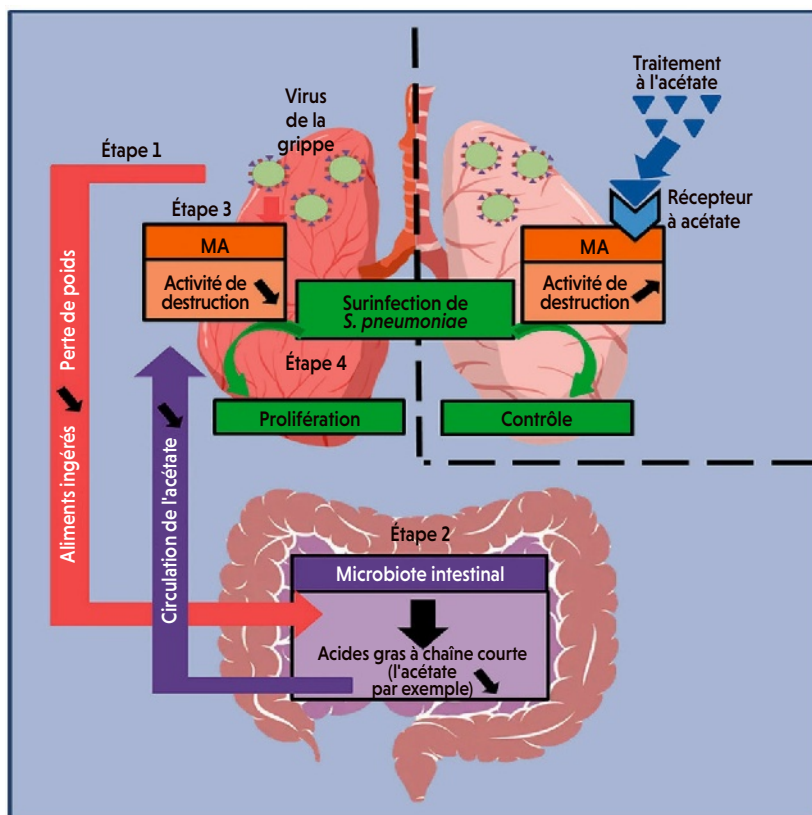


➤ Bien que les données soient moins solides pour d'autres types de maladies pulmonaires, les travaux relèvent invariablement des corrélations entre la dysbiose pulmonaire, marquée par la diminution des bactéries anaérobies, et des pathologies comme le cancer pulmonaire ou les manifestations pulmonaires de maladies auto-immunes, notamment la polyarthrite rhumatoïde. De ces premiers résultats, la question de l'œuf et de la poule surgit rapidement. Corrélation ne voulant pas dire causalité, le défi des années à venir sera de proposer et de tester des hypothèses incluant la piste microbienne dans la compréhension du déclenchement, de l'évolution et du pronostic de maladies pulmonaires *a priori* non microbiennes, comme ce fut le cas avec les maladies inflammatoires de l'intestin dans lesquelles le rôle du microbiote est désormais incontesté. D'ailleurs, les deux organes, poumon et intestin, sont reliés et connectés.

L'AXE INTESTIN-POUMON

Étonnamment, selon la médecine traditionnelle chinoise, le poumon et l'intestin sont apparentés au même système nommé *Biao-Li*. Des études récentes indiquent que le microbiote intestinal jouerait sur la santé pulmonaire par le biais d'une communication croisée avec les poumons. Cet axe de communication s'effectuerait *via* le passage des métabolites microbiens (acides gras à chaîne courte), des endotoxines et des cytokines dans la circulation sanguine reliant les épithéliums intestinaux et pulmonaires. La dysbiose intestinale pourrait ainsi entraîner des maladies pulmonaires aiguës ou chroniques, telles que l'asthme, la tuberculose et le cancer du poumon. À l'inverse, certains patients souffrant de troubles pulmonaires tels que la tuberculose, l'asthme et la BPCO, présentent également des symptômes intestinaux, ce qui indique clairement une interférence entre l'intestin et les poumons. Au total, l'homéostasie intestinale pourrait affecter l'homéostasie pulmonaire et vice versa. Détaillons un exemple.

Récemment, une étude a montré comment le virus de la grippe favorise, par ses liens avec le microbiote intestinal, les surinfections à pneumocoques des poumons (voir la figure ci-dessus). Plus précisément, l'infection par le virus altère la production d'acétate, un acide gras à chaîne courte, par le microbiote intestinal, probablement en raison, en partie, d'un changement d'alimentation. Ce déficit entraîne un ralentissement de l'activité des macrophages alvéolaires, qui ne parviennent plus à contenir la prolifération de bactéries dont *Streptococcus pneumoniae*. C'est la surinfection. L'administration d'acétate, ou d'un composé activant son récepteur, restaure l'activité des globules blancs.



L'axe poumon-intestin se manifeste lors des surinfections bactériennes en cas de grippe. L'infection virale (1) modifie le microbiote intestinal qui produit moins d'acétate (2). Or cette molécule favorise l'action des macrophages alvéolaires (3, MA), des globules blancs, contre les bactéries comme les *Streptococcus pneumoniae*, qui prolifèrent alors (4). L'administration d'acétate rétablit la situation (à droite).

BIBLIOGRAPHIE

C. VENDL ET AL., Respiratory microbiota of humpback whales may be reduced in diversity and richness the longer they fast, *Scientific Reports*, vol. 10, art. 12645, 2020.

V. SENCIO ET AL., Gut dysbiosis during influenza contributes to pulmonary pneumococcal superinfection through altered short-chain fatty acid production, *Cell Reports*, vol. 30, pp. 2934-2947, 2020.

T. MANDEL CLAUSEN ET AL., SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2, 2020. www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.14.201616v1

Ces résultats, qui confirment l'existence de l'axe intestin-poumon, laisse entrevoir de nouvelles pistes thérapeutiques des maladies pulmonaires. Un essai randomisé contrôlé sur plus de quatre mille enfants a démontré que l'administration par voie orale pendant une semaine d'un probiotique de type *Lactobacillus* réduisait d'un tiers le taux d'infections respiratoires chez des nouveau-nés. Une métaanalyse a par ailleurs montré récemment que des habitudes alimentaires saines sont associées à une prévalence plus faible de la BPCO.

Ces nouvelles données mettent également en exergue l'importance de la médecine préventive qui passe par une bonne alimentation (riche en fibres, pauvre en graisses). La modulation du microbiote intestinal par des acides gras à chaîne courte, des probiotiques et des micronutriments représenterait une stratégie thérapeutique inédite pour protéger contre les maladies pulmonaires. Enfin, les connaissances acquises sur l'axe intestin-poumon posent la question d'ouvrir les indications de la transplantation de microbiote fécal aux pathologies respiratoires. Seuls des essais randomisés contrôlés permettront d'avancer sérieusement sur ces nouvelles pistes thérapeutiques.

L'étude du microbiote pulmonaire n'en est qu'à ses balbutiements. Et, qui sait, peut-être découvrirons-nous aussi qu'après un très long effort, notre microbiote perd en diversité et en richesse, comme c'est le cas pour les baleines à bosse ! ■

POUR LA SCIENCE HORS-SERIE

Edition française de Scientific American

COMPLÉTEZ VOTRE COLLECTION DÈS MAINTENANT!



N° 108 (sept. 20)
réf. DO108



N° 107 (mai 20)
réf. DO107



N° 106 (févr. 20)
réf. DO106



N° 105 (nov. 19)
réf. DO105



N° 104 (juil. 19)
réf. DO104



N° 103 (avr. 19)
réf. DO103



N° 102 (fév. 19)
réf. DO102



N° 101 (nov. 18)
réf. DO101



N° 100 (août 18)
réf. DO100



N° 99 (mai 18)
réf. DO099



N° 98 (févr. 18)
réf. DO098



N° 97 (nov. 17)
réf. DO097

RETROUVEZ L'ENSEMBLE DES ANCIENS NUMÉROS SUR BOUTIQUE.POURLASCIENCE.FR/HORS-SERIE.HTML

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Next2C – Service abonnements Pour La Science – 26 BD Président Wilson CS 40032 – 67085 Strasbourg CEDEX – email : pourlascience@abopress.fr



OUI, je commande des numéros de Pour la Science Hors-série, au tarif unitaire de 10,90 €.

1 / JE REPORTE CI-DESSOUS LES RÉFÉRENCES à 5 chiffres correspondant aux numéros commandés :

1^{re} réf. _____ x 10,90 € = 10,90 €
 2^e réf. _____ x 10,90 € = _____ €
 3^e réf. _____ x 10,90 € = _____ €
 4^e réf. _____ x 10,90 € = _____ €
 5^e réf. _____ x 10,90 € = _____ €
 6^e réf. _____ x 10,90 € = _____ €

TOTAL À RÉGLER _____ €

Offre valable jusqu'au 31/12/20 en France Métropolitaine. Pour une livraison à l'étranger, merci de consulter boutique.pourlascience.fr

Les informations que nous collectons dans ce bon de commande nous aident à personnaliser et à améliorer les services que nous vous proposons. Nous les utiliserons pour gérer votre accès à l'intégralité de nos services, traiter vos commandes et paiements, et vous faire part notamment par newsletters de nos offres commerciales moyennant le respect de vos choix en la matière. Le responsable du traitement est la société Pour La Science. Vos données personnelles ne seront pas conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité de leur traitement. Pour la Science ne commercialise ni ne loue vos données à caractère personnel à des tiers. Les données collectées sont exclusivement destinées à Pour la Science. Nous vous invitons à prendre connaissance de notre charte de protection des données personnelles à l'adresse suivante : <https://rebrand.ly/charte-donnees-pls>. Conformément à la réglementation applicable (et notamment au Règlement 2016/679/UE dit « RGPD ») vous disposez des droits d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, à la portabilité et à la limitation de vos données personnelles. Pour exercer ces droits (ou nous poser toute question concernant le traitement de vos données personnelles), vous pouvez nous contacter par courriel à l'adresse protection-donnees@pourlascience.fr.

2 / J'INDIQUE MES COORDONNÉES

☐ M. ☐ Mme

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal _____ Ville : _____

Téléphone _____

J'accepte de recevoir les offres de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON

3 / JE CHOISIS MON MODE DE RÈGLEMENT

☐ Par chèque à l'ordre de Pour la Science

☐ Carte bancaire

N° _____

Date d'expiration _____

Clé (les 3 chiffres au dos de votre CB) _____

Signature obligatoire :

Groupe Pour la Science – Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012, 75680 Paris Cedex 14 – Sarl au capital de 32000 € – RCS Paris B 311 797 393 – Siret : 311 797 393 000 23 – APE 5814 Z



PLUS SIMPLE, PLUS RAPIDE
ABONNEZ-VOUS SUR BOUTIQUE.POURLASCIENCE.FR



La bouche, siège de nombreuses communautés microbiennes dont notre santé dans son ensemble dépend.

L'ESSENTIEL

- La cavité buccale est composée de multiples niches écologiques où vivent plusieurs communautés microbiennes, l'ensemble formant le microbiote buccal.
- Les microorganismes sont organisés selon des architectures complexes. C'est particulièrement vrai dans la plaque dentaire.
- Sans une bonne hygiène buccodentaire, le microbiote évolue défavorablement. Le déséquilibre, ou dysbiose, qui en résulte est le prélude à différentes pathologies, de la carie à la parodontite.

LES AUTEURS



ÉMILE BOYER est assistant hospitalo-universitaire au CHU de Rennes.



MARTINE BONNAURE-MALLET est professeuse à l'UFR d'odontologie Inserm-Inra, à l'université Rennes 1, et praticienne hospitalière au CHU de Rennes.



VINCENT MEURIC est maître de conférences à l'université Rennes 1 et praticien hospitalier au CHU de Rennes.

Le microbiote fait la fine bouche

Notre bouche abrite quantité de bactéries réparties en plusieurs zones qui sont autant d'écosystèmes. L'équilibre de cette flore, le microbiote buccal, est fragile et doit être maintenu : la bonne marche de tout notre corps en dépend. À vos brosses à dents !

L

es messages adressés aux enfants dès la maternelle sont formels, un bon brossage des dents, plusieurs fois par jour, est indispensable à une bonne hygiène buccodentaire. Mais pourquoi ? L'essentiel de l'opération consiste à enlever la plaque dentaire, un dépôt blanchâtre hébergeant de nombreux microorganismes notamment des bactéries dont l'accumulation peut conduire à des désordres allant de la carie à la maladie parodontale grave. La plaque

est l'une des diverses niches écologiques où, dans la bouche, vivent des bactéries. L'ensemble de ces écosystèmes constitue le microbiote buccal, une flore dont on découvre depuis peu les ressorts. Quelque dix milliards de bactéries seraient présentes dans notre bouche, environ cent fois moins que dans l'intestin. D'où viennent-elles ?

La mise en place précoce de ce microbiote buccal pose les bases de la santé buccodentaire en devenant de la même façon que celle du microbiote intestinal dans la petite enfance influe sur la santé d'un individu toute sa vie durant. Au-delà de ce parallèle, existe-t-il des liens entre les flores de l'intestin et de la bouche ? Oui, particulièrement au moment de l'installation du microbiote buccal. De fait, les bactéries qui colonisent initialement l'intestin passent par la cavité buccale, sans nécessairement s'y implanter.

L'origine du microbiote buccal chez les nouveau-nés reste toutefois mal connue, et l'on ignore encore quelle est la contribution du microbiote maternel à la colonisation précoce de la bouche néonatale. Ce processus dépend de nombreux facteurs intervenant pendant et

>

➤ après l'accouchement, la nature de ce dernier (césarienne ou voies basses) jouant aussi un rôle, comme observé dans les microbiotes intestinal et pulmonaire.

Plus étonnant, des travaux récents ont montré que la colonisation du fœtus commencerait *in utero*. Alors que l'on imaginait le fœtus se développer dans un environnement stérile avant de rencontrer des bactéries au moment de l'accouchement, des microorganismes et leur ADN ont été détectés dans le placenta, le liquide amniotique et le sang du cordon ombilical. Cependant, ces études ne sont pas encore assez concluantes, et la présence d'un microbiote intra-utérin reste un sujet controversé. Aujourd'hui, le scénario faisant autorité stipule que, sans complication pendant la grossesse, la colonisation microbienne commence après la rupture de la membrane amniotique.

Par la suite, l'entourage échange des microorganismes avec le bébé. Ainsi, 85% des microbiotes buccaux de la mère et du nourrisson seraient communs pendant les premiers mois de vie. Avant l'apparition des premières dents, des bactéries aérobies à forte affinité pour les cellules

épithéliales, comme *Streptococcus salivarius* et *mitis*, colonisent les muqueuses de la cavité buccale. La colonisation par *S. salivarius* est favorisée par les premiers sucres ingérés. La présence des streptocoques favorise également l'installation des *Veillonella* et des *Lactobacillus*, ces derniers étant parfois acquis dès l'accouchement.

Puis viennent les dents! Vers 6 mois, les surfaces dentaires sont colonisées par des espèces bactériennes équipées en molécules nécessaires pour adhérer à l'émail, le composé minéral de la couronne des dents. Ces espèces, souvent nouvelles, s'associent à celles qui auparavant n'étaient qu'en transit et étaient ingérées.

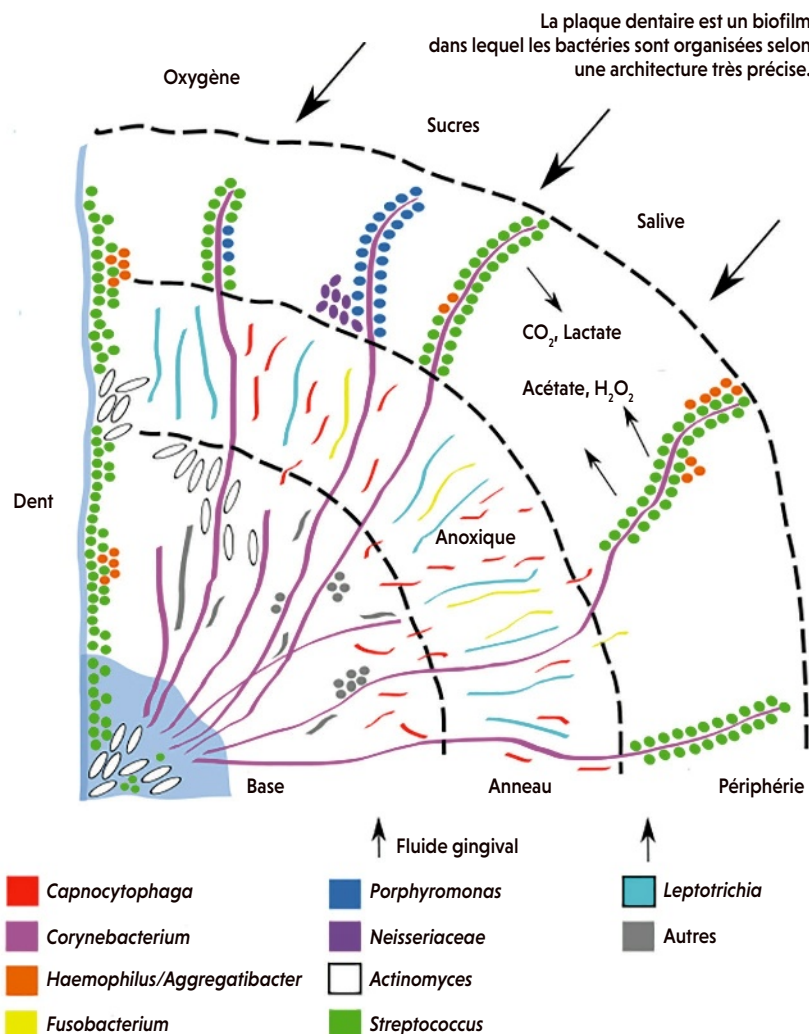
CHACUN SA NICHE

Surtout que de nouvelles niches écologiques, dentaires et péri-dentaires, sont créées: le sillon à la base de la dent, la pseudo-poche de la dent en cours d'éruption, laquelle peut contenir du sang, les dépressions à la surface des dents... Elles s'ajoutent à la langue avec sa face dorsale hérissée de papilles, les gencives et le palais recouverts d'un épithélium kératinisé, les versants internes des lèvres et des joues, ainsi que le plancher de la bouche. Chacune de ces niches, dotée de caractéristiques physicochimiques propres (acidité, teneur en oxygène, température...), abrite un microbiote singulier, lui-même évoluant, notamment avec l'alimentation. Parfois séparés d'à peine quelques millimètres, mais distincts, ces écosystèmes sont le lieu d'échanges permanents. Au final, le microbiote buccal serait acquis à l'âge de 2 ans, alors que seize à vingt dents de lait ont percé, et resterait quasiment stable toute la vie.

Une particularité de ce microbiote est d'être en permanence au contact de liquides, la salive d'une part, mais aussi d'un fluide moins connu, le liquide du sillon gingivodentaire, ce petit espace de 2 millimètres de profondeur entre la dent et la gencive. Riche en protéines, notamment des anticorps, il est sécrété par les tissus. Ce milieu «aquatique» favorise la dispersion des microorganismes et de leurs métabolites. Les genres les plus fréquents, et souvent les plus abondants, sont *Streptococcus*, suivi des *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria* et des *Veillonella*. Ensemble, ils constituent le «noyau» du microbiote, celui que l'on retrouve le plus couramment chez tout individu.

Ces bactéries résidentes s'installent en symbiose avec l'hôte et ont à la fois une activité pro- et anti-inflammatoire, cruciales pour le maintien de l'homéostasie. La salive et le fluide gingival fournissent des nutriments pour la croissance microbienne, mais contiennent également des composés antimicrobiens. Cette dichotomie de l'écosystème buccal, nourricier et hostile, est nécessaire au développement d'un microbiote équilibré, garant du maintien d'un bon état de santé.

À l'inverse, un déséquilibre de la diversité ou dans les proportions relatives des espèces



microbiennes, est souvent associé à état pathologique (on parle de «dysbiose»). Aujourd'hui, on admet que des bactéries considérées historiquement comme pathogènes puissent coloniser la cavité buccale sans occasionner de maladie si leur nombre reste limité et contenu par un microbiote en symbiose avec l'hôte.

Le noyau microbien est susceptible de varier sous l'effet de plusieurs paramètres. Ainsi, des changements physiologiques transitoires et réversibles, par exemple les changements hormonaux de la puberté et de la grossesse, affectent l'équilibre des espèces au sein des communautés bactériennes. Le dysfonctionnement des glandes salivaires, une mauvaise hygiène buccale, une inflammation gingivale... peuvent aussi entraîner une dysbiose.

Plusieurs études tentent d'identifier les espèces impliquées dans ces perturbations. Ainsi, le genre *Neisseria* serait associé à un parodonte sain alors que les genres *Prevotella* et *Veillonella* seraient plus abondants dans les cas de maladies parodontales. Toutefois, plusieurs auteurs estiment qu'il s'agit d'une approximation sommaire et qu'en aucun cas ces genres ne peuvent être utilisés à des fins diagnostiques. Pour y parvenir, le niveau d'analyse taxonomique devrait descendre jusqu'à l'espèce.

En 2018, Jesse Willis, de l'institut des sciences et des technologies de Barcelone, en Espagne, et ses collègues ont montré que l'hygiène buccodentaire, les habitudes alimentaires mais aussi la qualité de l'eau de boisson influent notablement sur la composition des microbiotes buccaux. Dans cette étude, les microbiologistes en arrivent également à définir des «stomatotypes», c'est-à-dire des compositions particulières en microorganismes, équivalents aux entérotypes déterminés pour le microbiote intestinal. Cependant, cette idée ne fait pas consensus, car la multiplicité des niches écologiques, celle des variables liées aux prélèvements et l'amplitude des paramètres de l'analyse des données informatiques rendent les comparaisons difficiles.

AU CŒUR DE LA PLAQUE

Relevant de la dysbiose dont elle est un des premiers stades, la plaque dentaire est une niche écologique du microbiote buccal particulièrement complexe. Ce dépôt blanchâtre que le brossage des dents s'obstine à éliminer, est un biofilm, c'est-à-dire une communauté de microorganismes réunis au sein d'une matrice protectrice et adhérente à une surface, ici celle des dents. Cette plaque abrite des levures, des protozoaires, des virus et, les plus étudiées, des bactéries, qui se développent dans une structure formée de biopolymères, principalement des polyosides, des protéines

notamment salivaires et des acides nucléiques, excrétés par certains des microorganismes à divers moments de leur cycle.

Cette matrice, fortement hydratée, permet la survie des microorganismes et favorise leur développement en piégeant les nutriments. L'organisation élaborée de cette niche ne doit rien au hasard et résulte des affinités des différents «habitants». Qui plus est, le biofilm évolue en fonction des conditions physicochimiques externes et des métabolismes microbiens: il voit se succéder différentes flores au cours de son développement.

Au niveau de la surface dentaire, la plaque naît sur une pellicule exogène constituée essentiellement de protéines d'origine salivaire. Celles-ci sont reconnues par des protéines bactériennes, les adhésines. Attachées à cette surface, les bactéries pionnières comme *Streptococcus* et *Actinomyces* s'organisent en microcolonies, poursuivent leur multiplication et leur croissance, et sécrètent une matrice extracellulaire. L'ensemble offre un environnement favorable pour l'adhérence de nouvelles espèces. Une dynamique s'installe, et si aucune action mécanique (comme le brossage dentaire) ne vient l'entraver, le biofilm croît en trois dimensions et abrite toujours plus d'espèces bactériennes, protégées au moins partiellement d'éventuels antibiotiques ou antiseptiques.

Cette organisation tridimensionnelle influe sur la physiologie et l'écologie de la communauté bactérienne, et pèse notamment, nous le verrons, sur leurs effets sur la santé. Ainsi, la proximité, voire un contact entre deux microorganismes, peut modifier sensiblement leur physiologie, par exemple en conférant à une bactérie anaérobie la capacité de survivre dans un environnement aérobie. La compréhension de la biologie des acteurs centraux de la plaque dentaire passe donc par l'identification des voisins avec lesquels ils interagissent et l'analyse du milieu (sillon gingivodentaire, telle ou telle surface dentaire...).

DU MAÏS DANS LA BOUCHE

Depuis l'avènement du séquençage, la caractérisation des microbiotes humains, dont le buccal, a beaucoup progressé. De fait, on dispose aujourd'hui du séquençage d'échantillons de biofilms supra- et sous-gingival. Les données révèlent que le premier est composé principalement de bactéries dites «à Gram positif» (cela renvoie à une technique de coloration) aérobies, alors que les anaérobies à Gram négatif dominent le second, en particulier chez les personnes atteintes d'une maladie parodontale. Cependant, les similitudes entre les deux microbiotes sont plus importantes que leurs différences lorsqu'il s'agit d'individus en bonne santé.

LE MICROBIOTE BUCCAL SERAIT ACQUIS À L'ÂGE DE 2 ANS ET RESTERAIT QUASIMENT STABLE TOUTE LA VIE

> Plus précisément, les genres retrouvés en proportions équivalentes dans les deux biofilms sont *Actinomyces*, *Porphyromonas* et *Veillonella*. Ceux prenant l'ascendant dans le microbiote supra-gingival sont *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Capnocytophaga*, *Neisseria*, *Rothia*, et *Leptotrichia* et dans le sous-gingival, *Fusobacterium* et *Prevotella*. En raison de leur abondance et de leur prévalence, ces taxons sont susceptibles de former les réseaux à la fois spatial et métabolique du microbiote sain.

Le microbiote de la plaque dentaire supra-gingivale est aujourd'hui le mieux caractérisé, car facile d'accès, à l'échelle microscopique. Jessica Mark Welch, de l'institut Forsyth, à Cambridge, aux États-Unis et ses collègues ont analysé dans le détail la dynamique (voir la figure 42) de ce biofilm et y ont mis en évidence des structures en forme de «hérisson» ou d'«épis de maïs» dont le genre *Corynebacterium*, une bactérie filamenteuse, serait un élément essentiel.

Ces microbes se lient à un biofilm existant contenant principalement des *Streptococcus* et des *Actinomyces*. Puis, en périphérie, des *Porphyromonas* et des *Streptococcus*, d'une part, s'agrègent aux extrémités des *Corynebacterium* et, d'autre part, recrutent des *Haemophilus* et des *Aggregatibacter*. Ces assemblages correspondent aux épis de maïs. Des *Neisseriaceae* sont également présents sous forme de grappes, en périphérie du biofilm. Là, les *Streptococcus* créent un microenvironnement riche en CO_2 , en lactate, en acétate ainsi qu'en peroxyde, mais surtout pauvre en oxygène. Les filaments allongés de *Fusobacterium* et de *Leptotrichia* peuvent alors proliférer, à proximité immédiate de la périphérie (dans une zone nommée «anneau») contenant les épis de maïs. Dans cet anneau, les conditions physicochimiques sont favorables aux bactéries dites «capnophiles» (priviliant les milieux riches en CO_2), comme les *Capnocytophaga*. La base de la structure, dominée par des filaments de *Corynebacterium*, est peuplée d'autres bactéries, filamenteuses ou non.

ET SOUDAIN, LA CARIE

Un microbiote constitué en biofilm, adhérent à la surface dentaire, peut évoluer de deux façons: soit les colonies de surface se détachent et colonisent d'autres sites ou sont dégluties; soit les communautés orientent leur métabolisme vers la production d'acides, qui déminéralisent la surface dentaire de plus en plus profondément, de l'émail au ciment en passant par la dentine. C'est la carie, une dysbiose d'un niveau supérieur. La chute de pH sélectionne les organismes plus tolérants à un environnement acide, et produisant eux-mêmes des acides, aux dépens d'autres espèces pouvant contribuer à la neutralisation du pH.

Ces surfaces déminéralisées offrent alors aux communautés du biofilm de nouvelles niches écologiques. Les microorganismes impliqués sont, outre celles très acidogènes et

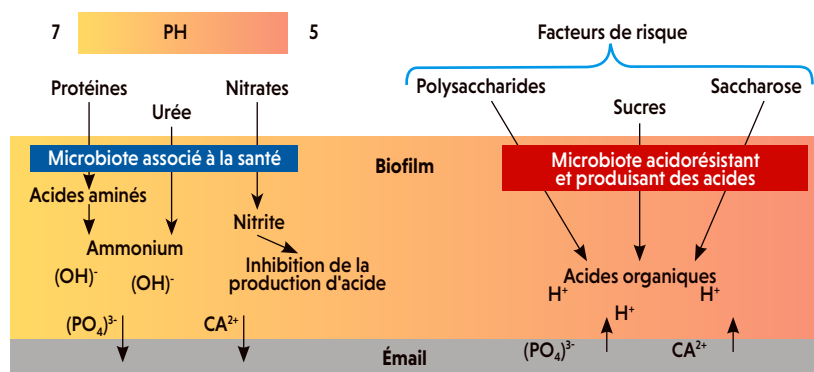
acidotolérantes déjà citées, des bactéries qui dégradent les composés protéiques des dents (voir la figure ci-dessous). Si les principales espèces bactériennes impliquées dans l'étiologie des caries restent essentiellement les streptocoques du groupe *mutans*, les *Lactobacillus*, les *Actinomyces* et de nombreuses autres communautés bactériennes cariogènes ont été mis en évidence.

En 2018, Josh Espinoza, de l'institut Graig-Venter, à La Jolla, aux États-Unis, et son groupe ont montré que *Streptococcus*, *Catonella morbi* et *Granulicatella elegans* étaient surreprésentés chez des patients présentant des caries dentaires. Plus encore, ce sont 119 espèces de *Streptococcus* qui ont été identifiées. Les abondances relatives de *S. parasanguinis*, *S. australis*, *S. salivarius*, *S. intermedius*, *S. constellatus* et *S. vestibularis* sont ainsi augmentées en cas de carie. Pourtant, ces espèces ne représentent qu'à peine 5% des *Streptococcus*. Ainsi, l'apparition des caries ne peut pas être expliquée par la présence d'une seule bactérie, mais plutôt par la perturbation de l'ensemble de l'écosystème.

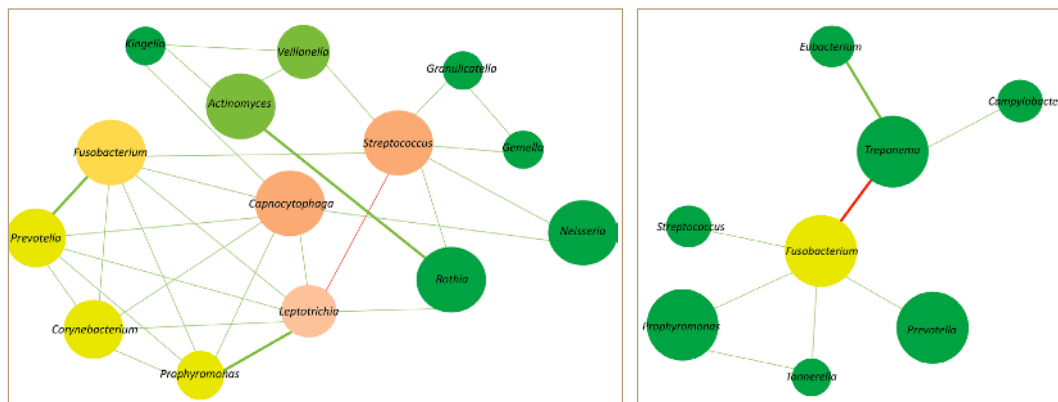
L'ATTAQUE DES GENCIVES

Des dysbioses plus importantes encore se traduisent par des maladies parodontales. De fait, l'accumulation de biofilm hébergeant de nombreuses bactéries non spécifiques est à l'origine de gingivites, puis de parodontites. L'hygiène, rappelons-le, est un élément essentiel pour limiter ce phénomène.

Les différents tissus des muqueuses buccales sont aussi colonisés par les bactéries de la cavité buccale. Toutefois, à la différence des surfaces dentaires calcifiées, ceux-ci sont en renouvellement permanent: de une à trois semaines pour les cellules épithéliales selon qu'elles sont kératinisées ou non. Ce processus chasse régulièrement les biofilms. Cependant, par manque de flux liquidien, c'est moins le cas au niveau du sillon gingivodentaire. En conséquence et en l'absence de manœuvre volontaire comme le brossage des dents, les bactéries s'accumulent, trouvent une surface dure pour s'installer et une surface molle pour s'alimenter. L'environnement s'appauvrit très vite en



Le développement d'une carie résulte d'une acidification de la plaque dentaire (du jaune vers le rose), consécutive à une évolution de la communauté bactérienne qui y vit.



Le microbiote buccal d'un individu sain (à gauche) se distingue de celui d'un patient atteint d'une parodontite chronique (à droite) par l'abondance relative (la taille des cercles) de plusieurs genres bactériens (seuls les plus abondants sont représentés). Certains, comme *Tannerella* et *Treponema*, sont même caractéristiques de la maladie. Les traits indiquent les corrélations significatives entre les abondances bactériennes (positives en vert et négatives en rouge).

oxygène, et le biofilm s'enrichit en bactéries à Gram négatif et anaérobies qui s'organisent, là encore, selon une architecture bien précise. Les compétitions, coopérations et antagonismes bactériens, finement régulés par différents gènes contrôlant les facteurs de virulence, ainsi que le «quorum sensing» (la perception, par les bactéries, de leur densité de population), entraînent la formation d'un biofilm à l'origine de la poche parodontale marquant le début de la maladie parodontale. À ce stade, l'hôte réagit et met en place une réponse immunitaire. Néanmoins, si la dysbiose s'installe, elle reste insuffisante: la maladie parodontale s'installe et devient chronique.

Plusieurs espèces pathogènes parodontales sont connues depuis longtemps. Citons *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus* ou encore *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*. D'autres ont été identifiées plus récemment: 17 nouvelles espèces seraient aujourd'hui associées aux parodontites, dont celles du phylum TM7 découvertes il y a peu. Aussi nommées «saccharibactéries», ces minuscules bactéries sphériques vivent à la surface d'autres espèces plus grandes (on parle d'«épi-biontes»), comme *Actinomyces odontolyticus*. Ces microorganismes ont été mis au jour à la fin des années 2000 par des analyses génomiques.

Cependant, qu'un microorganisme soit plus susceptible d'être présent du fait d'un environnement qui lui est favorable lors d'une parodontite ne fait pas obligatoirement de lui un «paropathogène». Ce débat autour de la causalité est en plein essor, mais n'a pas encore été tranché.

Les facteurs environnementaux et les facteurs de susceptibilité de l'hôte, de nature génétique, jouent un rôle important dans ces maladies, surtout dans leur évolution, sans que l'on sache encore dans quelle mesure chacun intervient. Une hypothèse suggère que dans la parodontite, certaines bactéries seraient des «agents pathogènes clé de voûte» avec des capacités d'évitement et de dérégulation de la réponse immunitaire de l'hôte facilitant la dysbiose. Le pathogène de ce type le mieux caractérisé à ce jour est *Porphyromonas gingivalis*. Même en très faible nombre, il peut

perturber la réponse immunitaire et favoriser la virulence de la communauté tout entière. Cependant, *P. gingivalis* n'est pas systématiquement retrouvé dans les prélèvements réalisés chez des patients atteints de parodontites.

Nous avons comparé les microbiotes de sujets sains à celui de patients atteints de parodontite (voir la figure ci-dessus). Certains genres sont communs, comme *Fusobacterium* et *Streptococcus*, d'autres sont spécifiques aux parodontites, par exemple *Tannerella*. À partir des abondances relatives de certains genres, nous avons défini un paramètre utile pour distinguer les deux populations. On peut alors espérer détecter les parodontites naissantes par la seule analyse du microbiote.

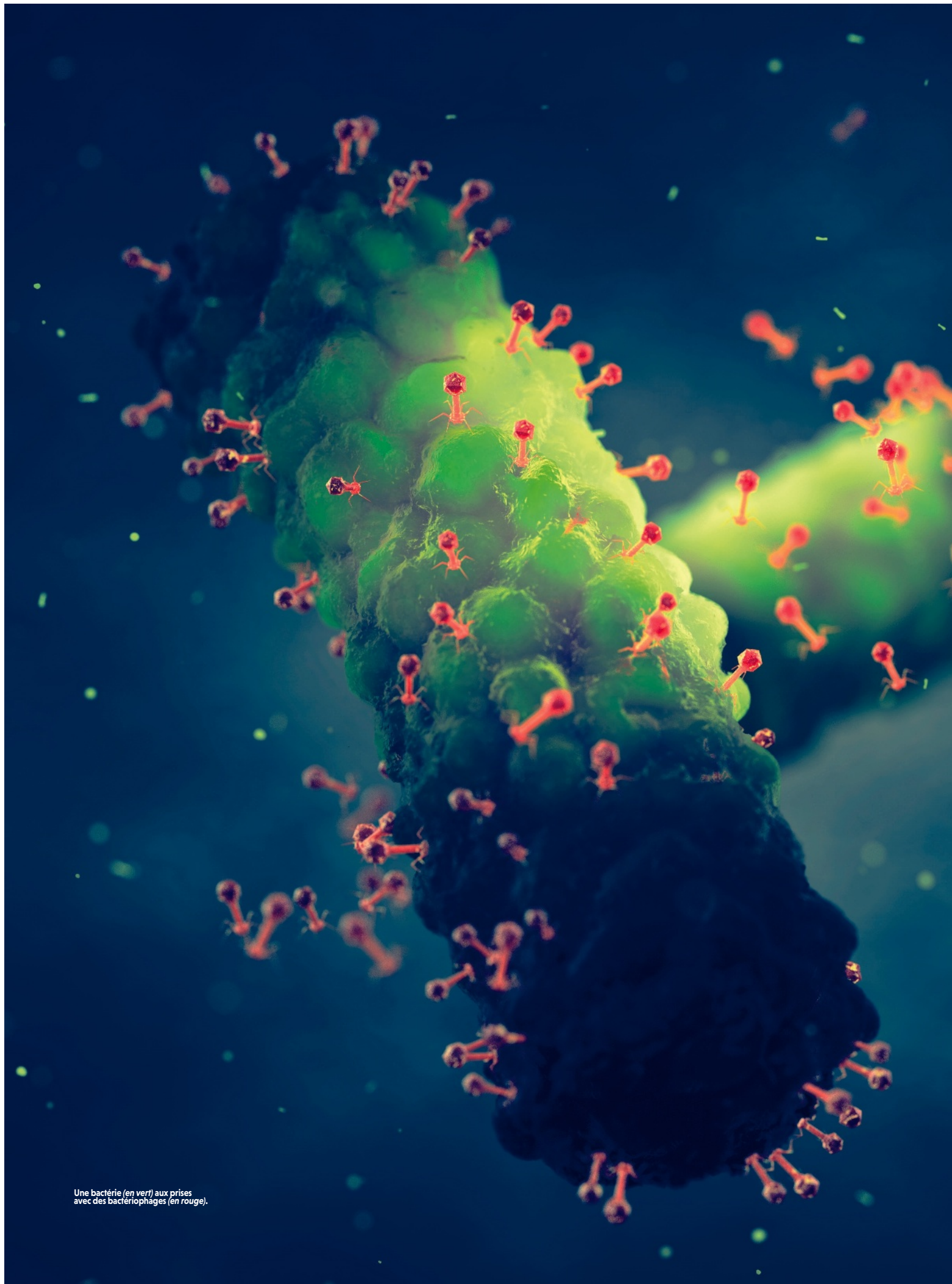
AU-DELÀ DE LA BOUCHE

Si les bactéries buccales sont la principale cause de maladies infectieuses locales (carie et maladie parodontale), elles sont également citées dans d'autres contextes pathologiques, dont plusieurs maladies systémiques, comme le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux... Explorées depuis plusieurs années, les associations entre les bactéries de la cavité buccale et les autres maladies font encore débat. *A priori*, le concept de cavité buccale dysbiotique en tant que source d'infection à distance semble néanmoins aujourd'hui admis. Les maladies parodontales, avec leur charge bactérienne importante associée à une défaillance du système immunitaire, sont des facteurs de comorbidité de différentes pathologies notamment cardiovasculaires, pulmonaires, rénales, hépatiques ou intestinales. La masse bactérienne parodontale, ses métabolites et ses facteurs de virulence, entraînent une inflammation; la chronicité de l'inflammation aboutit à une réponse immunitaire laquelle exacerbe le dysfonctionnement d'organe et en retour la maladie parodontale. Inflammation, réponse immunitaire et dysbiose fonctionnent alors dans un cercle vicieux.

C'est donc tout le fonctionnement de notre organisme qui dépend de l'harmonie du microbiote buccal. D'où l'importance d'une bonne hygiène buccodentaire! ■

BIBLIOGRAPHIE

- M. MASON ET AL., Characterizing oral microbial communities across dentition states and colonization niches, *Microbiome*, vol. 6(1), p. 67, 2018.
- J. WILLIS ET AL., Citizen science charts two major «stomatotypes» in the oral microbiome of adolescents and reveals links with habits and drinking water composition, *Microbiome*, vol. 6(1), p. 218, 2018.
- J. ESPINOZA ET AL., Supragingival plaque microbiome ecology and functional potential in the context of health and disease, *mBio.*, vol. 9 (6), 2018.
- V. MEURIC ET AL., Signature of microbial dysbiosis in periodontitis, *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 83(14), 2017.
- J. MARK WELCH ET AL., Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale, *PNAS*, vol. 113(6), pp. E791-800, 2016.
- P. PÉREZ-CHAPARRO ET AL., Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review, *J. Dent. Res.*, vol. 93(9), pp. 846-58, 2014.



Une bactérie (en vert) aux prises
avec des bactériophages (en rouge).