

Les paysans bulgares, selon Élie Metchnikoff, prix Nobel en 1908 pour ses travaux sur l'immunité, doivent leur longévité à leur consommation régulière de yaourts. C'est l'un des premiers liens établis entre microbiote et santé.



**LE MICROBIOTE
REPRÉSENTE
PLUS DE 25 FOIS
LE NOMBRE DE
GÈNES CONTENUS
DANS LE GÉNOME
HUMAIN**

> microorganismes, unicellulaires surtout, qui vivent en lui. Initialement, les fonctions reconnues du microbiote ne concernaient que la sphère intestinale et sa contribution aux fermentations des fibres et à la production de certaines vitamines. Fondées sur la culture – principalement en anaérobiose –, les études se restreignaient à considérer seulement quelques dizaines d'espèces faciles à cultiver. Tout a changé avec le développement des techniques de la biologie moléculaire et du séquençage rapide, progrès qui ont révélé la complexité du « microbiote », et son énorme potentiel génétique.

UN CHARME DISCRET, MAIS CERTAIN

Sur ce chemin, les modèles expérimentaux chez l'animal ont joué un grand rôle, tout particulièrement l'utilisation de rongeurs élevés sans germe (axéniques), qui permettent des manipulations de la flore, dont le transfert de microbiotes d'humains sains ou malades. Ils ont démontré le lien fort entre une altération du microbiote (une dysbiose) et de nombreuses pathologies: inflammations de l'intestin, cancer colorectal, maladies du foie, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, allergies, obésité, diabète, maladies cardiovasculaires...

L'analyse de la composition et des fonctions du microbiote dans des cohortes

humaines d'individus sains ou malades par des méthodes de séquençage exhaustives couplées aux approches bio-informatiques a confirmé l'importance de cette symbiose en santé humaine. Quelques ouvrages grand public vantant en particulier le « charme discret » de nos intestins ont permis de faire connaître le grand intérêt du microbiote pour la santé.

En 2010, dans la revue *Nature*, les premiers résultats du projet européen MétaHIT, coordonné par l'Inra, commencent à révéler toute la complexité du microbiote intestinal. Les chercheurs ont séquencé le métagénome (l'ADN de tout l'échantillon) des microbiotes intestinaux de 124 citoyens européens et décrit la formidable diversité de l'écosystème bactérien intestinal. Ainsi, chaque individu héberge plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes. Le microbiome (le génome du microbiote) représente environ 600 000 gènes (à comparer aux 23 000 gènes du génome humain), dont les fonctions sont encore en bonne part à élucider.

Venant de l'environnement stérile qu'est l'utérus pendant la grossesse, le nouveau-né rencontre le monde microbien au moment même de sa naissance. Durant les premières années de vie, sa colonisation par les microorganismes sera influencée par le mode de sa naissance, l'hygiène de son environnement, son alimentation, les prises d'antibiotiques, la date et le moment de son sevrage, ainsi que par son alimentation. Cette colonisation se fait parallèlement au développement et à la maturation de l'immunité du bébé. À l'âge adulte, le microbiote est considéré comme

une communauté stable influencée par l'alimentation et la physiologie de son hôte.

La dysbiose peut être définie comme le déséquilibre du microbiote engendré par la perte d'espèces fondatrices, une réduction de la richesse ou de la diversité, une prédominance de certaines espèces pathogènes, ou une modification des capacités métaboliques de l'écosystème microbiotique. Cela se traduit par la destruction de l'écosystème bactérien et du dialogue entre le microbiote et les cellules de son hôte. Résultat : certaines des fonctions protectrices essentielles qu'exerce le microbiote normal sont perdues.

LES TRAVAUX PIONNIERS

Si les premiers travaux publiés ne montraient qu'une corrélation entre les modifications du microbiote et les pathologies, la transplantation de microbiote d'un individu malade à une souris axénique a montré le rôle contributeur du microbiote à certaines maladies.

Si nous prenons l'exemple de la contribution du microbiote à l'obésité et aux maladies métaboliques, les premières évidences sont venues de l'observation de souris axéniques élevées en isolateurs. Les chercheurs ont en effet constaté que de tels animaux mangent plus que leurs congénères conventionnels (avec microbiote), bougent moins, mais aussi développent moins de tissus adipeux. Ils sont aussi résistants à un régime obésogène (régime hyperlipidique riche en sucres). La colonisation par un microbiote s'accompagne d'une augmentation de la masse grasse et de l'insulinémie ainsi que d'une sensibilité au régime gras. Par ailleurs, l'analyse du microbiote de souris génétiquement obèses montre une composition très différente de celui des souris minces.

Les choses sont devenues palpitantes en 2006 quand l'équipe de Jeffrey Gordon de l'université Georges Washington, à Saint Louis, dans le Missouri, a montré que la transplantation du microbiote de souris obèses à des souris sans germe entraînait une augmentation importante de la graisse corporelle totale, soulignant le rôle contributif du microbiote à l'obésité. La même année, les mêmes chercheurs ont conduit une étude pionnière sur une dizaine d'humains obèses. Ils ont observé une dysbiose chez les individus obèses pouvant être corrigée en partie par un régime alimentaire drastique.

Suite à cette percée, les chercheurs du consortium MetaHIT ont profité de l'existence d'une cohorte danoise pour étudier la composition du microbiote intestinal chez des humains obèses. En utilisant l'outil nouveau de la métagénomique quantitative, basé sur le séquençage massif de tous les gènes des microorganismes dominants du tube digestif de 292 Danois (obèses ou non), Emmanuelle Le Chatelier et ses collaborateurs de l'Inra ont observé qu'il existait deux groupes d'individus obèses en fonction de la richesse de leur microbiote.

Cette richesse se définit par le nombre de gènes bactériens distincts présents. Les personnes ayant le microbiote le plus pauvre (autour de 300 000 gènes) sont celles qui présentent l'adiposité la plus élevée, la sensibilité à l'insuline la plus réduite, la dyslipidémie la plus forte ainsi que les paramètres inflammatoires les plus péjoratifs, c'est-à-dire associés aux risques les plus élevés de développer un syndrome métabolique ou un diabète. Ce sont également les personnes qui ont pris le plus de poids au cours des dix ans de suivi de la cohorte. En revanche, les personnes ayant un microbiote riche (en moyenne 600 000 gènes) semblaient en meilleure santé.

Des observations similaires ont été faites dans une cohorte d'une cinquantaine de Français en surpoids ou obèses. Ces patients ont été recrutés pour suivre un régime hypocalorique riche en protéines et apportant une grande diversité de fibres alimentaires. Mené par l'équipe de Karine Clément à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, et par les chercheurs de l'Inra et du Genoscope, le suivi au cours du temps a montré que les individus ayant un microbiote riche étaient ceux qui perdaient le plus de poids au cours des six semaines de régime et ceux pour lesquels les paramètres biologiques étaient les plus améliorés. En revanche, bien que leur nombre de gènes ait été augmenté de 25%, les personnes à microbiote pauvre perdaient peu de poids et leurs paramètres métaboliques étaient peu modifiés. Récemment, le lien fonctionnel entre les capacités du microbiote à produire des acides aminés à chaînes ramifiées et l'insulinorésistance a été démontré.

VIVE LE YAOURT!

Notre propos s'est focalisé autour de l'obésité et des maladies métaboliques, mais des stratégies similaires ont été conduites dans d'autres contextes cliniques tels que les maladies inflammatoires intestinales, les maladies du foie, dont la « maladie du sucre » (stéatose hépatique non alcoolique), la maladie de Parkinson... montrant un rôle contributeur du microbiote et illustrant l'importance d'une symbiose préservée. Ces travaux soulignent la nécessité de mieux comprendre les fonctions du microbiote notamment dans ses interactions avec l'hôte.

Il est aussi nécessaire de développer des stratégies préventives et thérapeutiques afin de préserver cet organe à part entière ou d'en restaurer les fonctionnalités. L'alimentation est un des leviers d'action, mais d'autres stratégies comme la transplantation de microbiote fécal sont également à l'étude. À cet égard, cette approche intéressante a permis d'obtenir des résultats spectaculaires chez les patients ayant des infections récurrentes à *Clostridioides difficile*. En cent ans, le chemin parcouru pour comprendre l'holobionte humain a été considérable. Un chemin qu'Élie Metchnikoff avait déjà commencé à emprunter en mangeant des yaourts bulgares! ■

BIBLIOGRAPHIE

P. MARTEAU ET J. DORÉ, *Le Microbiote intestinal – Un organe à part entière*, John Libbey Eurotext, 2017.

R. LEY ET AL., Human gut microbes associated with obesity, *Nature*, vol. 444, pp. 1022-1023, 2006.

M. BAJZER ET R. SEELEY, Obesity and gut flora, *Nature*, vol. 444, pp. 1009-1010, 2006.