

petit (0,5 à 0,6 micromètre de diamètre). Nous l'avons nommé *Mollivirus sibericum* en référence aux formes « molles » que ses particules semblent adopter lors de l'infection des amibes. Ce nouveau virus géant, bien que très différent, a une parenté lointaine avec les Pandoraviridae : 83 de ses protéines (sur les 523 que code son génome) ont des équivalents parmi celles de cette famille.

Existe-t-il d'autres virus géants ? Oui, certainement. Les quelques représentants connus de ces quatre (ou six) familles ne sont sans doute que la partie visible d'une diversité encore inexplorée de virus géants. En explorant tous leurs hôtes potentiels, tels les protistes (eucaryotes unicellulaires) du monde marin, les chercheurs en trouveront à coup sûr de nouveaux, de taille intermédiaire ou encore plus grands.

Sans doute existe-t-il un continuum entre les virus classiques, petits et dépourvus de capacité propre de transcription de leurs gènes, et les virus géants, plus complexes et plus autonomes vis-à-vis des cellules hôtes, sans l'être toutefois totalement. Tous se caractérisent par la même stratégie de survie : le parasitisme obligatoire de cellules bactériennes ou eucaryotes. Mais attention, stratégie identique ne signifie pas même origine et même évolution : la grande diversité des virus suggère plutôt des origines et des évolutions multiples.

Justement, d'où viennent-ils, ces virus géants ? La seule façon de le savoir est de remonter le temps en reconstruisant des arbres phylogénétiques : on établit des parentés entre les entités biologiques d'après les séquences génétiques qui leur sont communes. Il en ressort que l'ancêtre des Mimiviridae était contemporain des premières cellules à noyau, ancêtres des eucaryotes. Du côté des Pithoviridae, Pandoraviridae et Molliviridae, on trouve autant de branches ancestrales différentes dont l'origine pourrait même se situer en amont de l'apparition des Mimiviridae. Les virus géants d'amibes auraient donc des ancêtres plus anciens que celui des premières cellules à noyau.

Quelle était la nature de cet ancêtre ? Malgré quelques gènes communs, les deux tiers des gènes des virus géants n'ont pas la moindre similarité avec ceux des bactéries, des archées et des eucaryotes actuels, ni avec ceux des virus classiques – on parle de gènes « orphelins ». D'où proviennent-ils alors ? Si c'est d'un organisme simple qui aurait évolué par transferts de gènes issus

d'autres organismes (hypothèse « inflationniste » de l'accrétion de gènes), on ne devrait pas trouver autant de séquences orphelines. D'autant que le mode de vie parasitique réduit inéluctablement le nombre de gènes – ce qui fonde, en biologie, la règle « parasite tu es, parasite tu restes ».

Plus probable est l'hypothèse « réductionniste » d'un organisme ancestral comptant déjà un très grand nombre de gènes et dont les descendants auraient évolué par réduction génétique sous la pression du parasitisme, mais en conservant un bon nombre de gènes fonctionnels – d'où le fait que l'on en identifie encore aujourd'hui plusieurs milliers. Ce qui repose la question... de la nature de ces ancêtres.

Des perdants qui ont survécu ?

Pour notre part, nous pensons que les virus géants sont les descendants de lignées précellulaires qui évoluaient il y a plus de 3,7 milliards d'années. En effet, la vie a pu se développer sous la forme initialement anarchique de protocellules ayant des organisations et des « stratégies » (de compétition ou de collaboration) différentes. Ces lignées cellulaires coexistaient donc tantôt en se combattant, tantôt en s'entraînant. En combinant les bénéfices de certaines alliances, une lignée nouvelle a pu émerger dans une position dominante et se multiplier pour aboutir à une lignée « conquérante », l'ancêtre commun de toutes les cellules actuelles, LUCA (*Last Universal Cellular Ancestor*). À l'inverse, dans la compétition entre organismes pour les ressources nutritives, certaines lignées « perdantes » ont totalement disparu tandis que d'autres ont pu partiellement survivre en s'abritant au sein du vainqueur, LUCA, en le parasitant.

Selon ce scénario, les virus géants actuels seraient donc des « fossiles vivants » de lignées précellulaires (et pré-LUCA) avortées il y a 3,7 milliards d'années, mais dont l'adaptation parasitique aurait permis la pérennité. Les quelques enzymes impliquées dans la synthèse de protéines que l'on trouve chez certains mégavirus en seraient les descendantes moléculaires. Si ce récit est exact, peut-être trouverons-nous la trace de voies métaboliques originales, et absentes du monde cellulaire actuel, dans les génomes et les protéines des virus géants... ■

■ LES AUTEURS

Chantal ABERGEL est directrice de recherche CNRS et directrice adjointe du laboratoire Information génomique et structurale (IGS), à l'institut de microbiologie de la Méditerranée (CNRS et Aix-Marseille université).

Jean-Michel CLAVERIE est professeur à l'université Aix-Marseille et praticien hospitalier (APHM). Il dirige le laboratoire IGS.

Les auteurs remercient Jean-Jacques Perrier pour son aide à la rédaction de cet article.

■ BIBLIOGRAPHIE

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Les virus géants : État des connaissances, énigmes, controverse et perspectives*, Médecine/Sciences, sous presse, 2016.

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Giant viruses : The difficult breaking of multiple epistemological barriers*, *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.*, vol. 59, pp. 89-99, 2016.

C. Abergel et al., *The rapidly expanding universe of giant viruses : Mimivirus, Pandoravirus, Pithovirus and Mollivirus*, *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 39, pp. 779-796, 2015.

J. Van Etten, *Les virus géants*, *Pour la Science*, n° 415, mai 2012.

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Les virus géants, vestiges d'organismes cellulaires ?*, *Pour la Science*, n° 415, mai 2012.

■ SUR LE WEB

Le site des virus géants, rassemblant les découvertes jusqu'en 2005 : <http://www.giantvirus.org/>

Microbiote intestinal les bienfaits de la diversité

Joël Doré, Karine Clément, Stanislav Ehrlich et Hervé Blottière

La nature et la diversité des microorganismes vivant dans l'intestin sont autant de facteurs influant sur la santé de l'hôte. La modulation de ce microbiote ouvre des pistes de traitement dans certains cas de diabète et d'obésité.

L'homme est une symbiose intime qui associe quelque 50 000 milliards de cellules et au moins autant de bactéries. Ces microorganismes constituent une partie du microbiote (qui contient aussi des champignons, des virus, etc.), dont la plus grande communauté est hébergée dans l'intestin. Ils ont un rôle essentiel pour le maintien de la santé et du bien-être de l'hôte. En effet, le microbiote intestinal contribue, par exemple, à la fermentation des substrats disponibles dans le côlon, à la protection de l'organisme contre des microorganismes pathogènes, ou à la synthèse de vitamines.

Depuis une dizaine d'années, les chercheurs ont montré, en particulier grâce à des expériences chez l'animal, que les perturbations du microbiote, ou dysbioses, entraînent un déséquilibre de la symbiose hôte-microbiote avec l'émergence de maladies chroniques, telles que le diabète ou l'obésité. Or ces pathologies deviennent d'importants enjeux de santé dans nos sociétés où leur incidence n'a cessé de croître depuis plus de 50 ans. En France, en 2012, l'enquête ObÉpi a révélé que la population obèse a doublé depuis 1997 touchant 15% de la population.

L'ESSENTIEL

- Chaque individu a un microbiote unique.
- La composition en bactéries et la diversité génique du microbiote sont des indicateurs de santé.
- Les microbiotes appauvris sont souvent associés à des maladies, telle l'obésité.
- Le microbiote est modifiable en adaptant son alimentation, par exemple en augmentant la part de fibres végétales.
- La transplantation fécale est une technique radicale et efficace pour rétablir un microbiote sain.

© anatoma/shutterstock.com

Divers travaux dans les années 2000 ont montré que les souris obèses ont un microbiote différent de celui des souris minces. Une étude pionnière du lien entre microbiote intestinal et obésité chez l'homme a été réalisée en 2006 par l'équipe de Jeffrey Gordon, de l'université Washington de Saint-Louis, aux États-Unis.

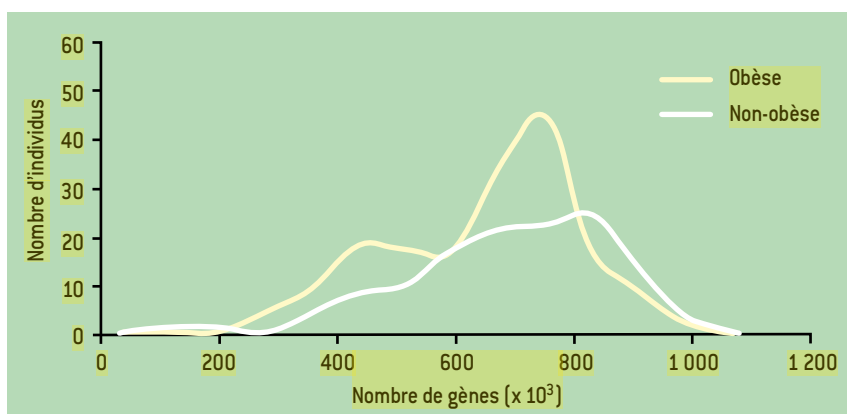
Comme le microbiote se met en place dès la naissance et continue d'évoluer en fonction de l'alimentation de l'hôte, l'idée a alors émergé que le régime alimentaire pouvait moduler le microbiote intestinal et agir tel un levier de prévention contre les dysbioses.

Le second génome de l'homme

Pour agir efficacement sur le microbiote, il fallait d'abord comprendre son fonctionnement et recenser les microorganismes qui y vivent. Jusque dans les années 1980, les techniques de culture utilisées ne permettaient pas d'effectuer un recensement exhaustif. Le développement d'outils donnant l'accès direct aux gènes et aux génomes



DE LA BOUCHE AU CÔLON,
nous hébergeons une multitude
de bactéries. Ces microorganismes
jouent un rôle crucial
pour notre santé.



© Dapné E. Le Châtelier, Nature, 2013

LA DIVERSITÉ GÉNÉTIQUE DU MICROBIOTE INTESTINAL est un indicateur potentiel pour l'obésité. Les personnes non obèses ont tendance à avoir un microbiote riche tandis qu'une certaine part des personnes obèses ont un microbiote appauvri. Près de 75 % des personnes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 42 ont un microbiote appauvri.

de nos microbes a permis d'aboutir à une vision quasi complète de ces communautés microbiennes que l'on porte sur la peau, au niveau de toutes les muqueuses et dans notre tube digestif.

Après le séquençage du génome humain (et ses 20 000 à 25 000 gènes), il est ainsi devenu possible de séquencer notre second génome – celui de nos compagnons microbiens – que l'on a nommé métagénome en référence à la diversité de génomes qu'il représente. La France a coordonné le projet européen MetaHIT, qui a contribué de façon majeure à ces découvertes. Le répertoire du métagénome, publié en 2014, est composé de 10 millions de gènes et fait suite à l'analyse du microbiote de 1 267 individus d'Europe, d'Amérique et de Chine.

Chaque individu n'héberge qu'une partie de ces gènes avec en moyenne 500 000 gènes par métagénome. Pour caractériser le microbiote de « l'homme moyen en bonne santé », les chercheurs ont développé des outils nouveaux qui leur permettent d'identifier les espèces bactériennes, y compris celles encore jamais isolées en laboratoire. Ces travaux ont montré qu'un petit nombre d'espèces était commun à tous les individus.

Les données des projets tel MetaHIT ont distingué trois grands groupes dans la population humaine, selon l'écosystème microbien de l'intestin. Les trois structures du microbiote intestinal correspondantes – ou entérotypes – ont pris le nom du genre bactérien qui y prédomine *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*. Ni l'âge, ni l'origine géographique, ni l'état de santé de l'hôte n'expliquent cette distribution.

Immédiatement, la question s'est posée : ces entérotypes étaient-ils liés à des dysbioses et pouvaient-ils servir d'indicateurs de risque ou d'efficacité d'un traitement ?

La réponse n'était pas si simple car on s'est aperçu qu'un autre facteur était crucial pour la santé : la diversité du microbiote. En effet, le profil métagénomique est plus ou moins diversifié selon les individus et le nombre de gènes observés pour un microbiote humain peut varier de 200 000 à plus de 800 000 gènes. Après avoir caractérisé le microbiote de quelques centaines d'individus, il apparaît que la population se sépare en deux groupes, l'un avec un microbiote riche (plus de 450 000 gènes) et l'autre avec un microbiote appauvri. L'étude du microbiote de patients en surpoids ou obèses, et de certains diabétiques, indique que les individus à microbiote appauvri présentent le plus de risques d'avoir des paramètres métaboliques altérés. Ces personnes ont des taux de cholestérol et de triglycérides sanguins élevés. Elles présentent aussi un statut inflammatoire et une insulino-résistance plus marquée ; autant de signes de progression vers le diabète et les pathologies associées.

Le microbiote appauvri, facteur d'obésité

Chez les sujets sans surpoids, seuls 15 % des individus ont un microbiote appauvri, contre 25 à 30 % chez les personnes en surpoids ou présentant une obésité légère. Dans l'obésité très avancée (un indice de masse corporelle de 42 ou plus), jusqu'à 75 % des patients qui ont un microbiote appauvri (voir la figure ci-dessus).

Par ailleurs, nous avons observé d'autres corrélations, les personnes souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin ou les maladies hépatiques avaient souvent un microbiote appauvri.

Enfin, le microbiote appauvri est aussi relié à la structure écologique du microbiote, l'entérotipe *Bacteroides* étant prévalent chez les individus à microbiote appauvri tandis que les entérotypes *Prevotella* et *Ruminococcus* sont plus fréquents chez les individus à microbiote enrichi. Les paramètres de composition et de richesse en gènes du microbiote intestinal apparaissent donc bien comme des indicateurs de santé métabolique.

Ces observations ont conduit donc à se demander comment le microbiote se

LES AUTEURS

Joël DORÉ, Stanislav EHRLICH et Hervé BLOTTIÈRE sont directeurs de recherche au centre Inra de Jouy-en-Josas.

Karine CLÉMENT est professeure à l'université Pierre-et-Marie-Curie et directrice de l'équipe mixte Inserm/UPMC au centre de recherche des Cordeliers, à Paris.