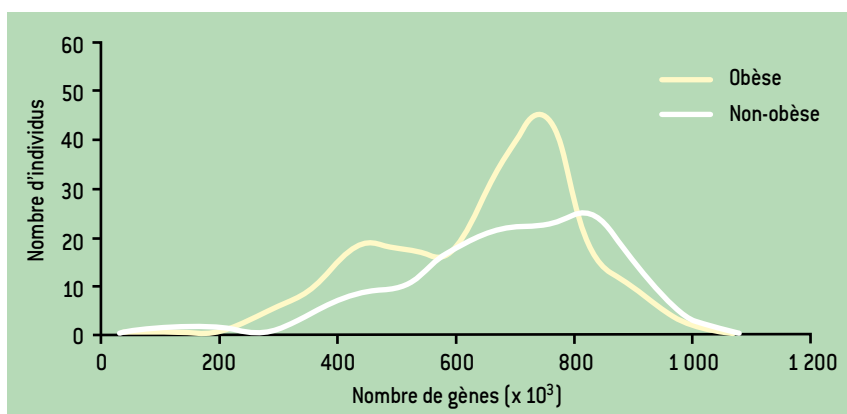




© Dapné E. Le Chatelier, Nature, 2013

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.