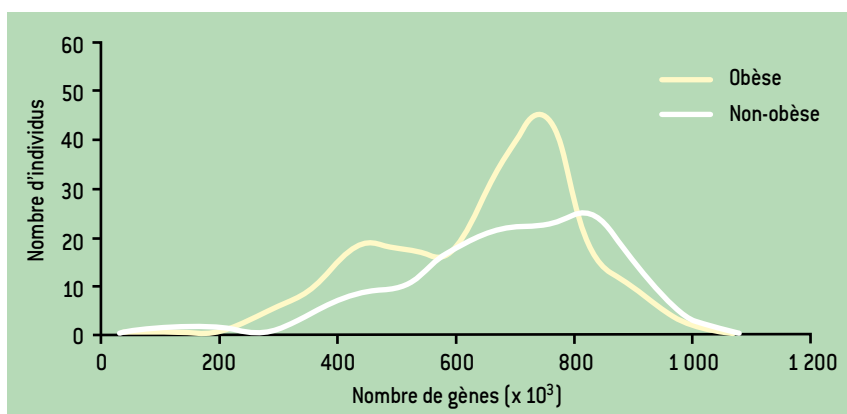




© Dapné E. Le Chatelier, Nature, 2013

**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.

structure et s'il était possible de le moduler. Stérile *in utero*, le nouveau-né rencontre le monde microbien durant le processus de la naissance. En quelques jours, son microbiote se développe pour atteindre une population comparable en volume à ce que l'on trouve chez un adulte mais il faut trois ans pour que la diversité et la complexité du microbiote se stabilisent. L'importance des premiers moments de la vie dans la prédisposition au développement normal du microbiote est de mieux en mieux étayée aujourd'hui. Plusieurs travaux suggèrent que de nombreux éléments durant la période périnatale (mode de naissance, traitements antibiotiques, etc.) auraient un impact durable sur la construction de la symbiose hôte-microbiote.

Un bébé qui naît par voie basse est en contact avec le microbiote du vagin mais aussi de l'intestin de la mère, ce qui n'est pas le cas du bébé né par césarienne. Des données épidémiologiques indiquent par exemple que la naissance par césarienne est associée à un risque légèrement accru d'infections précoces et d'allergies ou, plus tard, de troubles métaboliques. De ce point de vue, le recours à la césarienne dans certaines zones du globe (de l'ordre de 90% des naissances dans certaines villes au Brésil et en Chine) bien au-delà de proportions que justifient des motifs cliniques pose une réelle question de santé publique.

En 2016, Maria Gloria Dominguez-Bello, de l'université de New York, et son équipe ont montré qu'une transplantation du microbiote maternel chez quatre bébés nés par césarienne avait un potentiel d'impact positif sur l'écologie intestinale et donc sur la construction de la symbiose hôte-microbiote. Cependant, les effets à long terme restent à étudier.

Les habitudes alimentaires au long cours influenceraient aussi les caractéristiques du microbiote et moduleraient ainsi la symbiose avec l'hôte. Cet effet apparaît lorsque l'on compare les microbiotes de populations urbaines de pays de l'hémisphère Nord et de populations rurales de pays de l'hémisphère Sud : les individus d'Afrique et d'Amérique latine ont un microbiote enrichi par rapport à ceux d'Amérique du Nord ou d'Europe.

## La diversité génique du microbiote intestinal est un indicateur de santé métabolique

Le régime alimentaire que les Anglo-Saxons nomment *western diet*, typiquement enrichi en graisses animales et sucres simples qu'apporte l'alimentation du *fast-food*, est associé à un microbiote appauvri et dominé par l'entérotipe *Bacteroides*.

Le microbiote de populations vivant à l'écart du monde moderne, telles les tribus Hadza, en Tanzanie, ou les indiens Yanomami, en Amazonie, a aussi été étudié. Ces travaux ont permis d'observer des espèces bactériennes en partie nouvelles. Mais ces comparaisons mettent surtout en évidence une caractéristique du microbiote des populations ayant un mode de vie pas ou peu influencé par le monde moderne. Les bactéries dominantes de leurs microbiotes sont associées à la dégradation des fibres alimentaires, ce qui entraîne une augmentation de la concentration des produits de la fermentation bactérienne connus pour être bénéfiques à la symbiose microbiote-hôte (tel le butyrate). En outre, ces microbiotes présentent une grande richesse d'espèces et souvent une dominance des *Prevotella* au détriment des *Bacteroides*.

Un simple décompte des sources de fibres dans un relevé alimentaire de trois jours permet de prédire la richesse en gènes et en espèces du microbiote intestinal. Par exemple, en France où la part de la population obèse continue de croître, l'apport moyen en fibres est d'environ 10 grammes par jour alors que les recommandations sont de l'ordre de 25 grammes par jour.

L'alimentation, en particulier la partie indigestible d'origine végétale de notre régime (cellulose, pectines, etc., qui sont une source d'énergie pour les bactéries du côlon), est donc un facteur clé de la constitution et de la modulation du microbiote. Ainsi, dès lors que l'on a relié le microbiote et un risque particulier de voir apparaître ou s'aggraver une pathologie chronique, il devrait être possible de proposer à un patient des mesures préventives avec un changement de régime alimentaire.

Cependant, cette solution n'est pas toujours efficace. En 2013, lors d'un essai clinique que nous avons mené avec l'Inra, l'Inserm-AP-HP et le CEA-Genoscope, cinquante patients ont suivi un régime spécial pendant six semaines visant à induire une perte de poids. Nous avons observé que