

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

RÉINITIALISER LE MICROBIOTE AVEC LA TRANSPLANTATION FÉCALE

La transplantation fécale consiste à utiliser des extraits de matière fécale d'un donneur sain pour réinitialiser le microbiote du patient. La technique est utilisée depuis plus de cinquante ans pour soigner l'infection récidivante liée à la bactérie *Clostridium difficile* (voir ci-contre). Un essai clinique récent a établi que cette approche éradiquait le pathogène chez plus de 90 % des patients contre 40 % chez des patients traités avec un antibiotique de dernier recours. D'autres essais concernent des maladies chroniques. L'un d'eux a montré que la transplantation protégerait du diabète pendant six semaines des sujets insulino-résistants. Cependant, les observations restent empiriques et la durabilité des effets sur le microbiote et sur la physiologie de l'hôte reste à évaluer. Par exemple, les effets pourraient être liés à l'état de dysbiose du patient. Par ailleurs, en France, des essais cliniques pionniers ont commencé dans le contexte de la maladie de Crohn et de la transplantation autologue, c'est-à-dire d'un patient vers lui-même, en cas de chimiothérapie programmée et connue pour induire une dysbiose intestinale sévère.

INFECTION

1
L'intestin est peuplé de milliards de bactéries qui contribuent à la digestion.

2
La prise d'antibiotiques perturbe cet écosystème car ceux-ci tuent les mauvaises et bonnes bactéries.

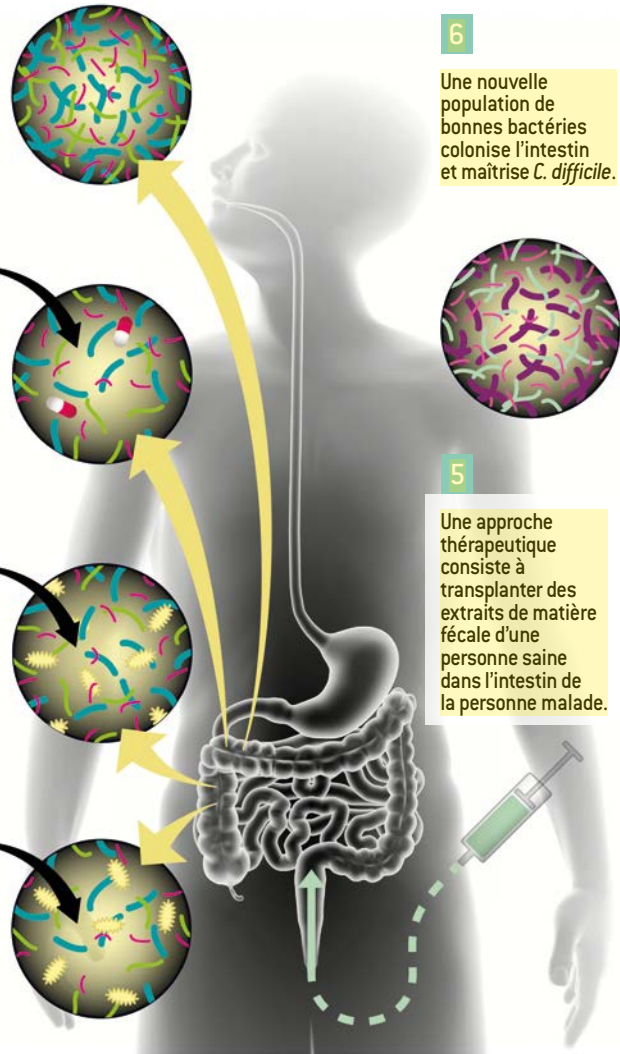
3
La diversité intestinale est alors amoindrie. Une bactérie telle *Clostridium difficile* peut se développer et coloniser le côlon.

4
Certaines souches de *C. difficile* peuvent résister aux traitements. Les diarrhées sont alors récurrentes.

TRAITEMENT

6
Une nouvelle population de bonnes bactéries colonise l'intestin et maîtrise *C. difficile*.

5
Une approche thérapeutique consiste à transplanter des extraits de matière fécale d'une personne saine dans l'intestin de la personne malade.



© Cassandra Von d'après LMD ; Graphie Compressor / shutterstock.com

les patients ayant un microbiote appauvri répondaient moins bien à la contrainte nutritionnelle. Ils perdaient moins de poids et amélioraient moins leur insulino-résistance, leur tonus inflammatoire et leurs taux de cholestérol et de triglycérides. Cette étude a montré que le microbiote appauvri est un indicateur prédictif d'une efficacité moindre de l'approche nutritionnelle.

Moindre efficacité ne signifie pas pour autant absence de résultats. Le régime suivi a eu un effet bénéfique sur la diversité génique du microbiote des patients: le régime peu gras, un peu surprotéiné et surtout apportant une variété de fibres alimentaires a permis une augmentation de plus de 25 % de la richesse en gènes pour les microbiotes initialement appauvris.

Des travaux récents ont, de plus, indiqué que la richesse en gènes favorise une plus grande robustesse écologique du microbiote intestinal en réponse à des modifications nutritionnelles; il résiste ainsi mieux à des stress. Cela suggère qu'il serait possible d'aider le traitement de certaines pathologies en changeant l'alimentation du patient sans altérer négativement son microbiote. Ces observations doivent être confirmées mais elles ouvrent une piste très intéressante de modulation bénéfique de la symbiose microbiote-hôte.

Ainsi, le profil initial du microbiote des individus permettra de déterminer *a priori* si une intervention nutritionnelle sera efficace ou non. Une étude menée à l'institut Weizmann, en Israël, a montré

l'intérêt de cette approche dans l'accompagnement du diabète. Ce profil pourrait avoir un second effet sur un traitement, en influant sur la durabilité de la modulation. En effet, si les modifications du microbiote peuvent être obtenues assez rapidement, en quelques jours, elles sont réversibles. L'arrêt du traitement s'accompagne à plus ou moins long terme du rétablissement du microbiote initial. Dans certains cas, pour ne pas perdre le bénéfice du traitement, l'ajustement alimentaire devra être permanent.

Cependant, dans le contexte d'altérations durables de la symbiose microbiote-hôte, comme dans le cas de maladies chroniques, les stratégies nutritionnelles ne suffisent pas toujours. Dans de telles situations, une reconstruction de la symbiose pourrait nécessiter