

> 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 stériles 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 et 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 TRAVAUX PIONNIERS

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 métagenomique 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 petite cohorte d'une cinquantaine de Français en surpoids ou obèses. Ces patients ont été recrutés pour suivre un régime



Il est nécessaire de développer des stratégies afin de préserver le microbiote



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'insulino-résistance a été démontré.

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 fameuse « 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 *Clostridium difficile*.

En cent ans, le chemin parcouru pour comprendre l'holobionte humain a été considérable. Un chemin que Metchnikoff aurait été passionné de suivre! ■

BIBLIOGRAPHIE

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.



© Dalshe / shutterstock.com

■ La **Réserve mondiale de semences du Svalbard**, sur l'île norvégienne du Spitzberg, est inaugurée

■ Ngô Bảo Châu (médaille Fields en 2010) prouve un lemme fondamental du **programme de Langlands**

■ Le **collisionneur LHC** du Cern est mis en service

■ La Commission internationale de stratigraphie met en place la version la plus avancée de la **chronologie isotopique**

■ Une **cellule artificielle** est obtenue en insérant un génome bactérien de synthèse dans une bactérie **p. 85**

■ Un gisement au Gabon révèle des fossiles de **microorganismes pluricellulaires** vieux de 2,1 milliards d'années, un record

2008

2010

2007

2009

2011

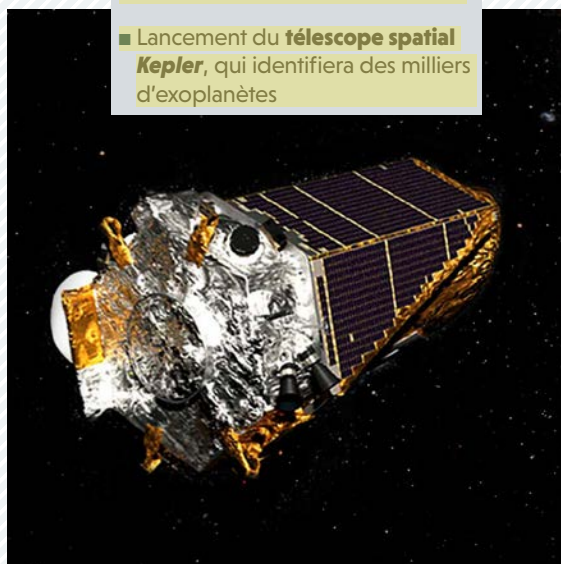
■ Obtention de **cellules souches pluripotentes induites** à partir de cellules humaines adultes **p. 84**

■ L'équipe de Craig Venter annonce la **synthèse d'un chromosome** de bactérie

■ Un **observatoire solaire** datant du III^e siècle avant notre ère est identifié sur le site de Chanquillo, au Pérou

■ La **glycine** (un acide aminé) est identifiée dans de la poussière cométaire collectée par la sonde *Stardust*

■ Lancement du **télescope spatial Kepler**, qui identifiera des milliers d'exoplanètes



© Nasa / Jpl - Caltech

■ Des fossiles montrent que **la plume est apparue avant le vol** chez les dinosaures **p. 85**

■ Présentation des premiers résultats du **satellite Planck** sur le fond diffus cosmologique **p. 86**

■ Des géophysiciens dressent une carte des **dessous de la calotte glaciaire** de l'Antarctique

■ Des **microfossiles vieux de 3,4 milliards d'années** sont mis au jour

- 2016



© demarcomedia / shutterstock.com

■ Mise en évidence du **boson de Higgs** au Cern **p. 90**

■ Invention de la technique **CRISPR-Cas9** pour manipuler l'ADN **p. 92**

■ Sur Mars, le rover **Curiosity**, de la Nasa, envoie ses premières images et données

■ Un prix Nobel récompense les recherches sur les **diodes électroluminescentes** bleues, tandis que ces sources de lumière (les leds) se généralisent

■ Premier traitement en France de l'**hépatite C** avec des antiviraux à action directe, qui s'avèrent efficaces à 90 %.

■ La grotte de Bruniquel, en France, révèle **des structures disposées il y a 180 000 ans** par des Néandertaliens

■ Une **intelligence artificielle** bat un champion du monde du jeu de go **p. 100**

■ Des **traces de vie vieilles de 3,7 milliards d'années** sont repérées au Groenland

■ La sonde spatiale **Juno** est mise en orbite autour de Jupiter

2012

2013

2014

2015

2016

■ Le **génomne néandertalien** est séquencé **p. 92**

■ Le rapport du Giec confirme avec une certitude de 95 % l'origine anthropique du **réchauffement climatique** **p. 94**

■ Premier foie humain produit par **impression 3D**

■ Des astronomes estiment que la Voie lactée contient quelque **10 milliards de planètes** où l'eau pourrait subsister à l'état liquide



© eLife 2017, doi:10.1101/110111

■ Des **outils de pierre datant de 3,3 millions d'années**, antérieurs au genre *Homo*, sont mis au jour au Kenya

■ L'équipe de Lee Berger décrit un nouvel hominidé fossile trouvé en Afrique du Sud, ***Homo naledi***

■ L'observatoire américain **Ligo** détecte, pour la première fois, des **ondes gravitationnelles** **p. 98**