



## Notre microbiote, une partie essentielle de nous même

**Gérard Corthier**

Directeur de Recherches Honoraire, INRA, France  
Correspondant national de l'Académie d'agriculture de France

Manuscrit révisé le 13 juillet 2012 - Publié le 28 octobre 2013

**Résumé :** Nous sommes habités par une importante population microbienne située principalement dans le gros intestin. A titre d'exemple : ces bactéries sont 10 fois plus nombreuses que les cellules de notre corps, la moitié de nos selles est constituée de bactéries, le génome de toutes ces bactéries (métagénome) est 100 fois supérieur au nôtre. Cette masse microbienne est nommée le microbiote et le séquençage de l'ensemble de son génome est très avancé. Ce sont les projets « métagénome » où la France et l'Europe ont une nette avance (pour le moment) sur le reste du monde. Pourquoi un tel effort de recherche ? Parce que notre vie ne serait pas possible sans la présence dans notre tractus digestif de ces populations bactériennes. De l'équilibre de cet écosystème microbien dépend l'assimilation d'une grande partie de notre alimentation, la production de vitamines, les flatulences et le confort digestif mais aussi l'obésité, la détoxification de composés induisant le cancer et les maladies inflammatoires de l'intestin. De façon plus globale encore, sans microbiote digestif notre système immunitaire serait atrophié et incapable de répondre aux agents pathogènes. Des recherches récentes suggèrent aussi que de l'équilibre du microbiote pourrait dépendre une forme de diabète et, pour une partie, notre comportement. La disponibilité d'outils nouveaux permet d'analyser maintenant la diversité du microbiote et de ses fonctions. On espère ainsi lever assez rapidement le voile sur cet inconnu propre à chacun de nous, le microbiote. C'est le thème de cette brève revue.



### **Importance du microbiote :**

la bonne santé humaine dépend d'un microbiote en équilibre (espèces, fonctions) avec son hôte.

Pour le grand public les bactéries sont associées à des images négatives de maladies, un univers sans bactéries semblerait la solution la plus saine. Il n'en est rien. L'Homme, avant de descendre du poisson puis du singe, a dû son apparition dans la Nature à des bactéries primitives autour desquelles tout s'est organisé.

Le paradoxe est que l'Homme, depuis qu'il a domestiqué la vache et récolté son lait a aussi commencé à sélectionner des bactéries. Il est probable que ce lait fraîchement recueilli ait été contaminé par des bactéries lactiques présentes sur les végétaux. Elles se sont nourries du lactose du lait, l'ont acidifié et ont produit les premiers laits fermentés consommés par nos lointains ancêtres. La sélection bactérienne a dû être chaotique avant d'arriver aux bactéries inoffensives que nous connaissons. Mais nos ancêtres qui consommaient des charognes au début de leur vie debout n'avaient cure d'*Escherichia coli* O157-H7 présent, parfois, dans nos hamburgers modernes !

Ce monde des bactéries qui nous « rendent service » en transformant nos aliments pour les rendre plus comestibles n'est rien en comparaison de celui qui nous habite et sans lequel notre vie ne serait pas possible : notre microbiote digestif autrefois appelé la flore microbienne. Depuis Louis Pasteur, qui parlait de « flore putréfiante », on en connaît l'existence mais la recherche de bactéries pathogènes a occupé (à juste titre) tous les efforts des premiers microbiologistes. Et puis il faut dire que la culture des bactéries dominantes de notre microbiote est très difficile, voire impossible avant longtemps ! Les connaissances sur notre microbiote dépendent aujourd'hui d'outils de biologie moléculaire appliqués sur l'ADN extrait directement de nos selles. Les études suggèrent l'existence de marqueurs microbiens (espèces bactériennes ou gènes bactériens) prédictifs de maladies ou simplement marqueurs de risque. Avant d'aller plus en détail dans ce secteur de pointe (où la France a une avance indéniable) nous ferons un tour d'horizon du socle plus ancien sur lequel s'appuient ces recherches.

### ***La diversité de notre microbiote digestif humain***

Notre tractus digestif et particulièrement notre côlon renferme une importante population microbienne : le microbiote. Ces bactéries ne peuvent vivre en présence d'oxygène. Elles sont anaérobies strictes et un contact de 10 min avec l'air en tue la plupart. Voici quelques chiffres à titre d'exemple : un gramme de contenu du côlon contient 100 milliards de bactéries réparties en environ 500 espèces bactériennes ; dans un gramme de selles humaines, les bactéries représentent la moitié du poids. Les liens fonctionnels qui unissent l'organisme humain et les microorganismes qu'il héberge sont le fruit d'une longue coévolution. À plus d'un titre cette association peut être considérée comme mutualiste. Le microbiote intestinal représente une énorme biomasse possédant de très nombreuses fonctions utiles à l'hôte, ce qui le fait considérer par certains comme un « organe » caché. Le microbiote est adapté à son environnement et il existe une relation étroite de mutualisme entre bactéries et hôte. Paradoxalement il nous est pour une grande part inconnu dans sa diversité et ses fonctions. On sait aujourd'hui que plus de 80 % des bactéries du microbiote digestif ne sont pas cultivables séparément par les moyens actuellement disponibles. Seuls le séquençage de leurs génomes et bientôt celui des ARN messagers qu'elles produisent peuvent nous donner une idée des fonctions de chacune. Ces approches permettront de faire le lien entre les grandes fonctions globales observées et les gènes bactériens qui sont impliqués dans ces fonctions.

L'analyse de sa composition en taxa (genres bactériens et/ou grands groupes phylogénétiques) fait ressortir l'existence de composantes récurrentes, retrouvées chez tous les individus humains. Trois phyla bactériens, Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria rassemblent la plus grande part des bactéries fécales dominantes. Le phylum des Firmicutes est toujours fortement représenté (12, 17, 19, 20). Les Bacteroidetes sont représentés par les genres apparentés à *Bacteroides* (*Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*). Ils sont toujours présents et partagent la dominance avec le groupe précédent. Le phylum Actinobacteria est moins systématiquement détecté en dominance. On y trouve les bifidobactéries (0,7 à 10 %) (17).

Si l'on reconnaît ainsi des caractéristiques très conservées en terme de composition au niveau des phyla et grands groupes phylogénétiques, au niveau des espèces la caractéristique principale semble être la présence de nombreuses espèces spécifiques au sujet. Cela laisse penser qu'il existe au plan fonctionnel une interchangeabilité entre espèces et que les niveaux de résolution différents apportent des informations totalement complémentaires.

Le développement des moyens de séquençage de l'ADN a permis de ne plus se limiter à donner un nom aux bactéries présentes du microbiote (à l'aide des ARN 16S) mais à séquencer l'ensemble du génome du microbiote (150 fois le génome humain pour ce qui est déjà séquencé) (16). L'approche méthodologique est la suivante. On extrait l'ADN bactérien d'un échantillon

(par exemple 0,2 g de selles humaines) puis on réalise le séquençage de ce mélange d'espèces. Ensuite viennent des étapes de bioinformatique consistant en l'assemblage par informatique des éléments de séquences. On peut ainsi commencer à reconstituer les génomes de chaque bactérie présente. Ce travail est en cours mais on dispose déjà (en 2012) d'une très importante base de données. Elle est complétée par le séquençage complet de quelques bactéries dominantes ayant pu être isolées. La base de données internationale (de l'ordre de 4 millions de gènes), toujours incrémentée, représente le *métagénome* (ensemble des génomes de chaque bactérie) du microbiote digestif.

Ces séquences d'ADN ont pu être traduites en gènes bactériens. Comme il avait été envisagé, il y a une grande redondance des fonctions. L'énorme variabilité des espèces bactériennes qui nous habitent se traduit par un nombre plus restreint de gènes bactériens. Ainsi on estime à 540 000 le nombre de ces gènes hébergés par chaque individu. On a montré que 40 % des gènes bactériens d'un individu sont partagés avec au moins 50 % des personnes étudiées (Europe, Chine, USA). Nous sommes tous « uniques » en terme de diversité mais nous nous ressemblons tous (16). On peut classer les individus en fonction de l'équilibre de leur microbiote en 3 « entérotypes » assez distincts (2). Compte tenu de la taille de l'importante base actuelle ce nombre ne devrait pas augmenter de beaucoup au fil du temps. Ces entérotypes permettent de mieux typer chaque individu et d'identifier des marqueurs de risques de maladies (prédictifs ?). La question qui se pose maintenant est de connaître les liens entre la diversité des gènes bactériens qui habitent chacun de nous et les fonctions globales de notre microbiote. Ainsi on pourra envisager de déplacer l'équilibre de notre microbiote pour aller vers une meilleure santé. Dans ce domaine l'alimentation pourrait jouer un rôle important. Mais tout d'abord voyons quelles sont les bactéries que nous consommons sans danger tous les jours.

## Des bactéries dans nos aliments

Nous avons évoqué les bactéries lactiques responsables de la coagulation du lait recueilli par les hommes préhistoriques. Elles ont probablement évolué au cours des millénaires avec lui. Nous n'avons pas de trace simple de cette histoire, les bactéries n'ayant été cultivées et conservées que depuis le XIX<sup>e</sup> siècle. De nos jours les espèces bactériennes introduites dans le lait pour préparer un yaourt sont définies par la loi : *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*. Il existe de nombreuses souches différentes selon l'arôme et la texture à donner au yaourt. Chaque producteur possède une importante collection. Si on ajoute une troisième souche (dans un panel de souches autorisées et connues comme inoffensives) le yaourt devient un lait fermenté.



**Les bactéries du microbiote :** derrière des différences de formes assez faibles se cachent une variabilité génétique très importante.

Dans les fromages, le microbiote qui les habite est plus complexe que dans les yaourts et il n'est connu que partiellement. Ce sont principalement les bactéries, levures et les champignons impliqués dans l'affinage qui demeurent en partie un mystère. Au cours de la maturation des fromages les populations bactériennes se succèdent en dominance pour aboutir aux produits que nous connaissons. C'est l'expérience accumulée par le producteur qui garantit la qualité et l'innocuité du

produit final. La France dans ce domaine a une large avance. De plus, les microbiologistes s'assurent de l'absence de bactéries pathogènes comme par exemple *Listeria monocytogenes* et de certaines souches d'*Escherichia coli*. De nos jours on est loin du tableau de J. Vermeer, « la laitière » peint en 1658, mais on a gagné en sécurité alimentaire ... et perdu aussi certaines bactéries et champignons producteurs d'arômes.

Les produits dérivés du lait sont la plus grande source de bactéries dans notre alimentation, mais il faut aussi citer la choucroute dont la saveur acide est due à une fermentation bactérienne, les vins et les bières. Là aussi, de la préhistoire à nos jours les tentatives empiriques visant à produire des boissons alcoolisées n'ont sans doute pas toujours été sans risques ! L'ensemble des bactéries, levures et champignons introduits dans notre alimentation l'a été au cours des siècles afin de servir à transformer des sources d'aliments en des produits très différents. Ainsi, par exemple, le saucisson est préparé avec des petits morceaux de muscles et de graisse de porc qui doivent être placés dans une portion d'intestin grêle du porc (lavé bien sûr) pour subir une fermentation bactérienne afin d'obtenir le saucisson. Le saucisson est lui aussi un écosystème microbien en équilibre. Les bactéries de cet écosystème ne sont pas toutes connues et là aussi l'expérience joue beaucoup sur la qualité. En cas de déséquilibre lors de la préparation, des *Clostridia* se développent produisant du gaz, ce qui peut faire éclater le candidat saucisson. Dans un gramme de saucisson il y a autant de bactéries ( $10^8$ ) que dans un gramme de yaourt. Il faut dire qu'on n'en consomme pas 100 g par repas !

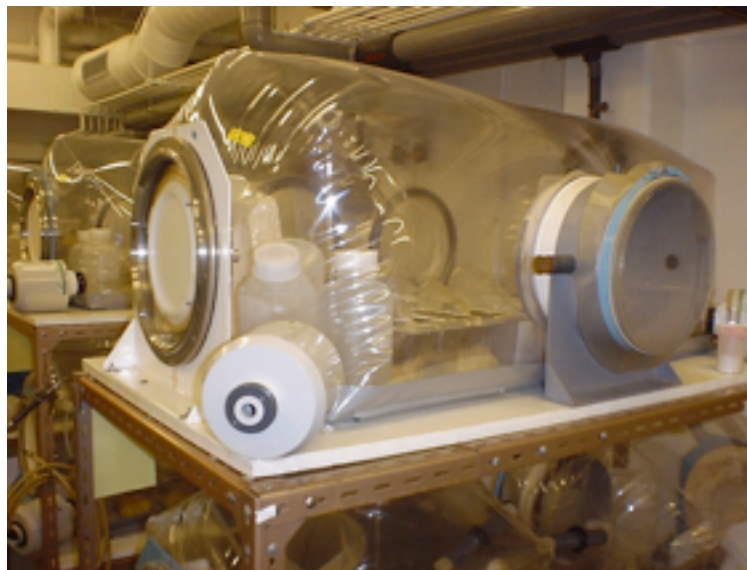
Enfin nous consommons de petites quantités de bactéries introduites volontairement dans nos produits du XX<sup>e</sup> et XXI<sup>e</sup> siècle afin de les préserver dans leurs emballages. C'est le cas du saumon fumé par exemple. On a constaté qu'un très léger film de bactéries lactiques (du type de celles utilisées dans les laits fermentés ou le saucisson) pouvait protéger contre un apport fortuit de bactéries « non désirées ». Nos emballages peuvent donc contenir un mini écosystème bactérien protecteur.

Ce n'est que depuis quelques années que les producteurs de bactéries ont cherché des « vertus santé » aux bactéries ajoutées. On savait déjà que ces bactéries résidentes empêchaient le développement de bactéries potentiellement pathogènes lors de la préparation des produits. Mais ont-elles un rôle direct sur notre santé ? C'est le domaine dit des « probiotiques » où la majorité des « bienfaits santé » autoproclamés n'ont jamais été démontrés. Une exception, le yaourt. L'Agence européenne a accepté l'allégation générique « aide à digérer le lactose » (8) pour ce produit très répandu. Quelques rares autres produits ont des effets modestes mais réels et intéressants. Pour les identifier il faut chercher les études faites chez l'homme en double aveugle contre placebo avec le produit du commerce ! Ce n'est pas possible pour le consommateur, mais l'Europe met progressivement en place une réglementation. Ce n'est pas le sujet de cette revue.

Nos yaourts, fromages, saucissons, charcuteries et nos vins ont besoin de bactéries pour exister. Il ne faut pas en avoir peur, la consommation de ces bactéries est sans danger. Pour la plupart elles n'ont pas d'effets connus positifs sur notre santé, elles servent juste à la transformation de la matière première en des produits appétissants et digestes. Lors de la consommation du produit ces micro-organismes ne se multiplient pas et sont éliminés dans les selles. La plupart d'entre eux meurent durant le transit dans un milieu qui leur est hostile et fortement peuplé par les bactéries résidentes, notre microbiote digestif. Celui-ci joue un rôle très positif sur notre santé et nous ne saurions vivre sans lui. Quels sont ces effets santé ? Depuis une cinquantaine d'années nous avons appris à évaluer l'action bénéfique globale. C'est ce que nous allons voir.

## Les « grandes fonctions santé » du microbiote

On a pu appréhender l'importance globale du microbiote en termes de santé en développant des méthodologies permettant de conserver des animaux (principalement des rongeurs) sans bactéries. Ensuite on a adapté cette approche à l'homme (le nouveau-né mis sous « bulle » stérile) dans le cas de pathologies graves (déficiences immunitaires). La comparaison des animaux sans bactéries (dits *axéniques*) et conventionnels permet une approche des fonctions du microbiote.



### **Les isolateurs pour rongeurs :**

*Ces enceintes en plastique souple permettent d'élever (difficilement) des animaux axéniques (sans bactéries) puis de leur inoculer le microbiote choisi.*

sanguins des villosités intestinales de souris adultes axéniques et conventionnelles ont été comparés, montrant que ce réseau est deux fois moins dense chez des souris axéniques en raison d'un développement stoppé prématurément chez ces dernières.

Le microbiote est capable de modifier l'expression génique des cellules de l'hôte. C'est ce qui a été montré de façon globale en comparant, à l'aide de puces à ADN, les profils d'expression des gènes de l'intestin grêle distal de souris axéniques et conventionnelles (11). Cette étude a ainsi mis en évidence une centaine de gènes dont l'expression est modulée, positivement ou négativement, par la présence du microbiote. L'inoculation de différentes espèces bactériennes chez des souris axéniques a par ailleurs montré, avec cette même technique, que les profils d'expression génique de la muqueuse intestinale diffèrent en fonction de la bactérie testée (11).

Le microbiote joue un rôle essentiel dans le développement et la maturation du système immunitaire. Les animaux axéniques présentent en effet de nombreuses anomalies

Les animaux axéniques présentent ainsi une vascularisation de l'intestin plus faible, des activités enzymatiques digestives réduites, ainsi qu'une couche de mucus plus importante, une susceptibilité aux infections augmentée ou encore un besoin calorique supérieur de 20 à 30 % par rapport à des animaux conventionnels (21). De même, le renouvellement de l'épithélium colique apparaît ralenti en absence du microbiote. La vitesse de production de cellules par crypte est ainsi réduite et peut aboutir à une différence de production quotidienne d'environ cinquante cellules, le nombre de cellules par crypte étant diminué d'environ 20 % (1). Une étude, menée à l'aide de souris initialement axéniques, a permis de mettre en évidence l'importance du microbiote intestinal dans l'angiogenèse (vascularisation) intestinale (24). Les réseaux de vaisseaux

## **Quelles différences chez ces animaux sans germes ?**

- \ vascularisation
- \ activités enzymatiques digestives
- \ épaisseur muscles
- \ production de cytokines
- \ niveau Ig sériques
- \ plaques de Peyer
- \ nombre de lymphocytes intra-épithéliaux
- / susceptibilité aux infections
- / couche de mucus
- / besoin calorique (20 à 30 %)

### **L'importance du microbiote repose sur la physiologie des rongeurs :**

*Les flèches montantes et descendantes représentent une augmentation ou une diminution des fonctions considérées.*

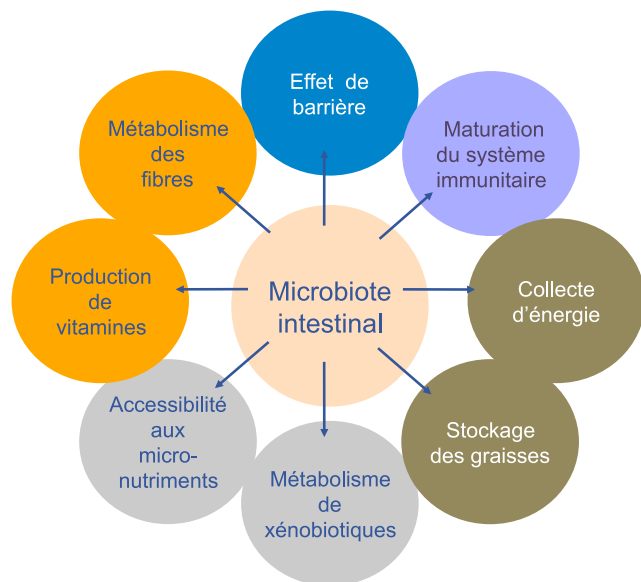
au niveau du système immunitaire intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, nombre de lymphocytes intraépithéliaux réduits, concentration d'immunoglobulines sériques et production de cytokines limitées. L'ensemble de ces anomalies peut-être « réparé » en quelques semaines en inoculant un microbiote de souris conventionnelle à ces souris axéniques. La stimulation permanente du système immunitaire par le microbiote intestinal est nécessaire non seulement pour son développement et sa maturation, mais également pour le maintien de l'homéostasie intestinale, de la fonction de barrière de l'épithélium ou encore de l'équilibre entre réponses pro et anti-inflammatoires. C'est cette déficience du système immunitaire en absence de microbiote qui a conduit dans le passé à placer des nouveau-nés humains sous bulles stériles. On voulait ainsi éviter le développement de leur système immunitaire et prévenir le rejet de la greffe d'organe nécessaire à leur maintien en vie.

Il avait été observé que des rongeurs axéniques avaient besoin de 30 % de calories supplémentaires pour maintenir leur masse corporelle par rapport à des animaux conventionnels. Les mécanismes permettant d'expliquer cette observation restèrent inconnus jusqu'à des travaux récents menés par l'équipe de J.I. Gordon suggérant que le microbiote intestinal contribue à l'absorption par l'hôte de glucides et de lipides (3, 11) et régule le stockage des graisses (4). Il a ainsi été montré que des souris axéniques âgées de huit semaines présentent un volume du tissu adipeux réduit par rapport à des souris conventionnelles. La colonisation de ces souris axéniques avec un microbiote intestinal aboutit à une augmentation de 60% de la masse grasse et l'émergence d'une insulino-résistance en deux semaines malgré une réduction de la prise alimentaire de 30%. Les deux mécanismes mis en jeu ont été révélés par cette étude. D'une part, le microbiote intestinal augmente l'absorption de monosaccharides et induit ainsi une lipogenèse hépatique. D'autre part, l'inoculation du microbiote intestinal inhibe sélectivement la protéine Fiaf (Fasting-induced adipocyte factor), elle-même inhibitrice de la lipoprotéine lipase. La présence du microbiote aboutit donc à une activité lipoprotéine lipase plus élevée et ainsi à une augmentation du stockage de triglycérides dans les adipocytes (4).

Parmi les grandes fonctions du microbiote, la fermentation des substrats disponibles au niveau du côlon est directement perceptible car elle se traduit chez l'homme par les flatulences. Les principales sources de carbone et d'énergie du microbiote sont représentées par les glucides et les protéines d'origine alimentaire (fibres alimentaires), non digérés dans la partie supérieure du tractus digestif et parvenant au côlon, ainsi que par les sécrétions endogènes (mucopolysaccharides, débris cellulaire, enzymes, stéroïdes...). Une grande variété de substrats est donc disponible pour le microbiote colique, celle-ci contribuant au maintien de la diversité microbienne au sein de l'écosystème (6, 7, 15, 18). La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote colique implique, de plus, l'existence de nombreuses activités métaboliques des microorganismes en présence. Les processus microbiens de dégradation et de fermentation de ces composés génèrent ainsi la production d'une diversité de métabolites parmi lesquels les acides gras à chaîne courte (AGCC), les gaz ou l'ammoniaque. L'ensemble de ces réactions de fermentation permet aux bactéries anaérobies d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et au maintien de leurs fonctions cellulaires. Ces activités microbiennes sont, de plus, importantes pour l'hôte puisque les métabolites formés sont, pour la plupart, absorbés et utilisés dans l'organisme et ont ainsi des répercussions sur la nutrition et la santé.

Un changement de régime alimentaire modifie, au moins partiellement, le niveau des fonctions du microbiote digestif. Par exemple, la production de gaz par le microbiote est consécutive à la consommation d'aliments fermentescibles (chou, haricots secs). Paradoxalement ce changement ne semble pas se refléter directement au niveau des espèces du microbiote puisque l'on observe une grande stabilité du microbiote au cours du temps pour chaque individu (25). Il est nécessaire pour étudier l'influence sur le microbiote des variations du régime alimentaire de développer de nouvelles méthodes d'analyses associant diversité et fonctions du microbiote.

## Principales fonctions du microbiote intestinal humain



### Les fonctions principales du microbiote :

Ce schéma illustre les fonctions les plus décrites à l'heure actuelle.

La dernière « grande fonction » et non des moindres du microbiote est son rôle de barrière à la colonisation par les microorganismes pathogènes. Les bactéries de notre microbiote sont celles qui sont le mieux adaptées à notre environnement digestif. Aussi lorsque nous ingérons accidentellement une bactérie étrangère (qui peut être potentiellement pathogène) les chances de survie de cette bactérie sont extrêmement réduites. On peut dire que le microbiote résident est particulièrement xénophobe et limite ainsi la plupart des dangers liés aux contaminations bactériennes de nos aliments. Les mécanismes d'action de cet effet de barrière sont pratiquement inconnus, ils nécessitent la connaissance préalable de la diversité du microbiote.

## Comment relier la diversité du microbiote et les fonctions globales observées ?

D'un côté nous avons décrit des fonctions globales en terme de santé humaine et de l'autre nous avons une connaissance de plus en plus approfondie des espèces qui peuplent notre microbiote et même des 540 000 gènes bactériens dominants caractérisant chaque microbiote (approche métagénomique). Il faut lier les deux et savoir « qui fait quoi ». Cette question est bien plus ardue que lors de l'identification d'une bactérie pathogène liée à une maladie, comme les cas de la peste ou du choléra. Ce qui importe n'est pas la présence d'une bactérie mais d'un ensemble et il faut prendre en compte le niveau de population et la redondance des fonctions. Les outils statistiques ont une grande importance. Nous illustrerons cette difficulté et quelques réussites par des exemples.

On constate dans les cas d'inflammations (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) que la diversité du métagénome est réduite (2, 22). Par ailleurs chez les patients atteints de maladie de Crohn, il manque souvent une bactérie, *Faecalibacterium prausnitzii*. Des travaux en modèles animaux montrent que cette bactérie joue un rôle anti-inflammatoire important (23). Tout se présente comme si le microbiote de ces malades avait perdu cette espèce essentielle. Des équipes de recherche tentent d'isoler le « principe actif ». C'est la voie « médicament ». Côté écosystème, il serait tentant de réimplanter la souche (mais comment être certain qu'elle se développe ?) ou de déterminer des aliments favorisant sa multiplication en dominance (car elle est toujours présente en sous-dominance). Pour le moment il a été jugé « urgent d'attendre » pour ne pas jouer trop vite les apprentis sorciers.

L'approche métagénomique permet de définir des profils de microbiotes à haut ou bas nombre de gènes bactériens. Pour simplifier ce qui suit on les nommera haute et basse diversité du microbiote. Ces profils peuvent déjà être utilisés comme des marqueurs (prédictifs ou explicatifs) de « bonne santé ». Voici un exemple. On a cherché des vrais jumeaux dont un seul des deux développait une colite hémorragique et on a caractérisé la diversité de leur microbiote (14). Tous les jumeaux ont un profil de basse diversité du microbiote : il y a moins de gènes chez

le jumeau sain et encore moins chez celui malade. Ensuite avec des puces à ADN ciblant la réponse de l'hôte on a caractérisé le dialogue microbiote-épithélium : il est diminué chez le jumeau sain et quasiment absent chez le jumeau atteint. Tout se passe comme si la faible diversité du microbiote présentait un facteur de risque pour les jumeaux. Cette diversité est encore plus réduite quand la maladie se développe.

Chez les obèses le ratio Firmicutes / Bacteroïdètes est 99/1 alors qu'il est de 90/10 chez les non-obèses. Lors d'un régime amaigrissant d'un an (13) portant sur 12 obèses, on a observé une corrélation entre la perte de poids et le retour « à la normale » de ce ratio. Est-ce une cause ou une conséquence ? Les travaux sur modèle animal (3, 4) semblent indiquer un lien de causalité. D'autres études chez l'homme en Europe ne confirment pas ce résultat suggérant une réalité plus complexe. L'approche métagénomique permet d'élargir le débat : les obèses peuvent aussi être distingués en hautes et basses diversités du microbiote (résultats présentés publiquement par S.D. Ehrlich et en cours de publication). Il semble que pour les obèses ayant un profil « basse diversité » les régimes permettant de perdre du poids soient moins efficaces.

Comme nous l'avons écrit, on ne peut pas cultiver les bactéries dont les séquences sont connues par l'analyse du métagénome. Sommes-nous condamnés à réaliser pour chaque individu une étude complète et coûteuse des gènes bactériens dominants (approche métagénomique) ? En utilisant la base de données métagénomique actuelle, on peut définir des méta-espèces. Les chercheurs montrent que 4 méta-espèces prédisent le profil haute et basse diversité du microbiote des sujets obèses, avec 99 % de précision (résultats présentés publiquement par S.D. Ehrlich et en cours de publication). Ces méta-espèces sont-elles de nouveaux bio-marqueurs de risque et/ou de nouvelles cibles d'intervention nutritionnelle précoce ?

## Conclusion

Le microbiote n'est pas constitué de bactéries commensales parasites vivant à nos dépens. Notre espèce humaine n'a pu émerger qu'en s'adaptant à cette communauté bactérienne qui existe chez tout être vivant du moment qu'il possède un tube digestif. La santé de l'espèce humaine est tributaire de son microbiote résident. Des travaux récents suggèrent aussi un effet du microbiote sur notre système nerveux, voire notre comportement (5, 9, 10).

Les avancées dans l'étude de la diversité fonctionnelle du microbiote devraient permettre d'aborder des questions essentielles comme celles-ci : Quelle relation y a-t-il entre le microbiote (espèces ou phyla) et le type d'alimentation ? Y a-t-il une variabilité ethnique du microbiote, c'est-à-dire une relation entre le génome de l'hôte et le métagénome du microbiote ? Consommer des produits riches en bactéries (c'est-à-dire fermentés) modifie-t-il le microbiote, par comparaison avec des produits frais, axéniques ou stérilisés ? Sur quels éléments faut-il jouer pour modifier de façon durable l'équilibre de microbiotes digestifs associés à des problèmes de santé ? Les réponses à ces questions



### **Microbiote et comportement :**

*Selon des travaux récents, le microbiote pourrait influencer en partie sur notre comportement.*



se heurtent à un problème de coûts des analyses (mais il devrait diminuer avec le temps) et la nécessité de constituer des cohortes de personnes dont le dossier doit être bien documenté avant l'analyse du microbiote. La possibilité de congeler les échantillons (d'un gramme environ) se prête bien aux analyses *a posteriori* du microbiote

Jusqu'à présent les outils pour étudier le microbiote étaient limités, mais les moyens de séquençage massif et les bibliothèques de données produites par les analyses métagénomiques promettent de grandes avancées en ce qui concerne les liens entre notre microbiote résident et notre santé. Dès maintenant des espoirs sont possibles dans le dépistage, la prévention et/ou le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et dans celui de l'obésité. Plus que jamais, la parole est aux approches globales du microbiote et ... aux chercheurs !

## Bibliographie

*Pour une revue tous publics* : « Bonnes bactéries et bonne santé » Editions QUAE. Coordinateur et auteur G. Corthier, autres auteurs Bernalier A, Blottiere H, Bourlioux P, Braesco V., Butel MJ, Dore J, Ducluzeau R, Gerard P, Langella P et Marteau P.

- 1 - Alam M., Midvedt T., Uribe A. Differential cell kinetics in the ileum and colon of germfree rats. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1994. 29 :445-451.
- 2 - Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium, Antol M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011. 473:174-80
- 3 - Bäckhed F., Ding H., Wang T. Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon J.I.. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2004. 101 : 15718-15723.
- 4 - Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.F., Peterson D.A., Gordon J.I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 2005. 307 :1915-1920.
- 5 - Bercik P . The microbiota-gut-brain axis: learning from intestinal bacteria ? *Gut*. 2011. 60:288-9.
- 6 - Bernalier A., Rochet V., Leclerc M., Doré J., Pochart P. Diversity of H<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>-utilizing acetogenic bacteria from feces of non-methane-producing humans. *Curr. Microbiol.* 1996. 33 :94-99.
- 7 - Christl S.U., Murgatroyd P.R., Gibson G.R., Cummings J.H. Production, metabolism and excretion of H<sub>2</sub> in the large intestine. *Gastroenterology*, 1992. 102 :1269-1277.
- 8 - EFSA (2010). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to live yogurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of regulation (EC) n° 1924/2006. *EFSA Journal*, 8:1763-1781.
- 9 - Finegold SM. State of the art; microbiology in health and disease. *Intestinal bacterial flora in autism. Anaerobe*. 2011, 17:367-8.
- 10 - Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forssberg H, Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. 15:3047-52.

- 11 - Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A., Hansson L., Falk P.G., Gordon J.I. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*, 2001. 291 :881-884.
- 12 - Lay C., Sutren M., Rochet V., Saunier K., Doré J., Rigottier-Gois L., Design and validation of 16S rRNA probes to enumerate members of the *Clostridium leptum* subgroup in human faecal microbiota. *Environ Microbiol*, 2005. 7 :933-946.
- 13 - Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006. 444:1022-3
- 14 - Lepage P, Hesler R, Spehlmann ME, Rehman A, Zvirbliene A, Begun A, Ott S, Kupcinskas L, Doré J, Raedler A, Schreiber S. Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011. 141:227-36.
- 15 - Pryde S.E., Duncan S.H., Hold G.L., Stewart C.S., Flint H.J. The microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS Microbiol. Lett*. 2002. 217 :133-139.
- 16 - Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010. 464:59-65.
- 17 - Rigottier-Gois L., Le Bourhis A.G., Gramet G., Rochet V., Doré J., Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes. *FEMS Microbiology Ecology* 2003. 43:237-245.
- 18 - Robert C., Bernalier-Donadille A. The cellulolytic microflora of the human colon: evidence of microcrystalline cellulose-degrading bacteria in methane-excreting subjects. *FEMS Microbiol. Ecol.*, 2003. 46 :81-89.
- 19 - Seksik P., Rigottier-Gois L., Gramet G., Sutren M., Pochart P., Marteau P. et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*, 2003. 52 :237-242.
- 20 - Sghir, A, Gramet G., Suau A., Rochet V., Pochart P., Doré J., Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide probe hybridization. *Appl Environ Microbiol.*, 2000. 66 : 2263-2266.
- 21 - Shanahan F. The host-microbe interface within the gut. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2002. 16 :915-931.
- 22 - Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci*. 2008. 105:16731-6.
- 23 - Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009. 15:1183-9.
- 24 - Stappenbeck T.S., Hooper S.V., Gordon J.I. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2002. 99 :15451-15455.
- 25 - Zoetendal, EG, AD Akkermans, and WM de Vos. Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Appl. Environ. Microbiol*. 1998. 64 :3854-3859.