



HAL
open science

Le Microbiote Intestinal notre nouvel allié santé

Monique Axelos, Lionel Brétillon, Marie-Christine Champomier-Vergès, Sylvie Dequin, Joël Doré, Elodie Régner, Anne-Sophie Alvarez

► **To cite this version:**

Monique Axelos, Lionel Brétillon, Marie-Christine Champomier-Vergès, Sylvie Dequin, Joël Doré, et al.. Le Microbiote Intestinal notre nouvel allié santé. "Ressources" n°2, la revue INRAE, 2, pp.46-65, 2022, 10.17180/Z3BN-R647 . hal-03791507

HAL Id: hal-03791507

<https://hal.inrae.fr/hal-03791507>

Submitted on 29 Sep 2022

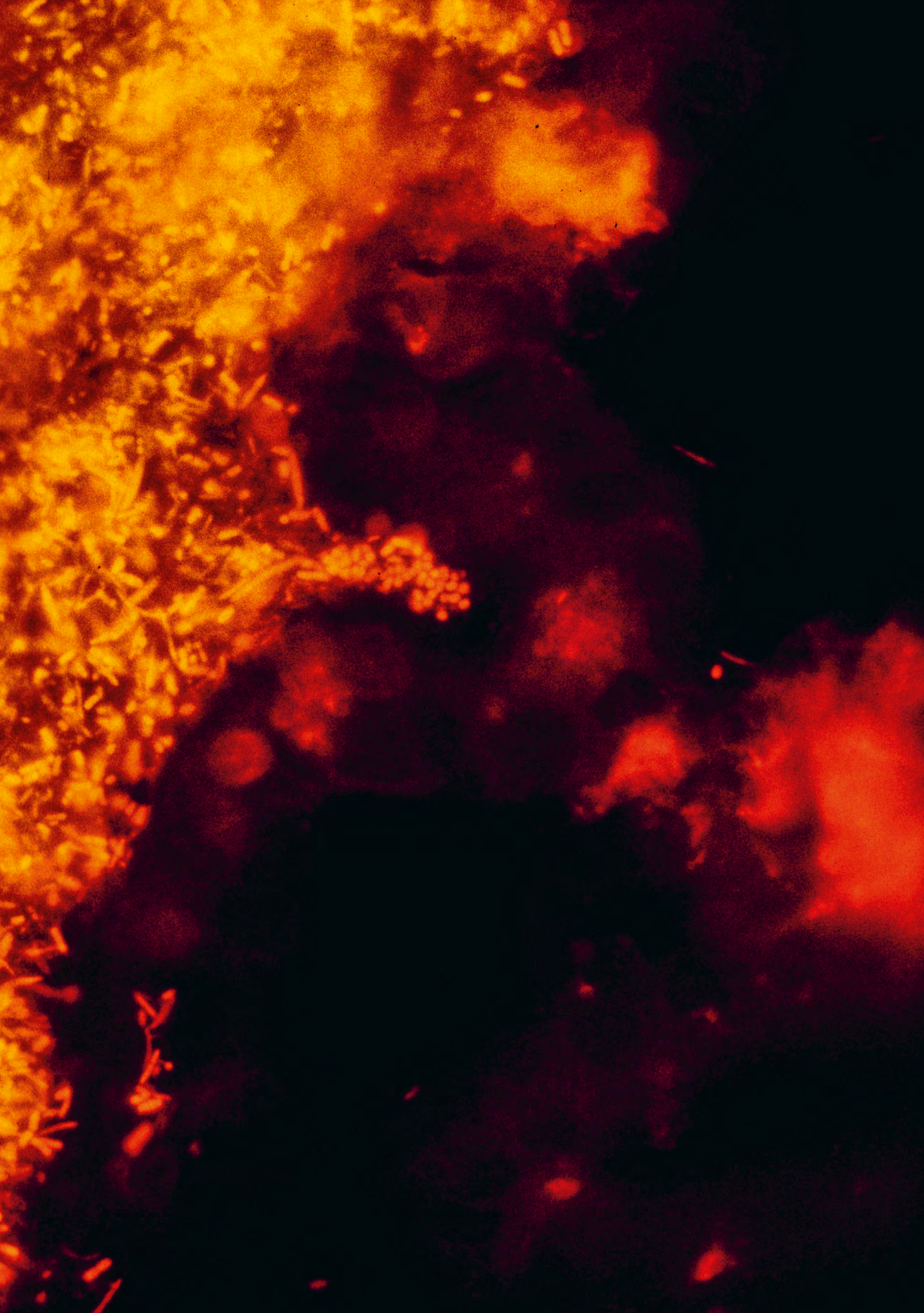
HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

LE MICROBIOTE INTESTINAL NOTRE NOUVEL ALLIÉ SANTÉ

Notre corps abrite des écosystèmes riches de milliards de microorganismes, les microbiotes. Étudié initialement dans le rumen des bovins, le microbiote intestinal est apparu au gré des découvertes depuis une quarantaine d'années comme un élément déterminant de la santé humaine, provoquant une petite révolution dans notre approche de la médecine. Voyage au cœur de nos recherches pour découvrir notre nouvel allié santé.



Le monde caché du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est l'ensemble des microorganismes qui vivent dans notre tube digestif. Il est propre à chaque individu.



UNE VIE EN SYMBIOSE

Entre l'hôte (nous) et son microbiote, il existe une relation forte, d'interdépendance. Nous le nourissons via l'alimentation et nous lui offrons un espace de vie, notre intestin. En retour, le microbiote nous rend de nombreux services.

1 IL PRODUIT DES VITAMINES

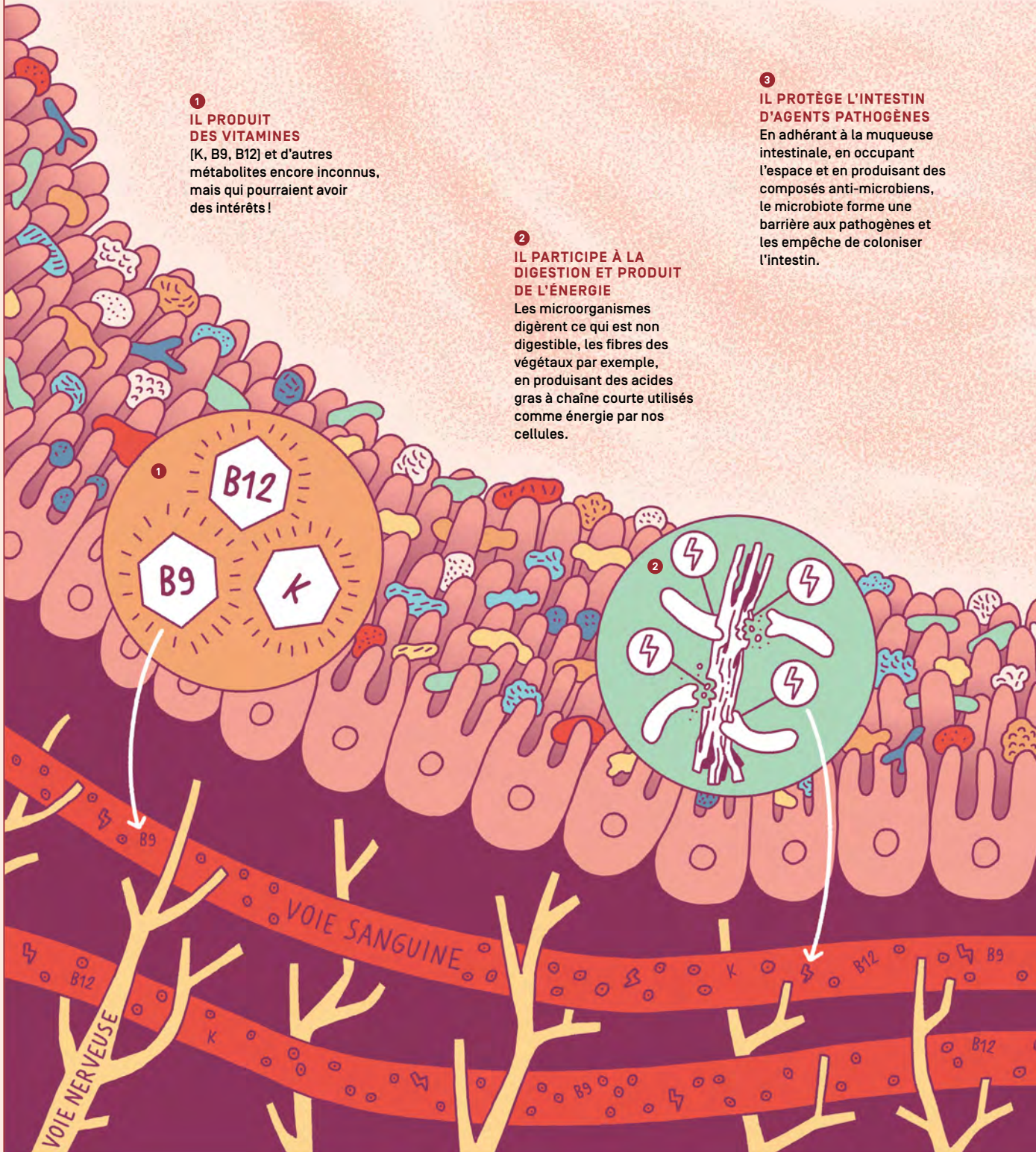
[K, B9, B12] et d'autres métabolites encore inconnus, mais qui pourraient avoir des intérêts!

2 IL PARTICIPE À LA DIGESTION ET PRODUIT DE L'ÉNERGIE

Les microorganismes digèrent ce qui est non digestible, les fibres des végétaux par exemple, en produisant des acides gras à chaîne courte utilisés comme énergie par nos cellules.

3 IL PROTÈGE L'INTESTIN D'AGENTS PATHOGÈNES

En adhérant à la muqueuse intestinale, en occupant l'espace et en produisant des composés anti-microbiens, le microbiote forme une barrière aux pathogènes et les empêche de coloniser l'intestin.



50 000

milliards de micro-organismes pour chaque être humain, autant que de cellules humaines

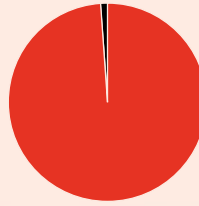
300

espèces microbiennes différentes chez un individu sain

1kg

de bactéries (99%), archées, champignons, levures, virus

COMPOSITION DU MICROBIOTE

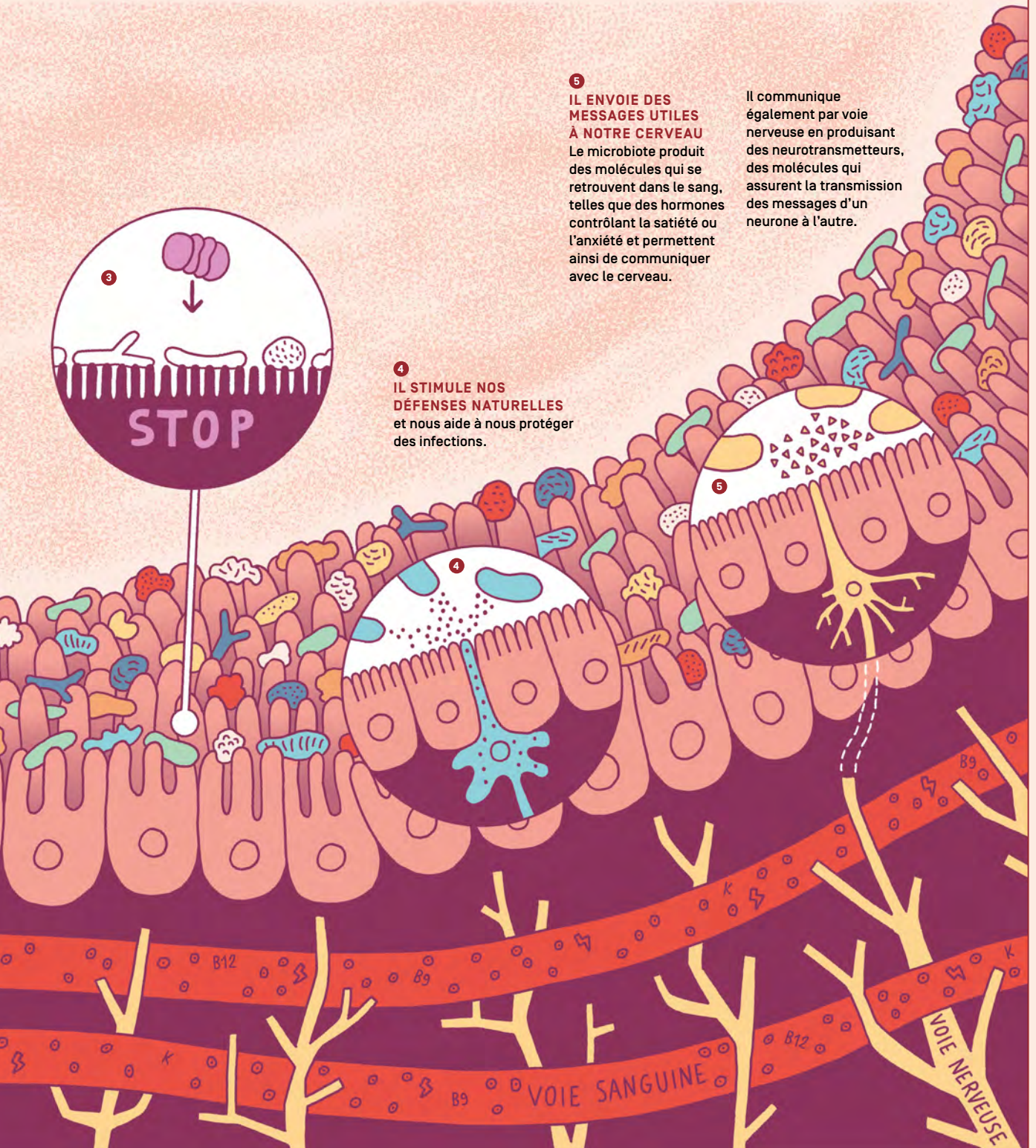


● 99% bactéries et phages [virus bactériens]

● 1% archées, champignons, levures, virus

600 000

gènes microbiens... 25 fois plus que de gènes humains



3

STOP

4

IL STIMULE NOS DÉFENSES NATURELLES et nous aide à nous protéger des infections.

5

IL ENVOIE DES MESSAGES UTILES À NOTRE CERVEAU

Le microbiote produit des molécules qui se retrouvent dans le sang, telles que des hormones contrôlant la satiété ou l'anxiété et permettent ainsi de communiquer avec le cerveau.

Il communique également par voie nerveuse en produisant des neurotransmetteurs, des molécules qui assurent la transmission des messages d'un neurone à l'autre.

5

B12

B9

B9

B9

B12

B9

B12

B9

B12

B9

B12

B9

VOIE SANGUINE

VOIE NERVEUSE

RETOUR VERS LE FUTUR

Il y a encore peu, personne n'imaginait que les microorganismes de notre intestin puissent avoir un rôle important dans notre santé.

Aujourd'hui, les scientifiques mettent en lumière les liens avec de nombreuses pathologies, ouvrant ainsi la voie à une véritable révolution dans notre approche de la santé.

1940'S

La bonne méthode

L'histoire commence dans les années 1940 aux États-Unis, avec un chercheur en microbiologie, Robert Hungate, qui développe une technique – encore utilisée aujourd'hui – permettant de cultiver les bactéries du rumen (premier compartiment digestif des ruminants) de bovin, dont la particularité est de se développer uniquement dans des milieux sans oxygène [bactéries anaérobies strictes]. Jusqu'alors, il était impossible de les caractériser puisqu'il était impossible de les cultiver. Avec cette méthode, s'ouvre à la connaissance le monde encore

inconnu des microorganismes anaérobies qui siègent dans les écosystèmes digestifs des animaux et des humains.

La question était claire : comment les microorganismes du rumen des bovins participent-ils à la digestion des fibres ?

1980'S

Microbiote et production animale

À l'Inra, c'est en 1980 que se développent les premiers travaux sur ce que l'on appelait alors « la flore du rumen des animaux » au laboratoire de microbiologie du centre de Theix (Clermont-Ferrand). La question était claire : comment les microorganismes du rumen des bovins participent-ils à la digestion des fibres, la cellulolyse, une fonction majeure que l'on commençait à décrire au niveau moléculaire et cellulaire ?

« Nous avons été les pionniers dans la description de champignons anaérobies découverts dans le rumen des herbivores, puis nous avons été les premiers à

démontrer que les protozoaires produisaient des enzymes qui dégradent les fibres », se rappelle Évelyne Forano, directrice de recherche à l'unité mixte de recherche Medis. À cette même époque, en élevage, des antibiotiques étaient utilisés comme promoteurs de croissance. Les chercheurs se sont alors intéressés à comprendre les mécanismes d'action de ces antibiotiques administrés à faible dose, mais suffisante pour limiter la charge en pathogènes, afin de s'en passer pour répondre à une exigence réglementaire ! Une des pistes envisagées était d'enrichir leur microbiote en donnant aux animaux d'élevage des microorganismes vivants, appelés probiotiques, renforçant l'effet barrière contre les pathogènes ; c'est ainsi que les études sur les probiotiques utilisés dans le domaine de la nutrition des ruminants ont démarré.

Où est passée la flore intestinale ?

Nous avons tous en tête le terme de flore intestinale pour représenter les microorganismes de notre système digestif. Ce terme disparaît au début des années 90, lorsque Carl Woese propose une nouvelle classification du règne du vivant. Jusqu'alors, les bactéries étaient considérées comme des végétaux, et c'est tout naturellement que les microorganismes étaient qualifiés de flore. Mais en 1990, la nouvelle classification de Woese, distinguant des bactéries, des eucaryotes (dont les végétaux) et des archées rend le terme de « flore » pour qualifier les bactéries ... inapproprié ! Il est alors remplacé par « le microbiote ».

1990'S

De l'animal à l'humain

Impossible pour les scientifiques de ne pas s'interroger sur l'équivalent humain, appelé à l'époque la flore intestinale.

« On a appliqué toutes les méthodologies acquises sur le microbiote des animaux à l'étude du microbiote humain, explique Évelyne Forano, et cela a accompagné le développement à l'Inra des travaux sur la nutrition humaine, suite à la création du département scientifique NASA - Nutrition, alimentation et sécurité alimentaire. »

Dans le même temps, se développent de nouvelles techniques moléculaires dont le séquençage ADN. Une véritable révolution pour la science.

L'apport du séquençage ADN

Stanislav Dusko Ehrlich, alors directeur de recherche dans l'unité Génétique microbienne à Jouy-en-Josas, s'empare de ces nouvelles technologies permettant de mieux comprendre - et beaucoup plus rapidement - les rôles des bactéries lactiques. Convaincu que la connaissance du génome permettra d'expliquer la biologie des bactéries (croissance, reproduction, alimentation), Stanislav Dusko Ehrlich s'engage dans le séquençage du génome de *Bacillus subtilis*, dont la séquence complète sera publiée dans *Nature* en 1997. S'ensuivent de nombreux travaux pour caractériser le microbiote animal et humain à partir de l'analyse de son ADN: « Grâce à l'analyse ADN, on peut caractériser l'intégralité du système, y compris les bactéries difficilement cultivables (car sensibles à l'oxygène) qui représentent 70 % du microbiote », précise Joël Doré, directeur de recherche à l'institut Micalis¹ et directeur scientifique de l'unité MétaGénoPolis.

1. Unité mixte de recherche associant INRAE, AgroParisTech et l'université Paris-Saclay.

2000'S

À quoi sert le microbiote ?

Si le séquençage ADN a permis de caractériser les microorganismes du microbiote, reste à savoir - et comprendre finement - à quoi celui-ci sert et comment il fonctionne. Petite histoire pour une grande recherche: « Nous discussions avec Joël dans un café, rue Claude Bernard, le père de la biologie moderne, ça ne s'invente pas!... », se souvient Hervé Blottière, alors biologiste à l'institut Micalis. Que peuvent se dire un microbiologiste et un biologiste cellulaire? « [...] On s'est dit qu'il fallait étudier le dialogue entre bactéries et cellules! » La boucle est bouclée, et c'est alors que naît une nouvelle approche, qui

consiste à analyser les interactions entre les cellules de notre corps et les microorganismes de notre microbiote: la métagénomique fonctionnelle! Les deux chercheurs, avec leurs équipes de l'institut Micalis, ont ensuite développé un outil (Métafun, plateforme de clonage-phénotypage haut débit) permettant d'incorporer dans la bactérie *Escherichia coli* des morceaux de génomes de microbes intestinaux. Ils obtiennent des milliers de clones qu'ils mettent en contact avec des cellules humaines capables d'émettre de la lumière ou de la couleur quand un dialogue s'installe. Cela permet ensuite de savoir quel gène microbien est responsable de modifications de fonctionnements observées dans les cellules humaines.

Microbiote et santé

En croisant les techniques de métagénomique quantitative et fonctionnelle, les scientifiques ouvrent de nouvelles perspectives de recherches: comprendre le lien entre microbiote et santé. En métagénomique quantitative, on compare les microbiotes de malades et ceux de sujets sains, on obtient une caractérisation type de « microbiote malade » qui permet, par comparaison, de poser un éventuel diagnostic voire parfois de prédire l'occurrence de la maladie ou son aggravation chez un patient. En métagénomique fonctionnelle, il s'agit d'identifier les mécanismes d'interaction entre les cellules et les microorganismes, et leurs

conséquences qu'on suppose responsables de la maladie. L'objectif est alors, entre autres, de développer des médicaments pour rétablir un bon dialogue fonctionnel microbiote-hôte, et par la suite l'état de santé du patient. Autre méthode pour faire le lien entre microbiote et pathologies: utiliser des animaux axéniques, élevés en milieu stérile, et de fait dépourvus de microbiote. En leur implantant un microbiote de patient malade, on observe parfois qu'ils développent à leur tour les symptômes de la maladie. De manière assez logique, les scientifiques se sont intéressés en premier lieu aux maladies inflammatoires de l'intestin, dont la maladie de Crohn, pour laquelle le lien direct avec l'état du microbiote a été établi en 2006.



2010'S

Le génome du microbiote décrypté, une avancée majeure pour la médecine

S'il y a une étape majeure dans la compréhension du microbiote, c'est bien celle-ci. « Our other genome », titre en mars 2010 la prestigieuse revue *Nature*. Après plusieurs années de travaux, dans le cadre du projet ANR MétaHit coordonné par Stanislav Dusko Ehrlich, le génome de milliards de microorganismes a été décrypté! Un premier catalogue de 3,3 millions de gènes est publié en 2010, complété en 2014 pour atteindre 10 millions de gènes. La question qui anime alors la sphère scientifique: avons-nous tous le même microbiote? L'hypothèse était qu'il existe un « microbiote moyen » humain avec une composition relativement identique en micro-

organismes. Magie de la science, « nous avons eu deux surprises avec ces travaux, se rappelle Joël Doré avec enthousiasme, la première est qu'il n'existe pas de microbiote moyen, mais au moins trois grands types de microbiotes!». Ou plutôt des entérotypes, c'est-à-dire trois organisations écologiques dominées chacune par un genre bactérien particulier: *Bacteroides*, *Ruminococcus* et *Prevotella*. « Deuxième surprise, on a observé des microbiotes riches et des microbiotes pauvres en termes de diversité de gènes, et donc de microorganismes. » La suite du raisonnement, vous vous en doutez: existe-t-il un lien entre les entérotypes, la richesse du microbiote et l'apparition de maladies chroniques? La réponse de Joël Doré est sans appel: « Oui, un microbiote pauvre et d'entérotype *Bacteroides* est associé à un risque plus élevé de maladies cardiométaboliques. Ce sont des premiers résultats, et le chemin à parcourir est encore long! » En parallèle de ces découvertes majeures, la mise en évidence des liens entre microbiote et différentes pathologies s'enchaînent: en 2012, les scientifiques établissent un lien

entre microbiote et diabète de type 2, en 2013 avec l'obésité, en 2014, avec la cirrhose et avec le syndrome du foie gras. En 2018, les scientifiques découvrent que certaines bactéries du microbiote permettent de faciliter les traitements anti-cancéreux. Plus étonnant encore, des liens ont été démontrés entre le microbiote et les maladies neurodégénératives (sclérose en plaque, Parkinson et Alzheimer) ainsi que les maladies neuropsychiatriques (autisme, bipolarité, schizophrénie, dépression). Si le lien entre état du microbiote et ce type de pathologies a été observé chez l'animal au début des années 1980, les mécanismes qui régissent cette association ont été découverts récemment: une altération du microbiote entraîne une inflammation au niveau intestinal, qui favorise une perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, dont le rôle est d'empêcher le passage de substances potentiellement toxiques ou d'agents pathogènes dans le cerveau et la moelle épinière. Cette perméabilité entraîne une →

MAAT PHARMA

La start-up qui développe de nouvelles thérapies grâce au microbiote

Créée en 2014, à partir d'un savoir-faire de l'Inra, et plus largement en s'appuyant sur les travaux de Micalis et MétaGénoPolis, la start-up MaaT Pharma développe et standardise des technologies pour sécuriser l'utilisation thérapeutique du transfert de microbiote. Ses premiers travaux ont consisté à développer un processus

de conditionnement des contenus intestinaux qui permettait de les lyophiliser pour pouvoir les encapsuler. Les recherches concernent aujourd'hui le transfert de microbiote sain *via* ces capsules à des fins thérapeutiques dans le traitement du cancer. En effet, ce microbiote transféré permet de reconstruire la symbiose hôte-microbiote et ainsi de restaurer l'homéostasie immunitaire.

En 2016, leurs essais cliniques ont permis, grâce au transfert de microbiote, de reconstruire une symbiose normale chez 90% de patients atteints de leucémie

myéloïde aigüe ayant subi une chimiothérapie. En 2021, ils montrent que le transfert de microbiote améliore la survie des patients souffrant d'une maladie du greffon contre l'hôte, une complication sévère qui survient parfois suite à une greffe de moëlle osseuse dans le traitement du cancer du sang. Aujourd'hui, ils travaillent au développement de candidats-médicaments exploitant le potentiel des écosystèmes microbiens applicables tout au long du parcours clinique de patients atteints de cancer. maatpharma.com/fr

inflammation au niveau du cerveau qui favoriserait l'apparition des maladies neurodégénératives et neuropsychiatriques. En 2017, un lien fort entre le microbiote et les troubles du spectre autistique a été confirmé. Des travaux se poursuivent dans le cadre du projet européen Gemma (2019-2025) pour étudier le rôle du microbiote intestinal dans ces troubles. C'est aussi dans les années 2010, qu'est créé MétaGénoPolis, un démonstrateur préindustriel, avec des équipements de pointe pour aller plus loin et plus vite dans la connaissance du microbiote et développer des innovations pour la société (voir reportage photo p.56).

Une vie en symbiose

Au fur et à mesure des découvertes sur les liens entre santé et microbiote, une nouvelle façon de penser ces liens apparaît. Il ne suffit pas d'agir directement sur le microbiote mais bien de prendre en compte l'ensemble « microbiote et hôte » et donc de soigner également son environnement (l'hôte), notre corps. Les résultats le montrent, c'est bien la façon dont nous prenons soin de nous qui permet le bon équilibre de notre microbiote et réciproquement participe à notre bonne santé. Le concept de symbiose entre microbiote et hôte s'impose alors et fait émerger celui de dysbiose, celle-ci survenant quand la symbiose est altérée ! La dysbiose peut survenir en cas de stress oxydatif, diminution de la diversité bactérienne, augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale ou d'un état inflammatoire, autant de causes qui expliquent le lien avec les nombreuses pathologies décrites ci-dessus. Une fois l'équilibre altéré,

ces paramètres entretiennent alors un cercle vicieux créant un contexte favorable à certaines maladies chroniques aujourd'hui incurables.

Transfert de microbiote

Si les liens entre microbiote et certaines pathologies sont si évidents, pourquoi ne pas transférer un microbiote sain chez un individu malade pour le soigner ? C'est l'idée qui a conduit à créer la start-up Maat Pharma (voir p.53) en 2014, dont Joël Doré est toujours conseiller scientifique. L'Inra et Maat Pharma développent alors conjointement une technique de transfert de microbiote qui consiste à administrer une suspension des selles de donneurs sains dans le système digestif d'un receveur malade afin de restaurer la richesse de son microbiote et apporter un bénéfice pour sa santé. Les résultats obtenus en 2016 sont prometteurs. S'il existe encore des risques à transférer des microorganismes d'un individu à l'autre, ces travaux ouvrent de nouvelles voies de traitement de pathologies sévères pour lesquelles la médecine n'a parfois plus aucune solution à apporter.

Près de 2 000 espèces de microorganismes ont été identifiées. Chaque être humain en abrite environ 300.

Microbiote et Covid-19

3 questions à Philippe Langella, directeur de recherche à l'institut Micalis

Existe-t-il un lien entre Covid et microbiote ? Des analyses du microbiote intestinal de patients atteints de la Covid-19 montrent une dysbiose, c'est-à-dire un déséquilibre du microbiote, qui se caractérise par une baisse des bactéries ayant une activité anti-inflammatoire, baisse d'autant plus importante que la forme de la Covid-19 est grave.

Est-ce qu'il existe des pistes pour éviter une telle dysbiose en cas de Covid ? Depuis de nombreuses années, notre laboratoire met au point des stratégies de prévention et thérapeutiques basées sur des bactéries probiotiques de nouvelle génération pour lutter contre l'inflammation intestinale. L'idée est d'évaluer si elles ne pourraient pas être utilisées en complément chez les patients Covid pour éviter les atteintes intestinales qui sont constatées chez 20 % d'entre eux.

Que sont les probiotiques de nouvelle génération ? Les probiotiques sont des microorganismes vivants que l'on ingère dans l'objectif de rétablir ou entretenir notre symbiose hôte-microbiote. Jusqu'à présent, les probiotiques utilisés étaient soit issus de la consommation d'aliments fermentés, soit de compléments alimentaires, mais toujours obtenus à partir de ferments naturels. La nouvelle génération de probiotiques est maintenant issue directement du microbiote intestinal.

2020'S

Le renouveau de la médecine préventive

Les travaux sur la symbiose hôte / microbiote se poursuivent et prennent de l'ampleur. Un nouveau projet, *Le French Gut* démarre en 2022 et ambitionne de caractériser le microbiote des Français à partir d'une collecte de selles de 100 000 volontaires. Au-delà de nouvelles perspectives de recherches, pour Joël Doré, ces travaux offrent une nouvelle façon de raisonner sur la santé, d'aller vers une nutrition préventive et d'utiliser le microbiote comme levier.

Diagnostic et médication

Concernant le diagnostic, on pourra sans doute un jour faire une analyse de microbiote comme on fait une analyse de sang pour évaluer l'état de la symbiose et aider à la prise en charge de pathologies. Sur la médication : « *D'après nos premiers résultats, agir sur le microbiote, sur la perméabilité de la barrière intestinale, l'inflammation et le stress oxydant en même temps aurait des effets aussi efficaces que des médicaments standards* », explique Joël Doré. En effet, une expérimentation chez la souris montre qu'une combinaison entre un probiotique (protecteur de la barrière intestinale et avec des propriétés anti-inflammatoires) de la glutamine (acide aminé qui protège également la barrière intestinale) et de la curcumine (polyphénol, anti-inflammatoire et antioxydant), agit sur les quatre facteurs de dysbiose et donne des résultats aussi efficaces pour traiter la dépression qu'un antidépresseur, la clomipramine, les effets secondaires en moins. Autant dire que la révolution du microbiote ne fait que commencer !

LE FRENCH GUT

Cartographier le microbiote des Français

Pour aller encore plus loin dans la connaissance du microbiote et de ses liens avec la santé, INRAE démarre en 2022 un projet ambitieux, *Le French Gut – Le microbiote français*. L'objectif est, d'ici 2025, de collecter les selles de 100 000 volontaires ainsi que les données nutritionnelles et cliniques associées, et de les analyser pour mieux comprendre ce qu'est un microbiote intestinal sain et quelles sont les altérations

observées en cas de maladies. *Le French Gut*, porté par INRAE, est mené en partenariat avec des institutions publiques et privées, impliquées dans la connaissance du microbiote. Il s'agit *in fine* d'ouvrir la voie à des thérapies innovantes pour traiter des maladies chroniques (diabète, obésité, cancer...) et des troubles neuro-développementaux. *Le French Gut* s'insère dans un programme mondial *Million Microbiome of Humans Project (MMHP)* qui vise à analyser un million d'échantillons microbiens des intestins, de la bouche, de la peau, de l'appareil reproducteur.

url.inrae.fr/3JiLEp4

LES MICROORGANISMES

TOUT UN MONDE

Le microbiote intestinal n'est pas le seul présent dans notre corps, mais c'est à ce jour le plus documenté.. Nous avons un microbiote sur la peau, dans la bouche, dans le vagin, dans les poumons, l'œil, etc. Tous ces microorganismes forment un microbiome qui lui-même forme, avec son hôte, un holobionte. Mais des microorganismes, il y en a aussi dans notre environnement, dans la terre, l'air, les plantes, sur et dans les animaux.

Tous ces microbiomes peuvent interagir et ces interactions, à une échelle plus globale, sont encore un terrain peu connu de la recherche. Un exemple, l'antibiorésistance.

À force d'utiliser des antibiotiques pour notre santé et celle des animaux, on favorise l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques. Cela devient un problème mondial qui touche à la fois notre santé, celle des animaux et celle de l'environnement. En 2020, INRAE a lancé un métaprogramme de recherche, appelé *Holoflux*, « *Holobiontes et flux microbiens au sein des systèmes agri-alimentaires* ».

Son objectif est d'arriver à une meilleure connaissance, d'une part des interactions au sein des holobiontes, entre microbiotes et hôtes, et d'autre part des flux de microorganismes entre les holobiontes et dans l'ensemble du système agri-alimentaire. Cette connaissance permettrait de les utiliser comme leviers de performance, de durabilité et de préservation de la santé humaine, animale et végétale.

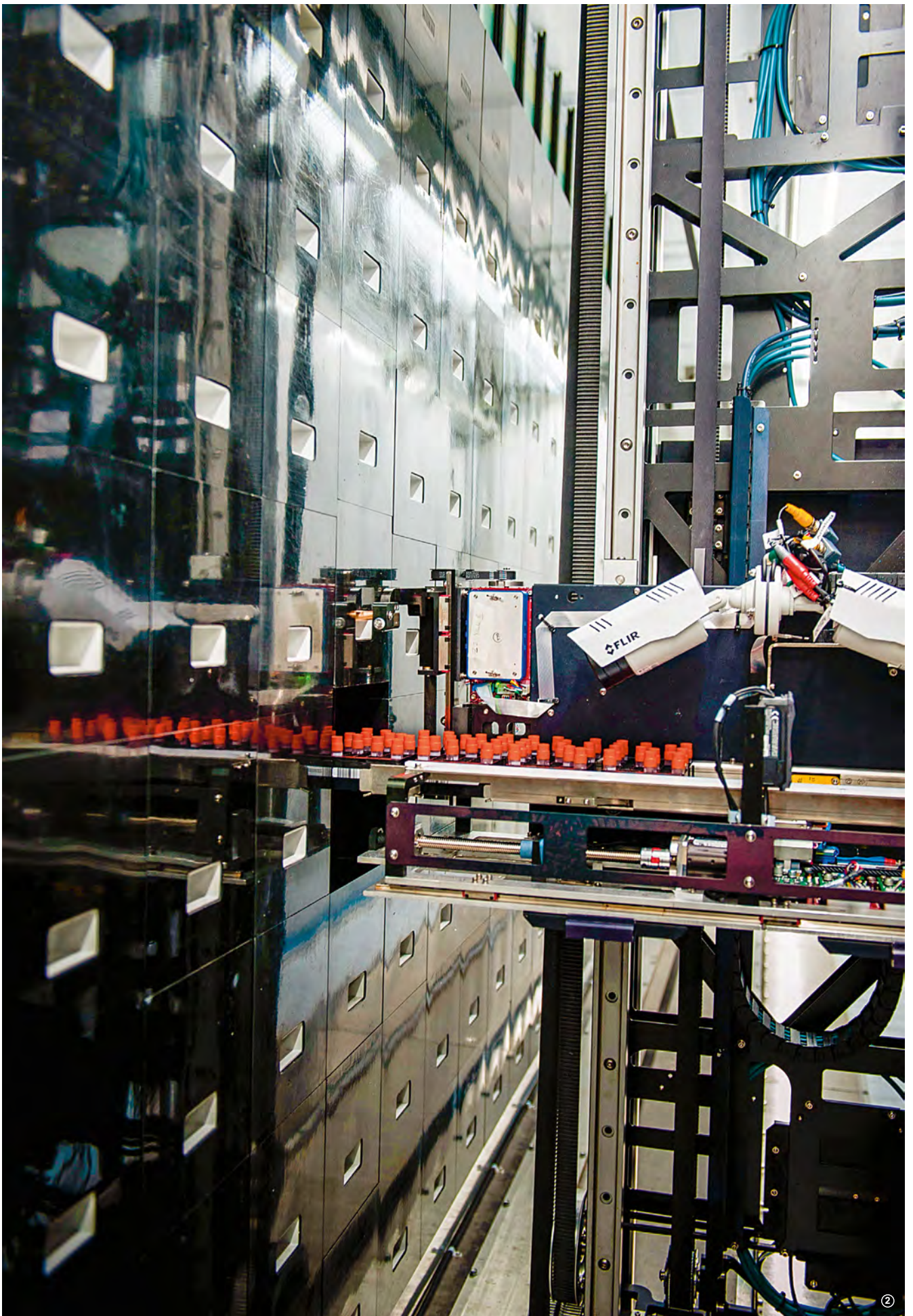


①

Au cœur des labos MétaGénoPolis, un lieu unique au service de la connaissance du microbiote

Entrons dans les laboratoires de MétaGénoPolis, démonstrateur préindustriel situé à Jouy-en-Josas (Yvelines), qui explore le microbiote intestinal à la fois de façon quantitative et fonctionnelle, grâce à des équipements de pointe.

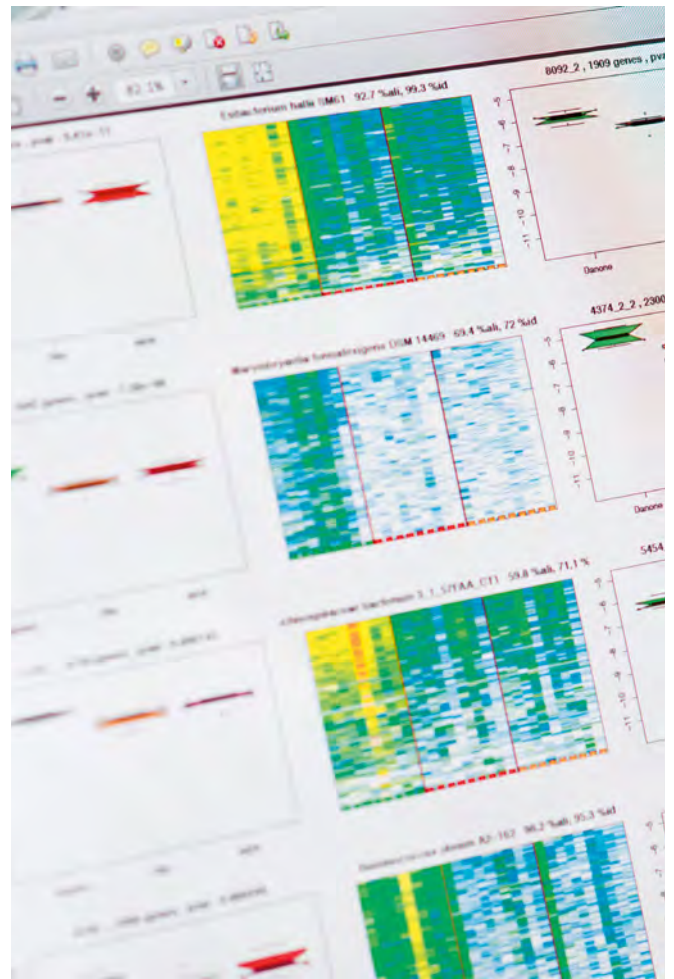
De la collecte des échantillons jusqu'à l'analyse bioinformatique et la production de connaissances scientifiques, MétaGénoPolis est un acteur international incontournable de la science du microbiote.
© INRAE – Bertrand Nicolas







④



⑤

① La collecte et la gestion des échantillons

Que ce soit dans le cadre d'essais cliniques ou de projets de recherche, la première étape est la collecte de selles de cohortes ou d'individus volontaires. Pour cela, MétaGénopolis, dans le cadre du projet International Human Microbiome Standards (IHMS) qu'il coordonne, a élaboré des procédures standardisées de référence mondiale de préparation des échantillons de selles, visant à garantir leur intégrité et celle de leur ADN extrait pour une analyse robuste du microbiote.

② La biobanque, lieu de gestion et de stockage des échantillons fécaux

Lorsque les échantillons ont été

obtenus, des aliquots dotés chacun d'un code-barre pour les identifier sont générés. Ces aliquots sont ensuite stockés de façon sécurisée dans la biobanque. Entièrement automatisée, elle permet de conserver jusqu'à 600 000 aliquots et extraits d'ADN à - 80 °C. Un bras robotisé dépose ou récupère les tubes à chaque analyse ou expérimentation.

③ Préparation des ADN extraits des échantillons en vue de leur séquençage

Avant de pouvoir séquencer l'ADN des microorganismes présents dans les échantillons et ainsi les caractériser, il est nécessaire d'extraire cet ADN en le séparant des autres composants cellulaires et résidus présents dans les échantillons. Cela

fait intervenir des étapes de cassage physique et chimique et des techniques de séparation éprouvées et standardisées.

④ Séquençage à haut débit de l'ADN de microorganismes

Le séquençage à haut débit de l'ADN des microorganismes (principalement des bactéries) vivant dans le tube digestif, permet la caractérisation du microbiote intestinal. MétaGénoPolis utilise la méthode de séquençage entier, appelée « métagénomique shotgun », qui s'intéresse à l'ensemble des gènes des microorganismes accessibles. À l'aide d'une base de données de gènes référente, les fragments d'ADN lus par le séquenceur permettent d'identifier les gènes des microorganismes



⑥

présents dans l'aliquot et leur proportion. Un volume considérable de données informatiques est ainsi généré et analysé.

⑤ Analyse informatique et biostatistique

Après le séquençage des ADN, les scientifiques obtiennent une quantité importante de données qui sont ensuite analysées pour répondre à différentes questions: étudier l'impact de la consommation d'un produit, d'un régime alimentaire, ou d'un probiotique sur le microbiote intestinal par exemple. Le croisement des données des individus d'une même cohorte peut permettre d'identifier le rôle du microbiote dans les maladies comme l'obésité, le diabète, les maladies

inflammatoires ou encore la cirrhose du foie.

⑥ Plateforme de criblage pour l'analyse métagénomique fonctionnelle

Cette plateforme automatisée de criblage à haut débit permet l'analyse des interactions entre micro-organismes et lignées cellulaires épithéliales ou immunitaires. La métagénomique fonctionnelle permet ainsi de mieux comprendre la fonction de chacune des bactéries du microbiote intestinal, de décoder les interactions hôte-microbiote et d'identifier des nouvelles molécules-cibles d'intérêt thérapeutique. ●

Pour aller plus loin
→ youtu.be/rxuvV0-pC0k

140 publications scientifiques dont de nombreuses dans des revues à facteur d'impact élevé. 15 de ces publications figurent parmi les plus citées dans le monde.

82 projets de recherche avec plus de 100 partenaires publics (dont 8 projets européens et 5 projets internationaux) pour un budget global de 18 millions d'euros.

154 projets de recherche en vue d'innovation avec 69 partenaires privés de l'agro-alimentaire et de la santé, pour un budget global de 24 millions d'euros.

36 brevets, 10 licences.



Excellence scientifique et innovation

3 questions à Alexandre Cavezza,
directeur exécutif de MétaGénoPolis

Créé en 2012 grâce au financement du Programme d'investissement d'avenir (PIA1), MétaGénoPolis est un démonstrateur préindustriel porté par INRAE, dont la mission est de comprendre les liens entre microbiote, santé et alimentation. À l'interface entre excellence scientifique et innovation avec les entreprises, MétaGénoPolis est expert dans l'analyse du microbiote intestinal humain et animal.

Quels sont les atouts de MétaGénoPolis ?

Nous avons des équipements uniques à la pointe de la technologie et des processus certifiés ISO 9001. C'est le cas par exemple de la biobanque et son système de code-barres et d'automatisation qui permet de stocker de façon standardisée et sécurisée près de 600 000 échantillons fécaux. Nous avons également plusieurs plateformes robotisées pour faire du haut débit dans l'analyse métagénomique. Il s'agit à la fois de faire de l'analyse quantitative du

microbiote pour connaître sa composition et faire de la métagénomique fonctionnelle pour comprendre les interactions entre les microorganismes et leur hôte. Ce sont des technologies très performantes qui permettent d'analyser une grande quantité d'échantillons en très peu de temps.

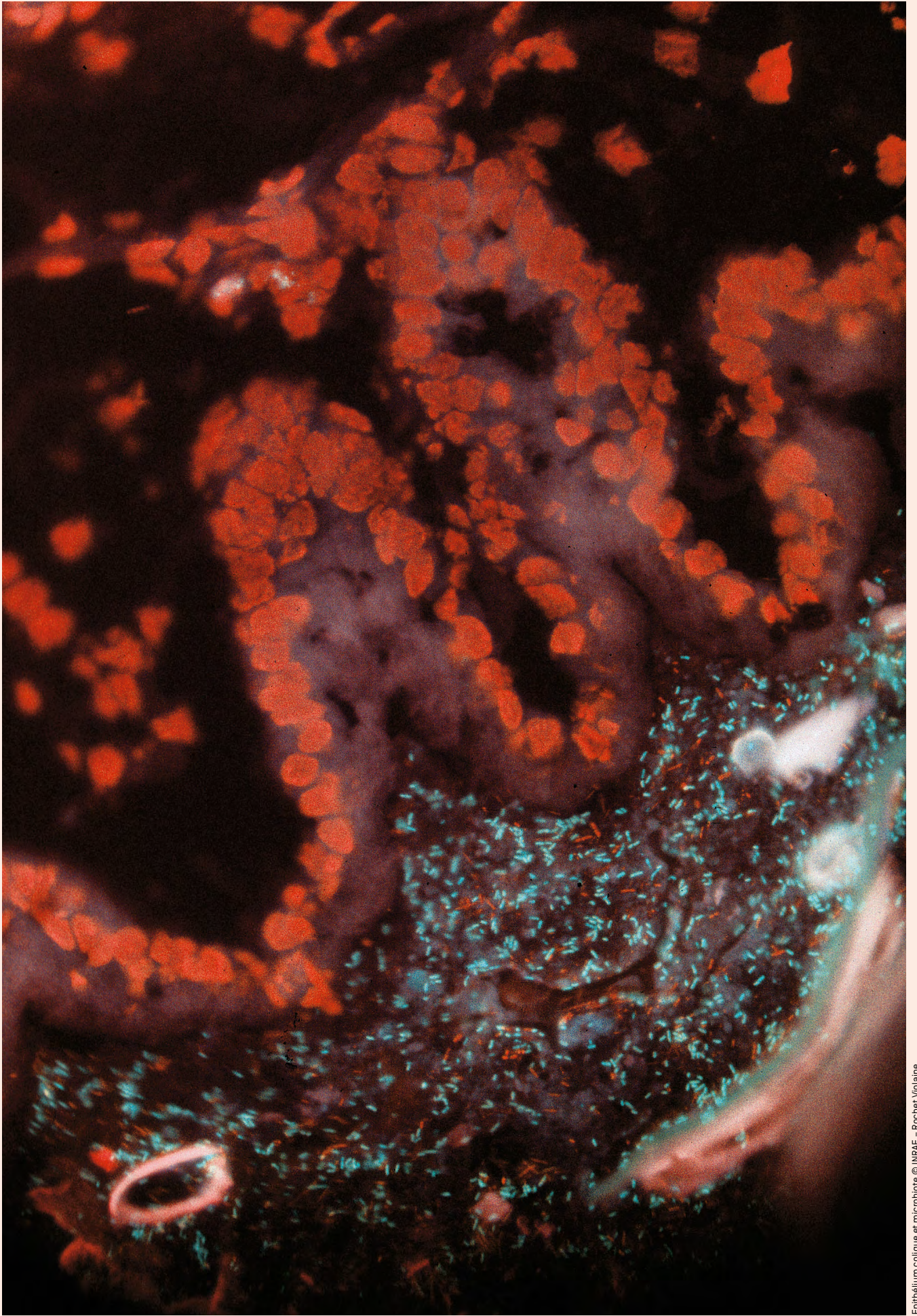
Quels sont vos liens avec les industriels ?

Ils sont nombreux, et c'est tout le principe du démonstrateur préindustriel. Nous travaillons avec des partenaires privés et publics principalement dans le cadre de collaborations de recherches. MétaGénoPolis est à l'interface entre recherche publique et acteurs privés. Avec près de 150 publications scientifiques publiées dans des revues de haut rang depuis sa création, MétaGénoPolis produit une recherche d'excellence. Ces connaissances scientifiques, nous les valorisons en travaillant avec des industriels, en particulier autour de la preuve de concept, étape clé de passage de la recherche fondamentale à un développement industriel. C'est une étape délicate et coûteuse que notre structure permet de réaliser. C'est le cas, par exemple, pour la conception d'une baguette de pain enrichie en fibres végétales, l'ambiote, véritable nourriture pour les bactéries de notre microbiote, et commercialisée depuis 2019. La valorisation de nos résultats se fait également par la création de

start-up : MaatPharma [\(voir p.53\)](#), Enterome qui développe de nouveaux médicaments en interaction avec le microbiote, et Novobiome qui développe des médicaments contenant des microorganismes vivants ayant une influence positive sur la santé et la physiologie de l'hôte.

Quelles sont vos perspectives ?

Nous avons deux projets très structurants qui démarrent et qui seront au centre de notre activité. Le premier, Le French Gut, consiste à caractériser le microbiote intestinal d'une cohorte de 100 000 personnes résidant en France métropolitaine [\(voir p. 55\)](#). Cela permettra de créer de la connaissance et développer des partenariats aussi bien avec des partenaires publics (Inserm, APHP, CEA, etc.) qu'avec des industriels au sein d'un consortium et ainsi créer de la valeur commune. Il s'agit en particulier de mieux comprendre l'hétérogénéité des microbiotes intestinaux sains français, les facteurs environnementaux et de mode de vie les impactant, ainsi que leurs déviations dans les maladies chroniques. L'autre projet auquel nous contribuerons est le grand défi « Ferments du futur », de la stratégie d'accélération « Alimentation durable favorable à la santé » du PIA4, dont l'objectif est de comprendre l'impact des ferments sur notre santé et sur le microbiote afin de leur donner toute leur place dans l'alimentation saine et durable de demain.



Les découvertes récentes le montrent, les liens entre microbiote et santé sont nombreux. Bonne nouvelle, il existe des moyens de prendre soin de son microbiote et de préserver nos interactions avec lui.
Le point sur les facteurs clés d'une vie en symbiose.

PRENDRE SOIN DE SA SYMBIOSE

Avec les microorganismes de notre intestin, quand tout va bien, nous sommes en symbiose, dans une relation gagnant-gagnant. Nous offrons à notre microbiote le gîte et le couvert, et en retour il nous rend de nombreux services : il digère les fibres des végétaux et produit de l'énergie, il stimule nos défenses immunitaires, il produit des vitamines, il protège la barrière intestinale et envoie des messages importants au cerveau.

Cet équilibre participe à notre bon état de santé général. Il apparaît alors nécessaire d'être aux petits soins avec nos microorganismes *via* leur hôte, notre corps, pour que la symbiose soit préservée. Car lorsque ce n'est pas le cas, nous prenons le risque d'être en dysbiose, laquelle est associée à de nombreuses pathologies : obésité, diabète de type 2, syndrome du côlon irritable, troubles du spectre autistique, anxiété, dépres-

1000
premiers jours
de la vie pour
développer
ses capacités
immunitaires

sion, cirrhose, sclérose en plaque, allergies, maladie de Crohn. La liste est longue. À l'inverse, la symbiose apporte également certains bienfaits « collatéraux ». Par exemple, elle peut limiter l'effet des contaminants alimentaires ou encore prévenir les risques de fonte musculaire dont les seniors sont souvent victimes en vieillissant.

Que faut-il pour être en symbiose ? La réponse est simple (ou presque) : avoir un microbiote riche, à la fois en nombre de microorganismes et en nombre d'espèces différentes, et un hôte qui apporte ce dont le microbiote a besoin pour maintenir cette diversité. Alors comment entretenir la richesse de notre microbiote ? Comment donner à notre microbiote tout ce dont il a besoin pour maintenir sa diversité ? En d'autres termes, comment prendre soin de sa symbiose ? La preuve par 4. →

01

En le nourrissant avec une alimentation variée et riche en fibres

Notre microbiote est composé de microorganismes qui ne se nourrissent pas tous de la même chose. Avoir une alimentation variée, en particulier avec des fruits et légumes riches en fibres et en polyphénols, c'est assurer le maintien d'une diversité bactérienne. Les fibres, non digestibles par les enzymes humaines, les bactéries du microbiote en raffolent. Existe-t-il une alimentation idéale pour notre symbiose ? Des études montrent que le régime méditerranéen fait office de bon candidat : riche en fruits et légumes, et donc en fibres, peu de viande rouge et une cuisine à l'huile d'olive qui apporte des acides gras de bonne qualité. Les scientifiques montrent également que le régime « fast food et aliments ultra-transformés » a indirectement un effet délétère sur le microbiote car lorsque l'on réduit l'apport de fibres, les microorganismes sont alors privés d'une source importante de carbone et d'énergie, le microbiote s'attaque au mucus de la paroi intestinale pour se nourrir, l'affaiblit et la rend perméable aux molécules et pathogènes

« C'est 25 fruits et légumes différents par semaine qu'il faudrait manger » Joël Doré

02

En le stimulant les 1000 premiers jours de la vie

L'installation du microbiote se fait au moment de la naissance. *In utero*, le bébé est dans un environnement stérile, mais dès la rupture de la poche des eaux, le corps du bébé (et pas seulement son intestin), va être colonisé par les microorganismes qu'il va rencontrer, principalement par ceux de sa mère. « *Le développement du microbiote du bébé pendant les premières années de sa vie se fait complètement en parallèle de la maturation de son système immunitaire* », précise Hervé Blottière, microbiologiste à l'unité PhAN (PhysioPathologie des adaptations nutritionnelles). « *Si cette maturation se fait bien, le bébé va être en symbiose entre ses cellules et ses microorganismes, mais si la symbiose est perturbée, il y a un risque de maladie infectieuse et de trouble immunitaire entraînant le développement de maladies chroniques.* »

Alors, comment prendre soin de sa symbiose dès la naissance ? Par l'alimentation bien sûr, en particulier avec du lait maternel qui contient lui-même un microbiote, puis avec une alimentation diversifiée. Mais aussi par une exposition dès le plus jeune âge à des microorganismes, ceux de sa mère, lors d'un accouchement par voie basse, puis ceux de son environnement : jouer dans la terre, avoir des animaux de compagnie, tous ces facteurs jouent sur la composition de notre microbiote et la maturation de nos défenses naturelles.

À l'inverse, la prise d'antibiotiques dans les premières années peut retarder ou modifier la maturation du microbiote et du système immunitaire par la diminution de la diversité bactérienne, la diminution des bactéries bénéfiques, voire l'augmentation des résistantes. Si généralement, il y a un retour à la normale, on observe dans certains cas une persistance de l'altération du microbiote qui augmente le risque de développer certaines maladies.

03

En ayant une bonne hygiène de vie

Parce que prendre soin de sa symbiose c'est aussi prendre soin de l'hôte... Pour éviter d'être en dysbiose, il faut alors prendre soin de sa barrière intestinale, et limiter ce qui pourrait entraîner des états inflammatoires ou du stress oxydatif, et par suite augmenter le risque de cancer colorectal... Il s'agit par exemple de limiter la consommation d'alcool, ou de produits carnés, qui va induire une perméabilité intesti-

nale : les cellules de la barrière intestinale s'écartent et laissent passer des molécules qui ne passeraient pas en temps normal. De même, lorsque l'on est stressé ou anxieux, il y a libération dans le sang de cortisol qui a également un effet sur la perméabilité de la barrière intestinale. L'environnement dans lequel nous vivons et l'exposition à différents contaminants (dans l'air, l'eau) semblent également influencer sur l'état de notre symbiose. Quant à l'activité physique, elle serait bénéfique à la diversité du microbiote et donc hautement recommandée !

04

En lui apportant des probiotiques

La diversité des microorganismes est le facteur clé de la symbiose. Une voie possible est alors d'en ingérer. C'est le principe des probiotiques. Ce sont des microorganismes vivants (bactéries ou levures) que l'on retrouve naturellement dans les produits fermentés, fromage, yaourt, choucroute crue, pain, etc.

Ils peuvent être ajoutés à certains produits alimentaires, les yaourts en tête de file, ou encore consommés en compléments alimentaires.

Les probiotiques ont des bienfaits sur notre microbiote pour deux raisons. La première est qu'ils apportent naturellement des microorganismes vivants qui augmentent la diversité de notre microbiote. La seconde est que le processus de fermentation opéré par les enzymes des microorganismes apporte aux aliments des métabolites d'intérêts variés pour le microbiote et plus largement pour notre santé. Plus encore, les études montrent que les probiotiques, selon la souche utilisée, aident à la digestion du lactose, peuvent prévenir ou réduire les diarrhées liées à la prise d'antibiotiques ou à certaines infections virales, et renforcent la barrière intestinale.

La diversité des microorganismes est le facteur clé de la symbiose.

Dysbiose

Elle se produit sous l'effet de facteurs externes (certains médicaments, consommation d'alcool...) ou quand la relation microbiote-hôte est altérée, engendrant une perte de diversité bactérienne, une augmentation de bactéries pathogènes, une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale et, par la suite, un affaiblissement de l'organisme et de ses capacités immunitaires.

Amibiote

Petit coup de pouce de la science, les chercheurs de l'institut Micalis ont conçu une baguette de pain, l'amibiote, enrichie en fibres végétales, et dont les effets santé ont été mis en évidence : contrôle du taux de cholestérol et amélioration de la sensibilité à l'insuline chez des sujets à risque métabolique.

ENJEU

Le grand défi des aliments fermentés

Yaourts, fromages, pain, choucroute, olives, vin, kéfir, tofu, kombucha, kimchi..., les aliments fermentés prendront-ils une plus grande place dans nos assiettes ? C'est en tout cas une piste sérieuse pour obtenir des bénéfices santé via l'alimentation.

Le consommateur s'y met déjà : « *De plus en plus de citoyens font fermenter leurs légumes eux-mêmes* », mais au-delà des micro-tendances, Marie-Christine Champomier-Vergès, directrice de recherche à l'institut

Micalis, rappelle qu'il y a un véritable enjeu à développer des aliments fermentés et à comprendre finement les rôles des ferments dans la santé de notre microbiote et de notre santé en général. En effet, la fermentation conduit à la production de composés bioactifs, qui, associés à la présence de bactéries probiotiques dans certains de ces produits, peut leur conférer un intérêt pour la santé. De nombreuses questions se posent : quelles sont les interactions entre les aliments et les microorganismes ? Quelles méthodes de fermentation ? Avec quelles souches ? Pour quel goût ? Pour quel effet

nutritionnel ? Quelles interactions entre les microorganismes de l'aliment et notre microbiote intestinal ?... Et quelle réglementation ? « Introduire des microorganismes dans notre alimentation, parfois des souches qui ne sont pas consommées habituellement, c'est nouveau et ce n'est pas anodin, il est nécessaire de s'interroger en parallèle de nos recherches sur les réglementations qui accompagneront ces nouveaux produits ». La science s'empare de ces questions.

Un projet de science participative, Flegme, fait appel aux citoyens pour étudier les légumes fermentés issus de productions artisanales. Un réseau européen, PIMENTO, se fédère autour de ces questions. Enfin, dans le cadre du Programme d'investissement d'avenir (PIA4), un grand défi sur les « Ferments du futur », a été proposé par INRAE et l'ANIA [Association nationale des industries alimentaires] pour maintenir le leadership international de la France en matière de produits fermentés.