

Le microbiote intestinal: une caractérisation à haute résolution pour une meilleure compréhension du lien avec notre santé

14 octobre 2020

Le microbiote intestinal : une multitude de microbes pour prendre soin de nous

— Depuis notre naissance, nous vivons en symbiose, une relation gagnant/gagnant, avec les micro-organismes présents dans notre corps et plus précisément dans nos intestins : plus de 10 000 milliards de bactéries pesant environ 200 grammes ! Cette relation est essentielle pour nous garder en bonne santé. En contrepartie, ils se nourrissent de nutriments que nous ne pouvons pas assimiler. Ces micro-organismes, qui constituent notre microbiote intestinal, sont principalement des bactéries, mais aussi des archées, champignons et virus. Chacun de nous a un microbiote intestinal qui lui est propre, comparable à nos empreintes digitales. Le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans les fonctions immunitaires, digestives, neurologiques et métaboliques. Une relation altérée entraîne une diminution de la diversité de bactéries dans nos intestins et une réduction de l'efficacité de notre système immunitaire, ce qui augmente le risque de contracter des maladies. Ainsi, la préservation de cette symbiose homme-microbiote est essentielle au maintien de notre santé.



Source Arte, Yuzu production, INRAE

L'étude et la compréhension du microbiote intestinal pourraient conduire à améliorer notre santé

— Ces dernières années, de nombreuses études ont été menées afin de mieux comprendre le rôle du microbiote intestinal dans notre santé. Une altération et dysfonctionnement du microbiote intestinal ont ainsi été associés à différentes pathologies, comme les diabètes (type 1 et 2), maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladies cardiovasculaires, obésité, cirrhose... Le microbiote intestinal dialogue avec notre cerveau et plus récemment des études ont montré que les bactéries de nos intestins pouvaient être impliquées dans le développement de troubles neurologiques tels que la maladie de Parkinson, l'autisme et la schizophrénie par exemple. Il ne fait donc plus de doute que le microbiote intestinal joue un rôle important dans le maintien de notre santé !

De nombreuses questions sur son implication restent toutefois encore à approfondir à ce jour.

Pourquoi un individu réagit mieux à un traitement médical qu'un autre ? Pourquoi l'effet de compléments alimentaires de types probiotiques est différent en fonction des individus ? Pourquoi certains infectés par un virus ou une bactérie pathogène développeront des symptômes plus ou moins sévères et d'autres non ?

Le microbiote intestinal semble être un facteur important et la science permettra probablement dans un futur proche d'y répondre. Ces prochaines années, l'un des plus grands défis de la recherche sur le microbiote consistera à définir ce qu'est le microbiote intestinal d'individus en bonne santé et de déterminer si un changement dans la composition de celui-ci est la cause ou la conséquence d'une maladie spécifique. Une meilleure compréhension ouvrira également la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques personnalisées visant à intervenir sur la

composition du microbiote pour traiter des maladies ou en atténuer les symptômes.

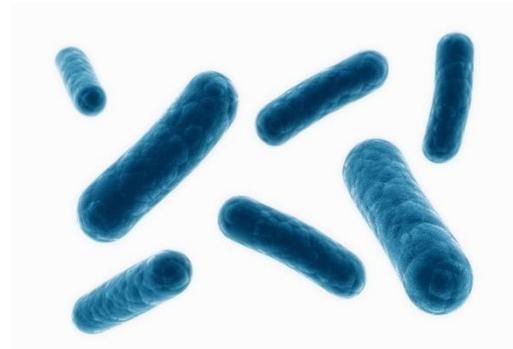
Comment étudier le microbiote intestinal ?

— La relation homme --micro-organismes suscite un fort intérêt mondial et ceci s'est accentué au cours des dernières décennies avec le développement exponentiel des technologies de séquençage de l'ADN à haut débit, rendant ainsi possible la caractérisation de nombreuses communautés microbiennes, notamment celles présentes dans nos intestins. Le projet Européen MetaHIT (Métagénomique du tractus intestinal humain), coordonné par l'INRAE, a servi de catalyseur dans les recherches sur le microbiote humain.

Quels sont les micro-organismes présents dans nos intestins ? Sont-ils nombreux ? Que font-ils ?

Pour y répondre, un échantillon de selles devra être analysé par la métagénomique.

La métagénomique est une technique moderne de génomique permettant l'étude des micro-organismes directement dans leur environnement naturel, en contournant la nécessité de les isoler et de les cultiver en laboratoire. Plusieurs étapes seront nécessaires : extraire l'ADN des bactéries présentes dans l'échantillon, lire ces fragments d'ADN en les séquençant, puis comparer les séquences obtenues à celles déjà listées dans une base de données afin de définir quelle bactérie est présente et en quelle quantité. Un volume considérable de données informatiques est ainsi généré et analysé. Les étapes de traitement des échantillons (collecte, stockage, extraction de l'ADN et séquençage) sont cruciales et nécessitent d'être validées et standardisées afin d'obtenir une analyse



robuste du microbiote et d'éviter les biais technologiques. Pour séquencer l'échantillon, c'est-à-dire lire l'ADN microbien, deux principales méthodes existent : le séquençage de l'ADNr 16S qui cible uniquement un seul gène de la bactérie, ou le séquençage entier nommé métagénomique shotgun qui s'intéresse à l'ensemble des gènes des bactéries présentes dans l'échantillon.

Pourquoi MetaGenoPolis a choisi la métagénomique shotgun ?

— Pour étudier l'ensemble du matériel génétique des micro-organismes présents dans un échantillon de selles sans a priori. Cette technique de séquençage fournit une image plus précise du microbiote intestinal, à des rangs taxonomiques au niveau de l'espèce et souche. Elle permet également d'obtenir la fonctionnalité du contenu des gènes séquencés afin de formuler des hypothèses sur les potentiels fonctionnels du microbiote. Dans nos projets de recherche, nous cartographions le microbiote intestinal pour identifier quelles bactéries sont présentes et déterminer leur rôle.



Florian Plaza Onate, PhD

MetaGenoPolis INRAE

« L'étude de communautés microbiennes synthétiques montre que l'extraction d'ADN et le traitement bioinformatique impactent fortement la qualité des résultats produits. Pour faire face à ces potentiels biais technologiques, nous mettons en oeuvre à MetaGenoPolis des protocoles validés et standardisés dans l'ensemble de notre chaîne de traitement. »

Une analyse du microbiote intestinal de plus en plus pointue

— Une vision détaillée de la composition du microbiote intestinal et de sa variabilité entre individus permettra une meilleure compréhension du lien entre le microbiote intestinal et les maladies. Un tel niveau d'analyse nécessite l'utilisation d'outils bioinformatiques performants qui permettront d'identifier les gènes présents dans les bactéries afin de les classer au niveau le plus précis qui est la souche bactérienne. Certains de ces outils sont freinés par la disponibilité des génomes de référence qui sont loin de couvrir toute l'étendue des bactéries existantes. Certains identifient avec précision les gènes centraux présents dans toutes les souches d'une espèce bactérienne, et moins les gènes accessoires. L'identification des gènes accessoires des bactéries est pourtant essentielle en recherche clinique et en épidémiologie car ils assurent des fonctions spécifiques à certaines souches, telles que la pathogénicité ou la résistance aux antibiotiques.



A MetaGenoPolis, nous proposons une nouvelle méthode bioinformatique appelée MSPminer, qui, en combinant les informations provenant de centaines d'échantillons métagénomiques, a permis de reconstituer le répertoire de gènes de plus de 1900 espèces bactériennes du microbiote intestinal humain, dont plus de 70% étaient auparavant inconnues. Les pan-génomes des espèces métagénomiques (MSP) capturent et distinguent non seulement les gènes principaux mais aussi les gènes accessoires des espèces microbiennes.



Florian Plaza Onate, PhD
MetaGenoPolis INRAE

« De nombreuses expériences ont révélé une diversité phénotypique parfois importante au sein de souches appartenant à la même espèce. Dans le cas du microbiote intestinal humain, ces différences peuvent avoir un impact majeur sur la santé de l'hôte. Ainsi, certaines souches commensales d'*Escherichia coli* sont parfaitement inoffensives tandis que d'autres sont des pathogènes dangereux résistants à quasiment tous les antibiotiques. Cette diversité intra-espèce résulte bien souvent d'une variabilité génétique (polymorphisme nucléotidique, contenu en gènes) qui peut être caractérisée par séquençage métagénomique shotgun, technique à haute résolution permettant une analyse jusqu'au niveau souche. »

Référence :

<https://academic.oup.com/bioinformatics/article/35/9/1544/5106712>

Pour en savoir plus sur le traitement bioinformatique des données métagénomiques et sur cette nouvelle méthodologie de pan-génomiques des espèces métagénomiques (MSP), inscrivez-vous au webinar de Florian Plaza Onate du vendredi 6 novembre 2020 : <https://www.lecampus.online/conferences/alexandre-cavezza>

Rédigé par Anne-Sophie ALVAREZ

Responsable communication

MetaGenoPolis by INRAE

<http://mgps.eu/>