

Le Pr Joël Doré, directeur de recherche et de l'Unité Microbiologie de l'alimentation, directeur scientifique de MetaGenoPolis, centre INRAE (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement), expert en recherche sur le microbiome intestinal* appliquée à la santé et à la nutrition de l'homme et de l'animal.

Le microbiote, marqueur de bonne composition

Les micro-organismes qu'il contient nous définissent, ainsi que notre (bonne) santé ; ils reflètent la façon dont on vit et, surtout, ce que l'on mange. Les déterminants d'une symbiose réussie avec le Pr Joël Doré, écologiste microbien !

Dr Brigitte Blond



Plateforme de métagénomique fonctionnelle permettant l'analyse de l'ensemble des génomes du microbiote intestinal. MetaGenoPolis INRAE.

© Ludovic Lecouster

« C'est davantage un écosystème qu'une bactérie en particulier qui doit être transféré pour plus d'efficacité. »

70 à 80 %
des personnes
souffrant
d'obésité et
de diabète ont
un foie gras

Il intègre quelques années plus tard l'INRA de Jouy-en-Josas et s'intéresse alors à un nouvel « organisme porteur » (l'humain !), à la façon dont la nutrition façonne son microbiote et ainsi détermine la bonne santé d'un individu, ou à l'inverse une « grande maladie de société », telle qu'un diabète...

Les premières observations sur les anomalies du microbiote ont été faites sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les fameuses MICI, où il était à l'évidence appauvri, certaines bactéries dominantes, commensales*, ayant disparu du paysage microbien. « Une en particulier, observe le Pr Doré, *Faecalibacterium prausnitzii*, anti-inflammatoire, qui fait d'ailleurs l'objet d'un développement, par une petite société pharmaceutique (Exliom), dans l'espoir d'induire et de prolonger les phases de rémission pour la maladie de Crohn grâce à des gélules de cette bactérie-médicament. »

Diabète et microbiote

« Nous avons montré aussi, pour les patients souffrant de maladies métaboliques cette fois, surpoids et/ou diabète, avec le Pr Karine Clément de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, que leur microbiote est altéré », signale-t-il. ▶

L'Homme est définitivement microbien. À chaque interface mucosale (de muqueuses), croît et se multiplie un microbiote, et c'est le cas bien sûr de l'intestin qui abrite la plus grande variété de ces micro-organismes. On devient donc microbien dès la naissance, et les bactéries qui habitent l'intestin ne sont pas tout à fait les mêmes et dans les mêmes proportions d'un individu à l'autre...

Le Pr Doré a fait du microbiote son sujet de prédilection, et ce, dès le tout début de sa carrière, alors ingénieur agronome, à l'INRA où il étudiait déjà en 1983 le microbiote intestinal... mais celui des ruminants : la vache dispose en effet d'un immense fermentateur de 100 litres, qui contient des milliards de microbes dont elle dépend pour son énergie et sa survie.



© Ludovic Lecouster

Biobanque labellisée Centre de Ressources Biologiques pouvant contenir jusqu'à 600 000 échantillons. MetaGenoPolis INRAE.

« L'humain est intimement associé à ses microbiotes. »



© Ludovic Lecouster

Entrée des tubes barcodés dans la biobanque pour leur stockage à - 80 °C. MetaGenoPolis INRAE.

- ▶ Et que des interventions nutritionnelles chez certains d'entre eux permettent de restaurer un microbiote complexe, riche, associé alors à des conditions plus favorables, c'est-à-dire une amélioration des paramètres glycémiq- ues, une réduction de l'inflammation de bas grade et de la résistance à l'insuline. Pour que cela fonctionne, le microbiote ne doit pas être trop appauvri. La composition du microbiote, ainsi prédictive de la réponse au traitement, influe sur la prise en charge. Une « déviation » du microbiote intestinal a été objectivée également pour la maladie du foie gras (la NASH), et par extension la cirrhose. Un transfert de microbiote fécal protégerait les patients atteints de cirrhose en leur permettant d'attendre un greffon hépatique, de dernier recours.

Des influences multiples du microbiote

« Par ailleurs, depuis une poignée d'années, nous étudions avec nos collègues de l'Institut Gustave Roussy les interactions possibles entre le microbiote et les traitements des cancers : la réponse à la chimiothérapie ou à l'immunothérapie serait conditionnée par la structure du microbiote », note le Pr Doré.

Enfin, les maladies neurologiques, sclérose en plaques, Parkinson, mais encore, ce qui est a priori plus inattendu, les maladies psychiatriques, dépression ou autisme, seraient en lien avec l'intégrité du microbiote. ▶

Une banque d'un million de microbiotes en perspective !

Le projet French Gut (pour Intestin Français), visant à collecter 100 000 échantillons de microbiotes de Français a priori sains, entre dans un projet plus vaste, Million Microbiome of Humans, construit avec la Suède, l'Estonie, le Danemark, la Chine ou les États-Unis.

Les données d'un million d'échantillons de microbiotes, anonymisées bien sûr, seront ainsi, à terme, en accès libre pour les chercheurs du monde entier. Cette banque permettra de caractériser les microbiotes de personnes en bonne santé, et ce, selon leur âge, le genre, la taille, le poids, etc., pour définir des « normes », à l'image des analyses de sang.

« Pour atteindre l'objectif français, nous travaillerons en partenariat avec l'Inserm et l'AP-HP (à la tête de grandes cohortes) et ferons un appel aux dons (de microbiote) », annonce le Dr Alexandre Cavezza qui dirige MetaGenoPolis. Démarrage du projet français en 2021.



© Ludovic Lecouster

Procédures standardisées de préparation des échantillons visant à garantir leur intégrité et leur ADN. MetaGenoPolis INRAE.



© Ludovic Lecouster

Préparation des ADN extraits des échantillons en vue de leur séquençage. MetaGenoPolis INRAE.



© Ludovic Lecouster

Le séquençage à haut débit de l'ADN des bactéries vivant dans le tube digestif permet la caractérisation de leur microbiote intestinal et la stratification des individus, ce qui ouvre la voie à une médecine personnalisée. MetaGenoPolis INRAE.

Si notre génome (humain) porte **23 000 gènes**, chacun de nous abrite également en moyenne **600 000 gènes microbiens**

▶ À rebours en effet de la vision psychanalytique qui prévalait jusqu'ici, a été mise en évidence une composante biologique, ici une dysbiose*.

«Il s'agit maintenant, indique-t-il, de démontrer qu'il existe un lien de causalité entre la qualité du microbiote et l'affection. Nous avons effectivement un début de preuve pour la dépression et la NASH grâce à des modèles animaux stériles à qui l'on a inoculé le microbiote de patients et qui ont alors reproduit leurs symptômes.» Des chercheurs américains ont procédé de la même façon pour l'autisme dont l'incidence a augmenté depuis 60 ans de façon incontrôlée, une naissance sur 50 étant concernée aux États-Unis par les troubles du spectre autistique... La transplantation fécale améliore les symptômes de l'autisme (associé à un syndrome de l'intestin irritable), permettant une reconstruction de la symbiose hôte/microbiote.

Symbiose altérée

Ce n'est pas simplement le microbiote qui est en cause, mais également des paramètres « humains » comme la perméabilité intestinale, une inflammation de bas grade et le stress

Restaurer la symbiose

Ce peut être à court terme vital, comme dans le cas de certains cancers du sang où les traitements décapitent la flore intestinale. On peut aujourd'hui au décours des traitements, faire un transfert de microbiote autologue (où l'on est son propre donneur d'un échantillon de selles prélevé préalablement à la chimiothérapie), ce qui permet de reconstruire à plus de 90 % le microbiote d'un patient. Si le transfert autologue est irréalisable, un transfert allogénique, d'un donneur en bonne santé, est alors indiqué. En cours de développement, par la même société (MaaT Pharma), des formes orales, encapsulées, de microbiote.

Une partie des équipes de l'Unité MétaGenoPolis INRAE réunissant des scientifiques "Microbiote" (biostatisticiens, bioinformaticiens, ingénieurs de recherche, doctorants, etc.), des directeurs scientifiques, exécutifs, responsables de laboratoire, la communication, le business développement, etc.



© Ludovic Lecouster

oxydant, le tout à l'origine du cercle vicieux qui entretient la dysbiose* intestinale. Faute d'intervention « nutrithérapeutique », la relation de l'Homme avec ses microbes est durablement perturbée.

Cette constatation de la symbiose nécessaire hôte/microbiote est au cœur du projet « Homo.symbiosus » : chez certains diabétiques, les anomalies du microbiote sont concomitantes de celles des paramètres biologiques de l'hôte. Et agir sur la glycémie ou sur le microbiote seulement ne suffit pas à régler la situation. Pour qu'une intervention soit plus efficace, elle doit prendre en compte tous ces déterminants, ce qui rejoint l'approche holistique* des principes hygiéno-diététiques, avec des conséquences positives sur le surpoids et la régulation hormonale. « Une hypothèse que nous allons tester grâce au projet européen ERC : si l'on crée un diabète avec un régime trop gras et sucré chez l'animal, altérant ainsi la symbiose hôte/microbiote, peut-on actionner plusieurs leviers dont le stress oxydant, avec



des nutriments particuliers, pour revenir à la normale ; et qu'en sera-t-il chez l'humain ? », questionne-t-il.

Recherche et développement

« *Un grand pan de notre activité concerne nos collaborations avec des partenaires industriels, comme la mise au point d'un pain vecteur de fibres végétales très variées, de graines de céréales, un pain goûteux et deux fois plus riche en fibres qu'un pain complet* », décrit le Pr Doré. Celui-ci a fait l'objet d'une étude « humaine » sur des personnes à risque métabolique, prédiabétiques, un critère apprécié sur le tour de taille : une étude en double aveugle, dans les règles de l'art... et le résultat est probant : après 8 semaines de 150 g de pain par jour, le multifibre, aujourd'hui commercialisé sous la marque L'Amibiote, module le microbiote en sélectionnant des bactéries anti-inflammatoires, ce qui se traduit par une amélioration du cholestérol sanguin et de la résistance à l'insuline (de 20 % moindre). ●

Lexique*

Microbiote

comprend toute la population de micro-organismes qui colonise un endroit ou un organisme particulier ; est défini par les microbes qui composent cet écosystème, soit des bactéries, des levures, des champignons, des virus, des phages

Microbiome

fait référence à la constitution génétique du microbiote ; l'ensemble des gènes des micro-organismes (qui composent le microbiote)

Commensales

étymologiquement « qui mangent avec »

Dysbiose

déséquilibre du microbiote

Holistique

doctrine considérant des phénomènes comme des totalités

MICI

maladie de Crohn et recto-colite hémorragique