

## Biodiversité: microbiome et microbiote

Bernard David

► **To cite this version:**

Bernard David. Biodiversité: microbiome et microbiote. 35ème journée du GAICRM-Groupement d'Allergologie et d'Immunologie clinique du Rhône moyen, Mar 2012, Suze-la-Rousse, France. <pasteur-01349062>

**HAL Id: pasteur-01349062**

**<https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-01349062>**

Submitted on 26 Jul 2016

**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.



35<sup>e</sup> journée du GAICRM  
Symposium du 31 mars 2012  
Suze la Rousse

## Biodiversité : microbiome et microbiote

Professeur Bernard DAVID  
Institut Pasteur

La biodiversité est la résultante de toute une série d'interactions entre les différentes espèces vivantes constitutives d'un milieu donné, ou écosystème, et les conditions de milieu dans lequel elles évoluent. Parmi toutes les espèces présentes dans l'univers, le monde bactérien représente un contingent important qui vit en permanence avec l'homme depuis qu'il existe.

Dès notre naissance, nous vivons en symbiose avec des centaines de milliards de bactéries.

Chaque population possède un écosystème et un habitat qui lui est favorable (niche écologique). Ainsi, nous retrouvons ces micro-organismes dans tous les recoins de notre corps jusqu'au plus profond de nos organes qu'ils colonisent avec une grande diversité selon les territoires qu'ils occupent (tube digestif, peau, nez, oreille, vagin, bronches, etc..)

Cette étonnante diversité des propriétés physiologiques de ces micro-organismes nécessaires à la vie dans ces milieux illustre l'extraordinaire capacité d'adaptation, fruit de l'évolution des bactéries depuis leur apparition sur terre il y a près de 4 milliards d'années.

L'estimation de la biodiversité des bactéries a longtemps été limitée, par les techniques de culture qui ne permettaient pas d'identifier de multiples espèces bactériennes incultivables. Mais depuis une vingtaine d'années, comme le souligne Jean Weissenbach (Génoscope, EVRY) l'un des plus grands pionniers mondiaux de l'exploration et de l'analyse des génomes, en particulier de celles du génome humain : « l'utilisation de méthodes moléculaires consistant à analyser la séquence d'ADN d'un gène particulier (gène de l'ARN ribosomique 16S), présent chez tous les organismes, a permis d'évaluer l'étendue de cette diversité. Ce gène universellement répandu présente, d'une espèce à l'autre, de petites variations qui sont caractéristiques de chaque espèce.

On s'est ainsi rendu compte que cette diversité est beaucoup plus importante qu'on ne l'avait imaginé et que le nombre d'espèces observées dans les milieux naturels dépasse largement (plus de 1000 fois) le nombre d'espèces qu'on sait cultiver. » (10)

. Ainsi, au sein de ce monde microbien, les plus gros progrès sont en train de s'accomplir grâce à une nouvelle stratégie, baptisée "métagénomique" ou "génomique environnementale" qui permet d'appréhender "en bloc", la biodiversité de populations entières de bactéries et d'autres microorganismes vivant dans des écosystèmes complexes (sols, bassins d'épuration, milieu marin, flore digestive, etc.). (8)

La métagénomique est un procédé méthodologique qui vise à étudier le contenu génétique d'un échantillon issu d'un environnement complexe (intestin, océan, sols, etc.) trouvé dans la nature (par opposition à des échantillons cultivés en laboratoire). Le but de cette approche, via le séquençage direct de l'ADN présent dans l'échantillon, est d'avoir non seulement une description génomique du contenu de l'échantillon mais aussi un aperçu du potentiel fonctionnel d'un environnement. (2)

L'utilisation du préfixe « méta » fait référence à « ce qui vient après ». Ici, la métagénomique vient après la génomique en étudiant les organismes microbiens directement dans leur environnement sans passer par une étape de culture en laboratoire.

Les données issues de la métagénomique démontrent que la biodiversité de l'infiniment petit est énorme !

Chez l'homme, chaque population de microbes formant en quelque sorte une communauté s'appelle désormais le microbiote humain, autrefois dénommée « flore bactérienne », et l'ensemble des gènes que possèdent ces microbes est intitulé le microbiome.

Ces microbes formant le « microbiome humain » vivent à la surface et dans les profondeurs de nombreuses parties de notre corps. On estime que le nombre de cellules microbiennes dépasse celui des cellules hôtes par un facteur d'au moins 10 et qu'elles codent environ 100 fois plus d'information génétique que le génome humain. On sait aujourd'hui que les microbes jouent un rôle important dans la santé humaine et qu'ils peuvent agir soit en tant que pathogènes (infections) soit en tant que communautés bénignes qui éloignent les pathogènes, (immunité innée). Grâce aux nouvelles méthodologies de la génétique moléculaire, il sera sans doute possible de mieux définir leur implication dans certains problèmes de santé chroniques comme les maladies gastro-intestinales, l'obésité, les maladies auto-immunes, le diabète, le cancer, l'arthrite, l'asthme et les maladies cardiovasculaires (6, 7))

Une étude parue dans *Science* en 2009 fournit la cartographie du microbiome humain la plus complète à ce jour montrant la répartition des 100 trillions environ de microbes vivant à l'intérieur et à la surface du corps. C'est une base pour comprendre le rôle des microbes dans à la fois le maintien d'une bonne santé et leur implication dans certaines maladies.

Les premiers travaux sur l'analyse des divers microbiotes colonisant les organes humains ont été effectués sur le **microbiote intestinal humain** par différentes équipes de chercheurs dont Gérard Corthier (INRA) qui souligne que la majorité des bactéries de notre système digestif se trouve dans le côlon et qu'au total, nous avons 1 kg de bactéries dans notre tube digestif !

Le microbiote intestinal est un modèle de biodiversité :  $10^{14}$  microorganismes, soit 10 fois le nombre de nos cellules somatiques et germinales, un pool de gènes 100 fois supérieur au génome humain, environ 1000 espèces, une activité métabolique égale à celle du foie.

L'immense majorité des bactéries intestinales appartiennent aux *Firmicutes*, regroupant des bactéries anaérobies à Gram positif et largement incultivables, et aux *Bacteroidetes* regroupant des bactéries anaérobies à Gram négatif. (3)

Les autres familles (*Protéobactéries* comme les entérobactéries, *Lactobacillaceae*, *Mollicutes*) sont en quantité négligeable, ce qui ne signifie pas qu'elles soient inutiles. Philippe Sansonetti (Institut Pasteur) pense que le microbiote humain est plus qu'un complexe symbiotique hérité d'une longue coévolution concernant invertébrés comme vertébrés, mais un véritable organe supplémentaire auquel viennent d'ailleurs s'associer d'autres flores : buccale, génitale, cutanée. D'où la notion de super organisme tendant à faire un tout cohérent de l'homme et de ses flores. Il ajoute que « Le microbiote intestinal, une fois constitué dans les premiers mois de la vie, montre une extraordinaire stabilité et une remarquable résilience, particulièrement à la suite d'un traitement antibiotique où l'on observe une quasi restitution des espèces constitutives et de leurs grands équilibres. Dans cette perspective on peut considérer que génome humain et génome de son microbiote forment un tout maintenant appelé hologénome ». )

« Sans microbiote, de nombreuses espèces végétales et animales, à commencer par l'homme, ne seraient sans doute pas apparues, ou auraient disparu, des phyla entiers s'éteignant dans des périodes critiques où les conditions écologiques et climatiques rendaient vitale la présence de bactéries commensales. » (9)

Dans le cadre du Human Microbiome Project (HMP), les National Institutes of Health (NIH) des États-Unis, prévoient de séquencer et d'analyser les génomes du microbiome humain dans certaines parties du corps afin de déterminer s'il existe un groupe de microbiotes de base commun à tous les humains. Si tous les travaux scientifiques concernant le microbiome humain se sont portés en premier lieu sur le tube digestif, c'est que le colon de cet organe concentre le plus de bactéries puisqu'on y trouve 100 milliards de bactéries dans un gramme de selles et qu'il est indispensable de disposer au départ d'un large spectre de colonies bactériennes. Ce n'est pas le cas de la peau, des muqueuses, des poumons etc...). Cependant, d'autres études ont été entreprises dans la salive où a été établi un microbiome salivaire qui serait susceptible de jouer un rôle dans la pathologie buccale et d'interagir avec le microbiote intestinal et d'autres microflores présentes dans notre organisme.

Le problème est plus complexe avec l'appareil pulmonaire qui, certes, héberge des bactéries dans les voies respiratoires supérieures (nez, pharynx) avec de nombreuses variétés pouvant entraîner une inflammation ou une infection et développer une pathologie infectieuse pulmonaire, mais qui restent localisées dans la partie haute du poumon. Autrement dit, classiquement, les voies respiratoires au-delà du pharynx chez le sujet sain étaient considérées comme stériles et que toute bactérie était chassée et neutralisée par les sécrétions des glandes bronchiques et par le mouvement de la membrane qui tapisse les bronches. Le concept sur la relation bactérie-poumon a pris une nouvelle dimension lors de l'hypothèse de la théorie hygiéniste formulée en 1989 par Strachan et étayée par les études épidémiologiques de l'équipe d'E. von Mutius qui a démontré un rôle protecteur des bactéries sur le risque de développement d'asthme chez de jeunes enfants en contact avec des animaux de ferme. Ces études ont contribué à remettre en avant l'hypothèse hygiéniste qui propose que l'actuelle augmentation des maladies allergiques soit en rapport avec une diminution des stimulations microbiennes pendant la petite enfance. La confirmation d'un rôle protecteur des bactéries a été apportée par l'équipe d'E. Von Mutius qui a identifié deux espèces bactériennes par culture directe dans les étables (*Acinetobacter lwoffii* et *Lactococcus lactis*). En effet, un traitement intra nasal par ces deux souches chez des souris sensibilisées a notablement supprimé l'inflammation allergique de la voie respiratoire comme démontré par le nombre d'éosinophiles dans le lavage bronchique, l'histologie du poumon et la fonction respiratoire. La conclusion a été que l'exposition de ces deux souches bactériennes provenant des environnements fermiers peut provoquer des réponses immunitaires Th1 qui pourraient contrebalancer les réponses Th2 provoquant l'asthme et les allergies.(1)

Ces observations et ces travaux ont incité certains chercheurs à mettre en évidence un microbiote dans les voies respiratoires supérieures et inférieures chez des sujets sains et des patients asthmatiques et selon les différentes études, des éléments nouveaux ont été apportés. Les résultats remettent en question l'enseignement médical traditionnel que les voies aériennes inférieures sont stériles et suggèrent que l'arbre bronchique contient une flore microbienne caractéristique différente chez les sujets sains et asthmatiques avec cependant des similarités. On trouve des bactéries *Haemophilus*, *Moraxella* et *Neisseria* dans les voies respiratoires des asthmatiques et des protéobactéries dans les deux populations. L'espèce Bactéroïdètes (*Prevotella* spp) est davantage présente chez les sujets témoins et surtout très réduite chez les patients souffrant d'asthme et de BPCO, ce qui suggère que *Prevotella* inhiberait la croissance d'autres bactéries. Le microbiote pulmonaire existe bien, mais la densité bactérienne est plus faible dans les voies respiratoires inférieures chez le sujet sain et la métagénomique donnera certainement plus de renseignements sur la diversité et l'identité d'autres populations bactériennes éventuelles. Les recherches ultérieures devront démontrer si des bactéries commensales participent à la physiologie du poumon (enzymes, réponse immunitaire activée et/ou inhibée) et à une pathologie évoluant vers la chronicité. (4, 5, 7)

C'est dans l'étude du microbiome que la recherche apportera, espérons-le, des solutions pour trouver des remèdes à des maladies comme le cancer, l'asthme et l'obésité, aux dérèglements des mécanismes immunitaires et aux affections chroniques. En effet, une différence entre les proportions de bons et de mauvais microorganismes chez les personnes atteintes de ces affections par rapport aux sujets sains pourrait être une cause déterminante dans la genèse et le développement de ces maladies. Tout comme le décryptage du génome humain dans les années 1990, l'apport extraordinaire de la métagénomique devrait révolutionner le monde médical en nous amenant à considérer autrement la biodiversité microscopique dont nous sommes l'hôte.

## Références

- 1- Armann J, von Mutius E. Do bacteria have a role in asthma development? *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 469-471
- 2-Brüls T, and Weissenbach J. The human metagenome: our other genome? *Human Molecular Genetics*, 2011 Oct 15; Vol. 20, Review Issue 2
- 3- Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2010) 34, 7—16
- 4- Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatics airways. *PLoS One* 2010; 5: e 8578.
- 5-Huang Y, Nelson C, Brodie E, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:372-81
- 6- Ley R, Backed F, Turnbaugh P. et al. Obesity alters gut microbial ecology. *PNAS* 2005; vol 102 n° 31 11070- 11075
- 7- Ngoc P. Ly, A. Litonjua, D. Gold, and J. Celedon. Gut microbiote, probiotics, and vitamin D: Interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1087-94
- 8-Pelletier E, Kreimeyer A, Bocs S. et al. *Candidatus Cloacamonas Acidaminovorans*. *J. Bacteriol.* 2008 Apr.; vol.190,N°7, 2572-2579
- 9- Sansonetti Ph. To be or not to be a pathogen: that is the mucosally relevant question. *Mucosal Immunol.* 2011 Jan; 4(1):8-14.
- 10- Weissenbach J, Gyapay, G., Dib, C., Vignal A, Morissette J, Millasseau P., Vaysseix G., and Lathrop M. A second-generation linkage map of the human genome. *Nature* 1992 ; 359, 794-801

## Remerciements à mes collègues de l'Institut Pasteur

BRISSE Sylvain	Plate-forme de Génotypage des Pathogènes et santé publique
COHEN Georges	Institut Pasteur/Génoscope
COURVALIN Patrice	Unité des Agents Antibactériens
SANSONETTI Philippe	Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire
TEKAIA Fredj	Unité de Génétique Moléculaire des Levures
TRIEU-CUOT Patrick	Unité de Biologie des Bactéries pathogènes à Gram-positif