

Analyse du microbiome, outil diagnostique pour le praticien

Joël Doré, Pierre Rimbaud

Points forts

- **Le diagnostic du microbiome dans les laboratoires est à la veille d'entrer dans la pratique médicale courante [1-3].**
- **De nombreuses associations microbiote-maladie sont confirmées expérimentalement [4].**
- **Les défis à relever pour le développement de diagnostics ad hoc en lien avec le microbiome sont clairement identifiés [5,6].**
- **Les bonnes pratiques pour réaliser une étude du microbiome sont identifiées [7].**
- **Toutes les étapes du processus peuvent être normalisées et standardisées [8].**

L'analyse du microbiome, déjà couramment utilisée pour la recherche médicale, va devenir incontournable en clinique pour prendre en charge de nombreuses maladies.

L'humain est microbien. Les enjeux de cette prise de conscience vont bien au-delà de la curiosité qu'elle soulève. Ce statut microbien de l'humain impacte trois conditions essentielles pour la préservation, le maintien ou la restauration de la santé : le mode de vie et l'alimentation, le suivi clinique et biologique, les traitements. Nous verrons ici comment l'intime relation hôte-microbiotes qui se construit après la naissance conduit à la symbiose et invite à un changement de paradigme nutritionnel et médical. Nous nous focaliserons sur le microbiome comme source d'informations essentielles pour le praticien, en documentant les formes de cette nouvelle pratique diagnostique et les contraintes qu'elle doit s'imposer pour être fiable et utile en clinique. Nous tâcherons enfin d'illustrer par quelques exemples les attentes que l'on peut raisonnablement mettre dans l'analyse du microbiote intestinal en pratique médicale.

Microbiote et microbiome

Pour l'humain, le microbiote est l'ensemble des micro-organismes avec lesquels il interagit en permanence. Il existe en réalité des microbiotes, sur la peau et au niveau de toutes les interfaces muqueuses de l'organisme, dont l'intestin. Le terme de microbiome fait référence à l'ensemble des génomes d'un microbiote. Par extension, on peut y inclure les transcrits (ARN messagers), les protéines, voire les métabolites issus des activités codées par les gènes du microbiome.

Bien que la microbiotique intègre l'ensemble des omiques, le présent écrit se focalisera sur le métagénome auquel donne accès le séquençage massif (dit *shotgun*) de l'ADN

extrait d'un échantillon biologique. Ne seront abordées ni la phylogénétique ribosomale (dite « métabarcoding ») qui repose sur le séquençage de fragments d'un gène marqueur de l'évolution bactérienne, ni la métatranscriptomique et la métaprotéomique qui explorent respectivement les ARN messagers et les protéines dominantes résultant de l'expression des gènes, ni la métabolomique qui identifie des métabolites. Le caractère informatif de ces techniques est néanmoins à considérer à côté de celui de la métagénomique et quelques messages clés concernant cette dernière s'appliquent par extension aux autres marqueurs microbiomiques.

L'humain microbien : un écosystème

De l'importance des événements de début de la vie

Né d'un environnement pratiquement stérile, le nouveau-né humain est exposé dès la naissance à une multitude de micro-organismes, d'origine principalement maternelle lors d'une naissance par voie basse et d'un allaitement au sein. Le développement chez l'individu des microbiotes (cutanéomuqueux, oropharyngé, gastro-intestinal) s'organise à partir de cette exposition initiale que complètent les expositions multiples qui suivent, liées aux apports des ingestats, de la promiscuité humaine et animale, des contacts avec l'environnement.

Dans l'appareil digestif, ces acquisitions précoces vont assurer une occupation de la lumière intestinale capable de faire barrière aux pathogènes, et conditionner le développement des potentiels fonctionnels du microbiote futur. Certaines données épidémiologiques sur les risques allergiques, métaboliques, infectieux donnent à penser que l'artificialisation des conditions de naissance et de petite enfance pourrait avoir contribué à l'augmentation d'incidence des maladies chroniques [9], comme le postule la théorie de l'hygiène selon laquelle des expositions microbiennes diverses sont nécessaires au développement d'une bonne homéostasie immunitaire.

L'évaluation du microbiome en pédiatrie pourrait donc revêtir une grande importance, notamment dans certains contextes à risque.

De l'importance du régime alimentaire

Le microbiote intestinal – la plus dense et la plus diversifiée des communautés microbiennes avec lesquelles interagit l'organisme humain – se structure en fonction de l'écologie locale et s'organise selon une chaîne trophique. Les sources premières de carbone et d'énergie sont des macromolécules complexes : endogènes pour ce qui concerne principalement les mucines

produites en permanence et utilisées par des symbiotes spécialisés; exogènes pour ce qui concerne essentiellement les fibres alimentaires des végétaux, qui nourrissent des commensaux dotés de l'équipement enzymatique nécessaire à leur digestion. Par l'apport de molécules prébiotiques qui structurent la succession des niches écologiques, le régime alimentaire est ainsi un levier puissant pour moduler le microbiote intestinal.

L'alimentation apporte non seulement des substrats que le microbiote est apte à métaboliser, mais également des substances bio-actives dotées d'effets trophiques et stimulants pour les cellules de la muqueuse intestinale, lesquelles participent à la régulation des populations microbiennes. Il s'agit de molécules dérivées des nutriments (acides gras, oligopeptides, saccharides, polyphénols, etc.) et de micro-organismes apportés notamment par les aliments fermentés.

Mais le bol alimentaire peut aussi véhiculer des composés nocifs. L'excès de viande rouge conduit par exemple à des phénomènes de putréfaction qui libèrent des composés cocarcinogènes ou athérogènes. L'abus de sel, de certains sucres simples, d'édulcorants intenses provoque également des effets visibles sur la composition du microbiote. Certains additifs alimentaires sont soupçonnés d'interférer avec le métabolisme des micro-organismes intestinaux. Quant à l'alcool, il a un effet direct sur le microbiote et il accroît surtout la perméabilité de la paroi intestinale, ce qui augmente le passage systémique de signaux pro-inflammatoires et perturbe la signalisation métabolique [10]. Un même effet délétère est provoqué par les émulsifiants qui sont fréquemment ajoutés aux denrées industrielles [11].

Une prise en charge nutritionnelle individualisée pourrait bénéficier de l'analyse du microbiome pour évaluer ses capacités fonctionnelles et l'efficacité des mesures diététiques.

De l'importance des médicaments

Les médicaments administrés par voie orale (ou fortement excrétés par la voie biliaire) ont pour la plupart un effet observable sur le microbiote

intestinal [12] : soit parce qu'ils sont localement métabolisés, soit parce qu'ils exercent une activité antibactérienne, soit parce qu'ils modifient les fonctions régulatrices de la muqueuse intestinale. Selon les cas, la métabolisation microbienne peut conduire à une activation ou au contraire une inactivation pharmacologique, expliquant que certaines réponses thérapeutiques dépendent du métagénome individuel. Il faut retenir que trois classes thérapeutiques impactent tout particulièrement le microbiote intestinal : les antibiotiques, les modificateurs du transit et les antisécrétoires gastriques. Leur impact est réversible après l'arrêt du traitement si le patient possède un microbiote robuste et résilient, mais peut laisser des stigmates dans le cas contraire.

En pratique, beaucoup de personnes prennent régulièrement des médicaments dont les conséquences mériteraient d'être évaluées. D'autre part, certaines thérapeutiques, notamment oncologiques, ont une efficacité qui paraît conditionnée par le profil du microbiome intestinal. Ainsi, l'analyse du microbiome est envisageable en thérapeutique dans diverses situations.

De l'importance du mode de vie

Plusieurs éléments du mode de vie ont des effets sur l'homéostasie intestinale. L'exercice physique, son intensité et sa régularité, impactent le profil microbiomique ; il est d'ailleurs possible qu'une partie des bénéfices observés résulte de cette interaction [13]. Le cycle veille-sommeil interagit également avec le microbiote intestinal [14], tout comme la vie au contact d'animaux, l'exposition chronique à certains toxiques et particulièrement le tabagisme [15]. Autre facteur à ne pas négliger, la mauvaise santé buccodentaire est une source de contamination intestinale par des espèces microbiennes qui fragilisent l'homéostasie et peuvent exercer localement une pathogénicité spécifique. Enfin, parce qu'il agit sur la perméabilité intestinale, notamment via l'augmentation des concentrations de cortisol, le stress chronique peut perturber l'homéostasie intestinale [16].

Dans certaines situations, évaluer le microbiome pourrait donc permettre de mieux apprécier l'état de santé et juger les effets d'une amélioration du mode de vie.

De l'importance de la relation hôte-microbes pour la santé

Nous venons d'évoquer de nombreux facteurs susceptibles d'impacter l'homéostasie intestinale. Ils peuvent agir directement sur le microbiote ou indirectement via divers paramètres de l'hôte. Cela revêt une importance particulière quand on envisage la possibilité de causalités circulaires, reliant les *fonctions du métagénome* avec la *perméabilité intestinale* et le *tonus inflammatoire*, lui-même source de *stress oxydant* [17]. Ces quatre leviers conditionnent la qualité de la symbiose, c'est-à-dire de l'interdépendance entre le microbiote et l'hôte. Cela donne les bases d'une révision conceptuelle du statut microbien de l'humain. Reconnaître ces causalités circulaires suggère qu'entre la santé et la maladie, plutôt qu'un continuum, puisse survenir une transition de phase du microbiome, conduisant à l'installation d'un nouvel état, défavorable et détectable. Certes la réponse à un stress modéré tel qu'un traitement antibiotique unique se traduit le plus souvent par un retour à l'état initial ; on parle alors de résilience [18]. C'est quand la robustesse du système est débordée que s'opère la transition vers un état stable alternatif entretenu par les causalités circulaires. La disparition des causes perturbatrices conduira alors, selon les individus, à des états plus ou moins éloignés de l'état basal. La preuve en a récemment été apportée dans un modèle animal montrant qu'un stress inflammatoire chronique peut altérer conjointement et durablement la composition du microbiote et l'histologie de la paroi intestinale [19].

Révélation du métagénome fécal

L'ADN extrait d'un échantillon de selles témoigne de la composition du microbiome intestinal total. Ce métagénome fécal se révèle associé à des états pathologiques variés, justifiant de chercher à en exploiter le potentiel diagnostique dans de nombreux contextes cliniques. Il apparaît que la combinaison du *métagénotype fécal* avec les paramètres cliniques et biologiques de l'hôte renseigne sur la qualité de la symbiose, son profil individuel et ses conséquences fonctionnelles. Cela souligne l'intérêt de pouvoir évaluer et monitorer l'état du microbiote en pratique médicale.

Apport du microbiome au diagnostic médical

L'importance diagnostique de la microbiologie est une histoire ancienne : les maladies infectieuses, qui constituaient la menace première à la naissance de la science microbienne, ont conduit à détecter les pathogènes (bactériens, viraux, fongiques, parasitaires) dans de nombreux contextes, d'abord par des méthodes de microbiologie classique puis, récemment, par des méthodes moléculaires. Une relation directe entre la maladie et la présence d'un agent infectieux a sous-tendu ces développements, dans une logique qui considérait le monde microbien comme un ennemi plutôt que comme l'allié fondamental de toute vie terrestre, tel qu'il est aujourd'hui reconnu [20]. Si la microbiologie moléculaire garde donc toute son importance en infectiologie, l'analyse des microbiomes dépasse à présent cette vision centrée sur les pathogènes pour explorer notre écosystème symbiotique et ses fonctions essentielles pour notre santé.

Les maladies chroniques, qui selon l'OMS concerneront une personne sur quatre en 2025, présentent dorénavant le risque sanitaire sous un jour nouveau. Certes, les agents pathogènes restent omniprésents (nos microbiotes nous en protègent) et menacent particulièrement certaines populations, mais les sociétés modernes voient l'incidence des maladies non transmissibles croître de manière incontrôlée. Il s'agit de pathologies chroniques évolutives, essentiellement à composante dysimmunitaire ou métabolique, de cancers, d'affections neurodégénératives et psychiatriques. Or une altération de la symbiose microbiote-hôte est régulièrement observée dans ces pathologies [21]. On peut citer par exemple les perturbations du microbiote dans les états dépressifs et les psychoses, les troubles du spectre autistique et du comportement alimentaire, les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, les diabètes, les maladies rhumatismales et auto-immunes, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les néphropathies, etc.

Par-delà le seul diagnostic nosographique auquel aboutit la démarche clinicobiologique associée à l'imagerie, le microbiome représente une

source d'informations complémentaires. L'analyse métagénomique peut orienter la prise en charge en identifiant un profil microbien particulièrement dysfonctionnel, en prédisant la réponse à certains médicaments, en indiquant l'intérêt de mesures diététiques, en fournissant des marqueurs d'action thérapeutique, en se substituant à des moyens de monitoring plus invasifs.

Outil de diagnostic stricto sensu...

Une perturbation fonctionnelle du microbiote a été observée dans un très grand nombre de maladies chroniques, par comparaison avec des témoins indemnes [22,23]. L'analyse du métagénome fécal par séquençage *shotgun* à haute résolution, quand elle a pu être effectuée, a permis de faire ressortir les gènes significativement différenciants, qu'ils soient sur- ou sous-représentés. Les génomes des espèces en jeu ont pu être identifiés dans quelques cas à partir des collections de souches existantes, ou bien reconstitués par des méthodes bioinformatiques [24]. Rappelons que la majorité des espèces identifiées grâce aux outils moléculaires dans le microbiote intestinal dominant ne sont pas représentées dans les collections de souches, mais que des génomes de haute qualité peuvent néanmoins être construits pour ces espèces. Dans les cas pouvant le justifier, ces signatures métagénomiques ont été brevetées.

À titre d'exemple dans le domaine des maladies hépatiques, la métagénomique a fait ressortir des signatures microbiomiques qui pourraient se substituer à une biopsie du foie pour évaluer la présence d'une cirrhose, avec une aire sous la courbe ROC de 0,92 [25]. Dans le domaine de l'obésité, une faible richesse en gènes du microbiote a été associée à un phénotype métabolique et inflammatoire significativement altéré [26]; en outre, la prévalence des patients à microbiote appauvri augmente avec la sévérité du phénotype, allant de 25 % dans le surpoids jusqu'à 75 % dans l'obésité morbide [27].

Pendant, la traduction de ces signatures en biomarqueurs robustes et leur validation pour un usage en clinique n'ont pas encore été conduites à leur terme. Nous détaillons ci-après les étapes qu'il reste à franchir.

Du profil métagénomique à l'évaluation de la symbiose...

Dans les exemples précédents, le microbiome à lui seul révèle des stigmates qu'il devrait être possible d'intégrer dans un système d'aide à la décision médicale. Nous avons souligné que la perméabilité intestinale, l'inflammation, le stress oxydant et la perte de richesse du microbiote sont les leviers d'un cercle vicieux à même de s'auto-entretenir. En outre, la plupart des situations cliniques évoquées ayant un volet immunitaire, il est essentiel de considérer que toute altération de la symbiose intestinale se traduira par des effets immunologiques systémiques, et réciproquement. On comprendra dès lors que l'analyse du métagénome fécal n'est qu'une composante de la démarche diagnostique visant à évaluer l'état du système qu'est la symbiose. Les paramètres à même de donner au praticien une vision globale de l'état de santé et de ses risques sont certes utilisés couramment dans le contexte de la recherche, mais tous ne sont pas encore disponibles auprès des laboratoires de biologie médicale usuels. Ils devront néanmoins s'inscrire dans un processus d'innovation diagnostique qui donnera à voir plus précisément l'état de la symbiose microbiote-hôte.

Outil de stratification et potentiel prédictif...

Dans plusieurs domaines médicaux, des signatures microbiomiques permettent de stratifier nettement la population et sont associées à des caractéristiques cliniques d'intérêt pour le praticien. Cela revêt une importance particulière quand ces signatures pourraient avoir une valeur prédictive, comme cela a été décrit dans des indications encore limitées mais sans aucun doute appelées à s'étendre.

- Dans l'obésité, où nous avons vu qu'une fraction des patients présente un microbiote intestinal appauvri, cette caractéristique est prédictive d'une moins bonne réponse à une restriction calorique, que l'on s'intéresse à la perte de poids ou à l'amélioration des paramètres lipidiques, métaboliques (insulinorésistance) ou immunologiques (CRP) [28].
- Dans la cirrhose, la composition du microbiote est associée à la survenue de complications

(encéphalopathie, infection d'ascite, cancérisation, acutisation). La perte de richesse en gènes est notamment un paramètre clé accompagnant la sévérité des atteintes, des formes compensées aux stades décompensés. Il est apparu que ce marqueur est prédictif des chances de survie du patient en absence de greffe hépatique [29].

- En oncohématologie, des observations analogues ont été faites chez les patients devant recevoir une greffe de moëlle osseuse. Un microbiote appauvri était également prédictif de moindres chances de survie à trois ans [30]. La composition du microbiote a encore pu être identifiée comme un indicateur clé du potentiel de réponse du patient dans la thérapie du cancer. Dans la chimiothérapie [31] ou l'immunothérapie basée sur des bloqueurs de points de contrôle immunitaire [32,33], où souvent moins de 50 % des patients répondent au traitement, le microbiote semble dicter le statut de répondeur ou non-répondeur. Les effets secondaires, notamment inflammatoires, semblent également impactés par la composition du microbiote [34]. La richesse du microbiote étant aussi un critère déterminant dans ce contexte, il a pu être démontré que l'administration d'antibiotiques avant ou durant l'initiation de l'immunothérapie peut promouvoir un statut de non-répondeur.

À côté de ces pathologies constituées, sévères, l'analyse du microbiome devrait aussi pouvoir enrichir l'appréciation de divers risques à toutes les périodes de la vie : risque gravidique (de diabète, d'éclampsie, de prématurité), risque néonatal du prématuré (de sepsis, d'entéocolite), risque cardiovasculaire global, risque de complications chez l'insuffisant rénal, risque évolutif en cas de stéatose hépatique, risque de rejet de greffe, risque de vulnérabilité (et même espérance de longévité) lors du vieillissement, etc.

On comprend dès lors que la mesure de quelques paramètres numériques dans le métagénome fécal pourra conduire le praticien à ajuster la prise en charge.

Prescrire une analyse du microbiome?

Dans quelles conditions un praticien pourra-t-il prescrire une analyse microbiomique, principalement du

métagénome fécal? Les travaux évoqués jusqu'ici font ressortir l'énorme fossé qui sépare les nombreux résultats de la recherche et l'absence d'outils disponibles en pratique professionnelle. D'innombrables signatures microbiomiques ont pourtant été postulées comme ayant un potentiel d'utilité diagnostique ou pronostique.

Nous pouvons envisager quelques raisons qui expliquent cette situation et dessiner un cahier des charges pour lever ces verrous, afin de permettre au praticien d'intégrer dans sa pratique la prise en compte du microbiome de son patient.

Comment prescrire : quand la rigueur dessine les futurs possibles

Dans sa pratique quotidienne, le médecin s'appuie sur le laboratoire de biologie médicale qui lui délivre les informations nécessaires pour affiner le diagnostic, monitorer l'évolution et évaluer l'impact du traitement prescrit. Pourquoi ne pas lui donner le moyen de prescrire l'analyse d'un paramètre microbiomique? Deux écueils se présentent : d'une part l'absence de standards solides et reconnus pour un usage diagnostique, d'autre part l'absence de recommandations explicites concernant la conduite à tenir en fonction des résultats.

Certes, quelques sociétés commercialisent des analyses fécales plus ou moins pertinentes, demandées par des patients légitimement curieux de connaître l'état de leur microbiote, ou inquiets de savoir s'il ne serait pas en cause dans leurs problèmes de santé. Les résultats délivrés sont néanmoins peu interprétables en l'absence de valeurs de référence et peu utiles faute de validation clinique de leur valeur prédictive effective.

L'évolution technique, avec notamment l'avènement de la métagénomique *shotgun*, a récemment conduit au développement de standards exigeants. Ils permettent de produire des données numériques qui sont dorénavant fiables, aisément interprétables et reproductibles d'un moment à l'autre et d'un laboratoire à l'autre [35]. Cette approche permet enfin de caractériser en détail l'écosystème intestinal et de suivre son évolution. Toutes les étapes du processus d'analyse restent toutefois critiques, de la collecte des selles à l'extraction d'ADN et son séquençage, jusqu'à la

mise en œuvre des équipements et algorithmes bioinformatiques puis l'interprétation biostatistique, lesquelles nécessitent une expertise hautement spécialisée. Il n'en demeure pas moins que la maturité des outils et des compétences est désormais en mesure d'accompagner les études cliniques appropriées pour en faire bénéficier la pratique médicale.

Du premier sphygmographe portable d'Étienne-Jules Marey en 1860 au tensiomètre brachial de Scipione Riva-Rocci amélioré par Nikolai Korotkov en 1905, il faudra attendre 1950 pour que l'importance de la mesure de tension artérielle dans le diagnostic médical soit pleinement reconnue. Il faut souhaiter que la métagénomique *shotgun* mettra moins de temps pour apporter aux médecins et à leurs patients la capacité de lire des paramètres microbiomiques! Paramètres dont les références de normalité auront été établies dans différents contextes ethnodémographiques et cliniques et pour lesquels, comme pour tout outil diagnostique, seront progressivement affinés des *seuils* de prédiction de risque et de décision thérapeutique.

Ne perdons pas de vue que des analyses aussi courantes que les bilans lipidique ou glycémique continuent, après des décennies d'usage, d'être l'objet d'ajustements concernant les techniques, les marqueurs, les seuils et leurs modalités de prise en compte. Quant aux examens biologiques plus récents, leur place dans la démarche diagnostique et la décision thérapeutique est l'objet de perpétuelles adaptations. Comme pour toutes les constantes biologiques utilisées quotidiennement, la traduction des paramètres microbiomiques en conduites à tenir devra nécessairement tirer parti d'une expérience acquise au fil des prescriptions, afin de développer des schémas décisionnels de plus en plus efficaces.

Que prescrire : l'émergence de nouveaux critères biologiques

Les « signatures » découvertes par les chercheurs ou les « profils » commercialisés en dehors de la pratique médicale recommandée n'ont pas vocation à entrer tels quels dans l'arsenal des analyses de biologie médicale [36]. L'intérêt d'une information concernant le microbiome réside dans le fait qu'il s'agit d'une cible pour une action

thérapeutique contrôlable. Il s'agit donc de développer activement l'expérimentation clinique dans ce domaine, tout particulièrement en conditions de vie réelle.

D'un point de vue pratique, on peut aussi observer que la principale difficulté en médecine préventive est d'obtenir une modification pérenne des comportements d'hygiène de vie et une observance effective des préconisations diététiques. Un intérêt notable de l'analyse microbiomique est de sensibiliser le patient à ces enjeux en lui donnant à voir les insuffisances de son microbiote intestinal et les effets favorables des efforts auxquels il consent pour les améliorer.

Richesse en gènes et robustesse de la symbiose – quand le microbiote n'est pas coupable

Quand il prescrit une analyse du métagénome fécal, le praticien peut principalement en attendre la possibilité d'exclure un rôle du microbiote dans les affections dont souffre le patient. Il s'agit souvent de la première préoccupation du patient lui-même.

Un paramètre essentiel est apparu comme témoignant d'une fragilité écosystémique : il s'agit de la simple quantité de gènes différents, dite « compte de gènes » (*gene count*). Inutile de traduire cela en (bio)diversité en se référant à des indices qui amalgament des données d'abondance (*richness*) et de répartition (*evenness*) caractérisant la distribution des taxons (par exemple : espèces ou genres bactériens). Ce seul paramètre numérique qu'est le compte de gènes se révèle très informatif dans la mesure où :

1. il permet de stratifier une population en quantiles de richesse;
2. il constitue une métrique fiable et simple à interpréter;
3. il informe sur l'état global du microbiote individuel de manière contrôlable.

Dans de très nombreux contextes, une grande richesse en gènes est associée à une forte robustesse du microbiote (c'est-à-dire une capacité à résister aux stress) et chez l'hôte à des paramètres physiologiques favorables à la santé. Dans le surpoids et l'obésité, on l'a vu, microbiotes riches *versus* pauvres distinguent des individus qui diffèrent significativement en matière de bilan

métabolique et immunoinflammatoire. Grâce à des seuils établis dans des populations définies, il sera possible de proposer une valeur prédictive négative pour éliminer avec une forte probabilité l'implication du microbiote dans des troubles cliniques (donc de récuser la nécessité de s'en préoccuper).

En cas de doute ou de microbiote franchement appauvri, l'analyse pourrait être complétée par des paramètres plus détaillés, tels que la raréfaction d'espèces normalement dominantes chez le sujet sain [37], ou bien l'insuffisance de certaines capacités fonctionnelles, ou encore l'envahissement par des espèces opportunistes (notamment d'origine buccodentaire), voire la perturbation concomitante de biomarqueurs sanguins (ou urinaires) pouvant témoigner d'une perméabilité intestinale excessive, d'un état inflammatoire local ou systémique, de métabolites ou toxines délétères. Une enquête clinique devrait bien entendu explorer l'hygiène de vie et les conduites alimentaires, ainsi que la prise de médicaments susceptibles d'altérer la symbiose. Il serait alors logique de renouveler l'analyse après une période de correction diététique et d'éviction des facteurs nocifs et d'entreprendre un éventuel traitement spécifique en cas d'anomalie persistante.

Conclusion

La relation hôte-microbiotes est désormais au cœur de la médecine. Un déficit de symbiose est clairement associé aux maladies chroniques et prédictif de risques morbides. En outre, la pandémie de SARS-Cov-2 est venue dramatiquement illustrer l'importance d'une symbiose optimale, dont l'insuffisance expose à la sévérité des maladies intercurrentes et à la survenue de leurs complications. C'est aussi le cas dans les deux immenses problèmes sociétaux que sont le syndrome métabolique et la sénescence.

Soulignons pour finir que les études cliniques ont été conçues à une époque où le problème principal de la médecine était d'ordre infectieux. Leur logique relevait d'une approche mécanistique qui se révèle insuffisante pour affronter les nouveaux défis sanitaires; il faudrait dorénavant intégrer systématiquement les données microbiomiques dans les essais thérapeutiques.

La prise en compte du gigantesque monde microbien dans la physiologie animale et de ses bienfaits considérables pour la santé nécessite d'avoir à notre disposition, sans tarder, les outils permettant de l'analyser.

Remerciements

Ce projet a été soutenu en partie par la Commission européenne dans le contexte de ERC-2017-AdG N°788191-*Homo.symbiosus*.

Références

- [1] Schlager R. Microbiome diagnostics. *Clin Chem* 2020;66:68–76.
- [2] Damhorst GL, Adelman MW, Woodworth MH, Kraft CS. Current capabilities of gut microbiome-based diagnostics and the promise of clinical application. *J Infect Dis* 2020. jiaa689.
- [3] Wilkinson JE, Franzosa EA, Everett C, et al. HCMPH researchers and trainees, HCMPH investigators. A framework for microbiome science in public health. *Nat Med* 2021;27:766–74.
- [4] Skoufos G, Kardaras FS, Alexiou A, et al. Peryton: a manual collection of experimentally supported microbe-disease associations. *Nucleic Acids Res* 2021;49:D1328–33.
- [5] Sokol H. Microbiote intestinale : quels tests en pratique ? *Rev Prat* 2019;69:783.
- [6] Lavelle A, Hill C. Gut microbiome in health and disease: Emerging diagnostic opportunities. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48:221–35.
- [7] Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, et al. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol* 2018;16:410–22.
- [8] McMurdie PJ. Normalization of microbiome profiling data. *Methods Mol Biol* 2018;1849:143–68.
- [9] Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut* 2019;68:1108–14.
- [10] Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:235–46.
- [11] Naimi S, Viennois E, Gewirtz AT, Chassaing B. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome* 2021;9:66.
- [12] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018;555:623–8.
- [13] Mailing L, Allen J, Buford T, Fields C, Woods JA. Exercise and the gut microbiome: A review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exerc Sport Sci Rev* 2019;47:75–85.
- [14] Parkar SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health. *Microorganisms* 2019;7:41.
- [15] Ziv S, Shaye K, Hagith Y, Shoenfeld Y. Smoking and the intestinal microbiome. *Arch Microbiol* 2018;200:677–84.
- [16] Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* 2017;7:124–36.
- [17] van de Guchte M, Blottière HM, Doré J. Humans as holobionts: implications for prevention and therapy. *Microbiome* 2018;6:81.
- [18] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489:220–30.
- [19] van de Guchte M, Burz SD, Cadiou J, et al. Alternative stable states in the intestinal ecosystem: proof of concept in a rat model and a perspective of therapeutic implications. *Microbiome* 2020;8:153.
- [20] Timmis K, Cavicchioli R, Garcia JL, et al. The urgent need for microbiology literacy in society. *Environ Microbiol* 2019;21:1513–28.
- [21] Malard F, Doré J, Gaugler B, Mohty M. Introduction to host microbiome symbiosis in health and disease. *Mucosal Immunol* 2021;14:547–54.
- [22] Nibali L, Henderson B. The Human Microbiota and Chronic Disease. *Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*. Hoboken: John Wiley & Sons; 2016.
- [23] Blottière HM, Doré J. Impact of newly developed metagenomic tools on our knowledge of the gut microbiota and its role in human health: diagnostic and therapeutic issues. *Med Sci* 2016;32:944–51.
- [24] Nielsen H, Almeida M, Sierakowska Juncker A, et al. Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nature Biotech* 2014;32:822–8.
- [25] Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014;513:59–64.
- [26] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541–6.
- [27] Aron-Wisnewsky J, Prifti E, Belda E, et al. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: Fate after bariatric surgery. *Gut* 2019;68:70–82.
- [28] Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial richness. *Nature* 2013;500:585–8.
- [29] Solé C, Guilly S, Da Silva K, et al. Alterations in gut microbiome in cirrhosis as assessed by quantitative metagenomics. Relationship with acute-on-chronic liver failure and prognosis. *Gastroenterology* 2021;160:206–18.
- [30] Malard F, Gasc C, Plantamura E, Doré J. High gastrointestinal microbial diversity and clinical outcome in graft-versus-host disease patients. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:1493–7.
- [31] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013;342:971–6.
- [32] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91–7.

- [33] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018;359:97–103.
- [34] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28:1368–79.
- [35] Costea PI, Zeller G, Sunagawa S, et al. Towards standards for human fecal sample processing in metagenomics studies. *Nat Biotechnol* 2017;35:1069–76.
- [36] Société nationale française de gastro-entérologie [Internet]. SNFGE; 2020. [cité le 29 janvier 2020]. Disponible sur : www.snfge.org/actualite/aucune-utilite-clinique-des-tests-actuels-bases-sur-lanalyse-du-microbiote-intestinal.
- [37] Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: Relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2016;65:426–36.