

<p style="text-align: center;">Colloque « Santé et Biodiversité », Lyon, 27-28/10/2014 – Atelier C Microbiote, génome et exposome</p>

Fabrice Vavre^{1,2}, Maxime Anquetin³, Edwin Bouchet³, Dominique Pontier^{1,2}, Michel Raymond⁴

¹ : Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Université de Lyon, Université Lyon I, CNRS UMR 5558, 43 Bd du 11 novembre 1918, 69622, Villeurbanne.

² : Université Claude Bernard Lyon 1, LabEx ECOFECT “Dynamique éco-évolutive des maladies infectieuses”, 69365 Lyon.

³ : Etudiant en Master 2 Management des Biobanques, ESTBB (Ecole Supérieure de Biologie-Biochimie-Biotechnologies), Université Catholique de Lyon.

⁴ : Institut des Sciences de l'Evolution, Université Montpellier II, CNRS UMR 5554, 34095 Montpellier.

Président : Dr. Frédéric Thomas

Interpellateurs : Dr. Michel Raymond

Grand témoin : Pr. Francelyne Marano

Rapporteur : Dr. Fabrice Vavre

Orateurs : Dr. Guillaume Laval, Dr. Xavier Leroux, Pr. Philippe Vanhems, Dr. Benjamin Roche.

Etudiants : Leslie Dumas (Lyon 3), Clothilde Gros (Lyon 3), Adrien Payet (Lyon 3), Louis Bonheme (VetAgroSup), Maxime Anquetin (Université Catholique de Lyon), Edwin Bouchet (Université Catholique de Lyon), Mathieu Lacroix (Université Catholique de Lyon).

Introduction

La biodiversité peut-être déclinée à différentes échelles d'organisation, depuis l'écosystème jusqu'au gène. Pourtant, la question de la relation entre santé et biodiversité reste majoritairement envisagée à l'échelle des espèces au sein des écosystèmes. L'atelier C a justement été l'occasion de s'intéresser à d'autres niveaux de biodiversité, et en particulier à la biodiversité entre et à l'intérieur des individus d'une même espèce. Les caractéristiques individuelles sont en effet gouvernées par de multiples interactions entre des facteurs intrinsèques à l'individu (e.g. génotype, sexe, âge...), et des facteurs extrinsèques, comme le contexte social et l'exposition environnementale. Par ailleurs, l'émergence récente des études sur les microbiotes, i.e. l'ensemble des microorganismes associés à l'organisme, et de l'importance de leur biodiversité, est en train de modifier totalement notre vision de la relation à l'environnement et en particulier à l'alimentation, de certaines pathologies, voire de notre conception même de l'individu et de sa santé. Comment considérer l'ensemble de ces biodiversités, comment les prendre en compte et pour quelles applications ? Ceci a fait l'objet de la première question de cet atelier. Enfin, cette question de la biodiversité interne des organismes doit également prendre en compte l'interaction avec les communautés de pathogènes. L'individu doit être considéré comme un écosystème où co-existent de nombreux organismes dont les interactions peuvent-être directes ou médiées par le système immunitaire. Comment modifier notre vision du monde microbien et de la relation hôte-microorganismes pour mieux gérer les infections et la santé des individus et des populations ? Doit-on éradiquer les parasites ? Voilà les autres questions qui ont été abordées lors de cet atelier.

Variabilité intraspécifique et santé

Quelles échelles considérer ?

Le phénotype d'un individu dépend tout d'abord de nombreux déterminants. Il est tout d'abord la résultante de l'expression du génome des individus, mais d'autres facteurs interviennent également, liés soit à des caractéristiques intrinsèques de l'individu (son sexe, son âge), soit à des facteurs environnementaux comme le contexte social ou l'exposition à différentes conditions environnementales constituées d'agents physiques, biologiques (bactéries, virus, champignons...), chimiques (au sens large, alimentation, toxiques, y compris les médicaments...). Les travaux actuels sur la plasticité phénotypique et l'épigénétique montrent en particulier comment l'expression d'un même génotype est affectée par ces différents facteurs. La notion d'exposome (qui définit l'ensemble des expositions auxquelles un individu est confronté depuis la vie prénatale ; Wild, 2012) est dans ce contexte particulièrement intéressante, mais sa définition doit être précisée afin de permettre d'étudier les interactions entre les différents constituants de cet exposome (effets cocktails), mais surtout, dans le contexte santé-biodiversité, avec les variations génétiques, épigénétiques qui vont déterminer au final le phénotype des individus et notamment ses affections et sa longévité.

Les phénomènes d'adaptation locale sont la résultante de l'interaction entre les déterminants de la variabilité interindividuelle, la structuration géographique de l'environnement et la sélection des génotypes les mieux adaptés localement. L'exposé de Guillaume Laval a notamment été l'occasion de montrer la très importante structuration génétique des populations humaines et de mettre en évidence des patrons d'adaptation locale très forts sur

des gènes impliqués dans différents traits comme le métabolisme ou la réponse immunitaire (e.g. Barreiro *et al.*, 2009). Ainsi, non seulement il est possible de déterminer l'origine géographique d'un individu sur la base de son seul génotype, mais cette variation n'est pas seulement neutre. Elle est également le fruit de réponses sélectives à différents facteurs environnementaux et sociaux, parmi lesquels l'environnement pathogénique prend une importance considérable.

Enfin, il ne fait aujourd'hui plus aucun doute que de nombreux traits individuels sont également sous l'influence des nombreux microorganismes (bactéries, virus...) qui sont en association étroite avec l'individu et contribuent à son fonctionnement (McFall-Ngai *et al.*, 2013). L'individu n'est pas un organisme, c'est une chimère, un écosystème, dont nous commençons seulement à comprendre l'importance et à appréhender la complexité. Chez l'homme, on peut ainsi distinguer le microbiote de l'intestin, des voies respiratoires, de l'épiderme ou encore du vagin. Dans l'intestin, cette diversité est immense : chaque individu porte des centaines d'espèces bactériennes dont le nombre de cellule dépasse d'un ordre de grandeur le nombre de nos propres cellules, et dont le nombre de gènes est au moins cent fois supérieur au nombre de gènes dans notre propre génome. Champ scientifique en plein essor, les études sur le microbiote montrent en particulier la relation entre la biodiversité interne des individus et leur état de santé (e.g. Nicholson *et al.*, 2012). Une réduction de la richesse des communautés bactériennes a en effet été associée à plusieurs maladies métaboliques, dont l'obésité. Mais les dérèglements du microbiote (les dysbioses) pourraient également toucher d'autres pathologies comme les maladies auto-immunes ou encore des désordres psychologiques. Trait complexe lié au génotype de l'hôte, à l'environnement, et notamment à l'alimentation, à l'âge, le microbiote est potentiellement un révélateur (biomarqueur) de nombreuses pathologies, mais également une ouverture vers de nouvelles méthodes de traitements (pré et probiotiques, greffes fécales...). Il s'agit par contre d'une problématique complexe qui doit faire intervenir plusieurs champs disciplinaires, et notamment l'écologie microbienne pour mieux comprendre la formation, la dynamique et les réponses de ces écosystèmes intra-individus aux divers stress environnementaux. Comme relevé lors de l'intervention de Xavier Leroux, il est aujourd'hui nécessaire d'intégrer l'écologie et la biodiversité à cette échelle intra-individuelle.

De l'importance de la biodiversité intraspécifique et intra-individuelle en santé

Ce constat posé, comment intégrer ces différentes variabilités à la gestion de la santé, qu'elle soit végétale, animale ou humaine. Nous détaillons ci-après quelques points permettant de mesurer l'importance de considérer ces échelles inter et intra-individuelles dans ces problématiques.

Variabilité, autorisations de mise sur le marché et médecine personnalisée. Tout d'abord, force est de constater que les études d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne prennent que très peu en compte les sources de variations inter-individuelles. Ainsi, les AMM sont généralement issues d'études réalisées sur des adultes, de sexe masculin et d'origine caucasienne. Dans ce contexte, il n'est pas anodin de constater que les effets secondaires des médicaments sont par exemple plus importants chez les femmes que chez les hommes (Sastre,

2014), ou alors que certaines études montrent que la posologie doit être adaptée à l'origine ethnique des individus (McDowell *et al.*, 2006). Et que dire des posologies adaptées chez les enfants par une simple règle de trois ! L'intégration de différentes sources de variabilité doit être repensée. Ceci n'est pas sans difficulté, notamment d'ordre éthique puisque l'origine ethnique doit être exclue des questionnaires, mais il s'agit d'établir les meilleurs protocoles pour tester les effets secondaires et les posologies en considérant tous les facteurs pouvant affecter la réponse individuelle.

Cette individualisation des pratiques médicales est un des enjeux actuels de la médecine personnalisée. Devant la diversité des déterminants de la variabilité, il devient particulièrement important de rechercher des biomarqueurs non seulement au niveau du génome, mais potentiellement également au niveau du transcriptome, du protéome... et du microbiome.

Exposome et variabilité. L'exposition des individus varie nécessairement avec la géographie, le contexte socio-économique et les professions... Les interactions entre ces différents facteurs semblent être un point important à considérer. En particulier, la variabilité génétique étant structurée géographiquement, tout comme l'exposome, il convient de prendre en compte de potentielles interactions génotypes x environnement. La question n'est sans doute pas politiquement correcte, mais se pose pourtant de manière assez évidente.

Les effets retards. Plusieurs études, notamment sur le microbiote, montrent comment certaines pratiques médicales chez le jeune enfant peuvent altérer la composition de ce microbiote plus tard dans la vie. Ainsi, accoucher par voie naturelle ou césarienne affecte la composition du microbiote à la naissance avec des répercussions possibles sur la constitution de la flore plus tard dans la vie. Il en va de même pour les traitements antibiotiques chez le jeune enfant qui peuvent perturber la maturation de ces flores. Plusieurs études mettent aujourd'hui en évidence que ces effets peuvent entraîner une susceptibilité plus importante à certaines pathologies comme les allergies. Ces effets retards sont difficiles à étudier, mais ces premiers éléments nous amènent à réfléchir aux conséquences à long terme de certaines pratiques. Un autre domaine où ces effets retards sont particulièrement importants concerne l'exposome, dont les conséquences, comme la survenue de cancer, peuvent être bien postérieure à l'exposition. Pour l'ensemble de ces questions, des suivis de cohorte sont nécessaires.

Adaptations locales, changements environnementaux et décalages ('mismatches') évolutifs

Dans un contexte environnemental changeant très rapidement, la sélection a parfois du mal à être une réponse efficace. En particulier, la sélection ayant opéré dans un environnement différent du contexte dans lequel les organismes évoluent aujourd'hui, des « décalages évolutifs » peuvent exister, avec une maladaptation des organismes à leurs conditions actuelles. Ces phénomènes sont d'une importance considérable dans le contexte des changements globaux. Changement climatique, globalisation, introductions multiples et émergences sont autant de situations dans lesquels ces décalages évolutifs peuvent exister. Dans le domaine de la santé des plantes et des animaux, l'utilisation des ressources génétiques peut être un moyen de mitiger ces effets. Cette variabilité génétique est également une

ressource importante à considérer pour limiter la propagation des agents pathogènes, dont l'adaptation est facilitée par l'uniformité génétique des hôtes. Nos systèmes de production agricole basés sur l'utilisation d'un génotype particulier doit être repensé, et constitue un des fondements de l'agroécologie. La préservation des ressources génétiques à cette échelle intra-spécifique revêt donc une importance cruciale pour l'avenir, aussi bien pour mitiger les effets des changements climatiques sur nos systèmes de production que de limiter la propagation des agents infectieux.

L'être humain n'échappe pas à ces décalages évolutifs, au contraire. L'urbanisation, les pratiques médicales, l'hygiène, la globalisation, l'alimentation ont bouleversé l'environnement des êtres humains. Ces bouleversements doivent nous amener à réfléchir à notre maladaptation et à ses conséquences. Le recul des maladies infectieuses dans les sociétés occidentales a notamment été associé à l'émergence de nouvelles pathologies (Bach, 2002). Pour nombre d'entre elles, le lien de causalité est évident. Vieillesse de la population, changements alimentaires et de modes de vie, appauvrissement des cortèges parasitaires contribuent à ces émergences. Est-il possible de réduire ces décalages ? Des solutions sont envisageables, mais dans un premier temps, identifier les causes de ces émergences dans ce contexte de décalage est primordial pour pouvoir agir en amont et limiter notamment les impacts non souhaités de nos interventions.

Faut-il éradiquer les parasites ?

Une question qui dépend du contexte

De tout temps, l'être humain a cherché à se protéger des parasites et des pathogènes. L'éradication a souvent été envisagée, mais très rarement été effective. L'éradication semble donc déjà un objectif difficile à atteindre. Tout dépend également du contexte, comme souligné lors de l'intervention de Philippe Vanhems. Les mesures à prendre dépendent en particulier de la population ciblée, du contexte et du parasite visé. Ainsi, les solutions à envisager ne sont pas les mêmes si l'on s'adresse à des patients immunodéprimés à l'hôpital ou à des enfants à l'école ! Dans tous les cas, il convient de déterminer les risques et les bénéfices associés au contrôle ou à l'éradication. Dans ce contexte, la compréhension des dynamiques de transmission reste un objectif crucial dans ces différents contextes.

Les pathogènes forment des communautés

Le problème est également celui de la santé individuelle et de la santé des populations. Certains microorganismes infectent notamment de nombreux individus de manière asymptomatique et se révèlent pathogènes chez une fraction infime de la population humaine. C'est le cas par exemple de l'agent de la méningite *Neisseria meningitidis* qui infecte entre 5 et 10% de la population générale, mais dont la forme méningitique concerne moins de 1/10000 personnes dans les pays industrialisés (Caugant, 2008). Une question particulièrement difficile est de savoir si les porteurs asymptomatiques peuvent en fait bénéficier de la présence du microorganisme. Quelles pourraient-être les conséquences de l'éradication sur la survenue d'autres pathogènes, dont la niche est actuellement occupée ou dont la prolifération pourrait être limitée par la présence de cet agent ? Dans ce contexte, les études montrant comment le virus de l'Herpès peut protéger contre d'autres infections chez la souris est particulièrement révélatrice, et pose directement la question d'éventuels effets bénéfiques de

certaines pathogènes (Barton *et al.*, 2007) ! Comment protéger les quelques individus qui développent des pathologies graves, sans pour autant exposer l'ensemble de la population à d'autres risques ? Les pathogènes et parasites forment des communautés dont les interactions restent mal connues. Il s'agit là d'un enjeu majeur pour l'avenir que de comprendre ces interactions et de déterminer l'impact des mesures de contrôle de certains pathogènes sur l'ensemble de la communauté, comme rappelé dans la présentation de Benjamin Roche. Enfin, cette question doit être élargie à l'ensemble du microbiote, qui participe directement au contrôle des pathogènes, notamment par des mécanismes d'exclusion compétitive.

Cortèges parasitaires et décalage évolutif

Notre système immunitaire a évolué dans un contexte parasitaire riche. La réduction de la pression parasitaire a bien entendu conduit à des améliorations très importantes en termes de santé, mais force est de constater que ces bénéfiques se sont également accompagnés de nouvelles pathologies, comme les maladies auto-immunes, qui pourraient être en partie due à une exposition trop limitée à l'environnement microbien et parasitaire. Faut-il redonner accès à ces sources d'infection ? Doit-on éviter un traitement systématique des infections ? Le développement de nouvelles méthodes de traitement de certaines maladies auto-immunes, comme la maladie de Crohn, est révélateur. Notre système immunitaire est composé de différentes voies, en partie antagonistes. En particulier, la voie Th1 est pro-inflammatoire et est notamment activée en réponse à des microparasites, au contraire de la voie Th2, anti-inflammatoire et orientée contre les infections par des macroparasites comme les vers intestinaux. L'absence d'exposition à des vers intestinaux dans les sociétés industrialisées pourrait avoir conduit à une diminution de la stimulation de la voie Th2 et à des maladies pro-inflammatoires. Afin de limiter ces symptômes pro-inflammatoires, le traitement consiste à faire ingérer des œufs de vers parasites (ne se développant pas chez l'homme) pour stimuler la réponse Th2 (Elliot & Weinstock, 2012) !

Plus généralement, et en intégrant la dimension du microbiote, nous devons ainsi repenser le fonctionnement de l'organisme écosystème comme basé sur un tryptique composé du système immunitaire, des communautés de microorganismes « bénéfiques » et enfin des communautés de parasites et de pathogènes (Eberl, 2010). De multiples interactions sont ouvertes entre l'environnement, l'alimentation, et la composition et le fonctionnement de ces communautés (figure 1). Il s'agit en fait de travailler au bon équilibre entre ces différents acteurs et notre santé, bon équilibre parfois malmené par les évolutions rapides de nos sociétés. Pour finir, ces questions ne doivent pas être restreintes à la santé humaine. Que ce soit en santé animale ou végétale, les mêmes questions se posent et doivent être intégrées dans notre gestion de la biodiversité et des pratiques de production agricole.

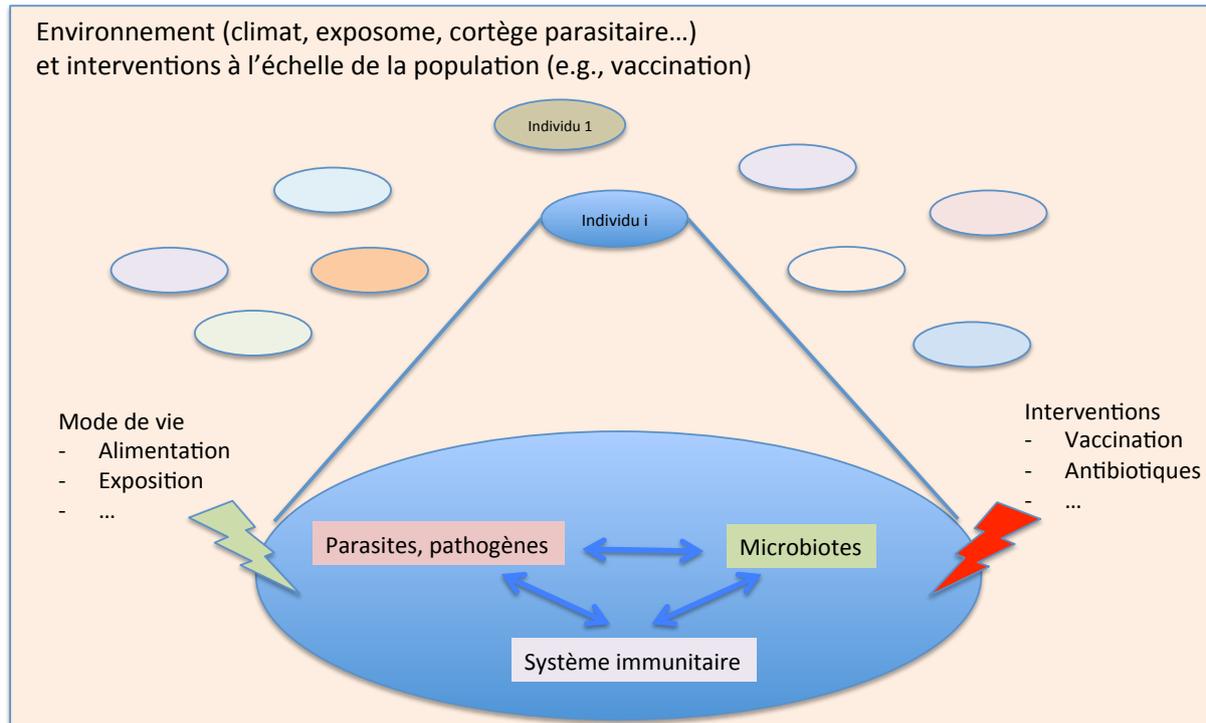


Figure 1 : Dans une population, les individus de différents génotypes, représentés par des ellipses de couleurs différentes, évoluent dans un contexte environnemental donné qui inclut de nombreux facteurs, eux-mêmes modulés par les interventions humaines. Le phénotype de chaque individu (par exemple l'individu i) est lui même modulé par son mode de vie, les interventions médicales qu'il a subies, et qui vont influencer l'équilibre entre le fonctionnement de son système immunitaire, ses microbiotes et son cortège parasitaire propre.

Conclusions

Les différents éléments abordés lors de cet atelier montrent qu'un enjeu majeur de la problématique Santé-Biodiversité est sa déclinaison à l'échelle intra-spécifique et intra-individuelle. Les différences individuelles sont la résultante de nombreux facteurs qu'il faut étudier individuellement, mais également (et surtout ?) dans le contexte de leurs interactions. En particulier, la problématique santé-environnement doit intégrer les interactions entre l'exposome et les facteurs de variabilité inter-individuelle, comme le génotype ou la composition du microbiote. De la même façon, notre approche des maladies infectieuses doit être repensée dans un contexte de communautés constituées des pathogènes, des parasites et des microbiotes qui constituent la biodiversité interne des individus.

Les actions

Les travaux réalisés lors de cet atelier nous amène à quelques propositions.

- Nous avons largement insisté sur le problème des décalages évolutifs et de l'impact des stratégies de lutte sur l'évolution des pathogènes et des pathologies. Plus généralement, les problématiques écologiques et évolutives doivent être intégrées par les communautés médicales et vétérinaires. Pour cela, un effort important doit être

mené pour développer les enseignements de l'écologie et l'évolution dans les cursus de formation.

- Comme souligné, la conservation et l'utilisation des ressources génétiques doivent être une priorité dans les domaines de la production animale et végétale. Au niveau international, les actions de la FAO et de la commission pour la protection et la conservation des ressources génétiques doivent être soutenues et renforcées.
- Développer les recherches sur le microbiote. Il s'agit d'un domaine en pleine expansion mais où les disciplines de l'écologie et de l'évolution restent encore sous représentées. Pourtant, comprendre la mise en place et le fonctionnement de ces flores est une thématique écologique où les espèces pionnières, les successions écologiques, les règles d'assemblage, la fonctionnalité des communautés, leur résistance aux agresseurs et leur résilience, sont au cœur des questions à aborder.
- Favoriser l'accès à la biodiversité microbienne. Il apparaît évident que le système immunitaire peut être éduqué et que cette éducation passe notamment par un accès à la biodiversité microbienne et au bon fonctionnement des microbiotes. L'accès à la biodiversité microbienne rejoint notamment la question de la biodiversité en ville et de la possibilité d'être en contact direct avec cette biodiversité. La gestion des microbiotes nécessite pour sa part un travail à coordonner avec différents acteurs : industrie agro-alimentaire, médecins, écologues...
- Un effort particulier doit être réalisé pour informer la population des relations entre alimentation, microbiote et santé. Cet aspect important et novateur permettra également de renforcer l'idée du lien entre santé et biodiversité. Quoi de plus parlant en effet que de constater que son état de santé dépend de la biodiversité présente à l'intérieur même de son propre corps.

Bach, JF (2002). Mechanisms of disease: The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England Journal of Medicine*, **347**, 911-920.

Barreiro, LB; Ben-Ali, M; Quach, H; Laval, G; Patin, E; Pickrell, JK; Bouchier, C; Tichit, M; Neyrolles, O; Gicquel, B; Kidd, JR; Kidd, KK; Alcais, A; Ragimbeau, J; Pellegrini, S; Abel, L; Casanova, JL; Quintana-Murci, L (2009). Evolutionary dynamics of human Toll-Like receptors and their different contributions to host defense. *PLoS Genetics*, **5**, e1000562.

Barton, ES; White, DW; Cathelyn, JS; Brett-McClellan, KA; Engle, M; Diamond, MS; Miller, VL; Virgin, HW (2007). Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature*, **447**, 326-329.

Caugant, DA (2008). Genetics and evolution of *Neisseria meningitidis*: Importance for the epidemiology of meningococcal disease. *Infection Genetics and Evolution*, **8**, 558-565.

- Eberl, G A (2010). New vision of immunity: homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunology*, **3**, 450-460.
- Elliott, DE; Weinstock, JV (2012). Where are we on worms? *Current Opinion in Gastroenterology*, **28**, 551-556.
- McDowell, SE; Coleman, JJ; Ferner, RE (2006). Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *British Medical Journal*, **332**, 1177-1180.
- McFall-Ngai, M et al. (2013). Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *PNAS*, **9**, 3229-3236.
- Nicholson, JK; Holmes, E; Kinross, J; Burcelin, R; Gibson, G; Jia, W; Pettersson, S (2012). Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science*, **336**, 1262-1267.
- Sastre, P (2014). Les sexes des maladies. Eds. Favre, Lausanne, pp 216.
- Wild, CP (2012). The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology*, **41**, 24-32.