

« Le microbiote est le vrai chef d'orchestre du corps humain »



INTESTIN

L'organe qui révolutionne la médecine



**ANXIÉTÉ, DIABÈTE,
AUTISME, OBÉSITÉ,
ALLERGIES...
soignés par
le microbiote ?**

M 01930 - 95 - F : 7,50 € - RD



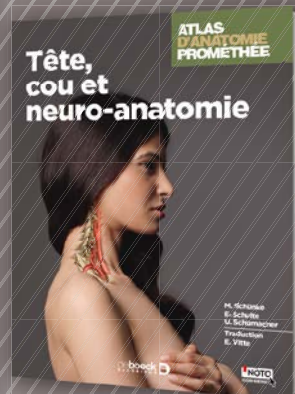
Tout le corps humain en 3 volumes

**ATLAS
D'ANATOMIE
PROMÉTHÉE**

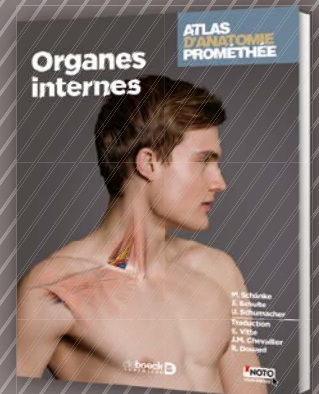
9782804185527 - 640 PAGES - 89€



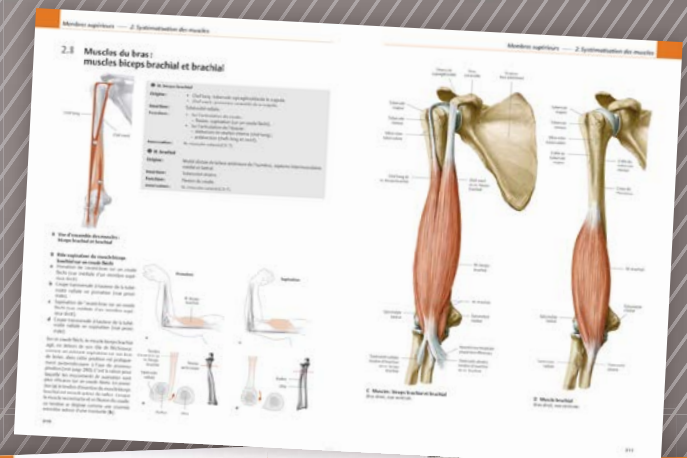
DÉCOUVREZ ÉGALEMENT :



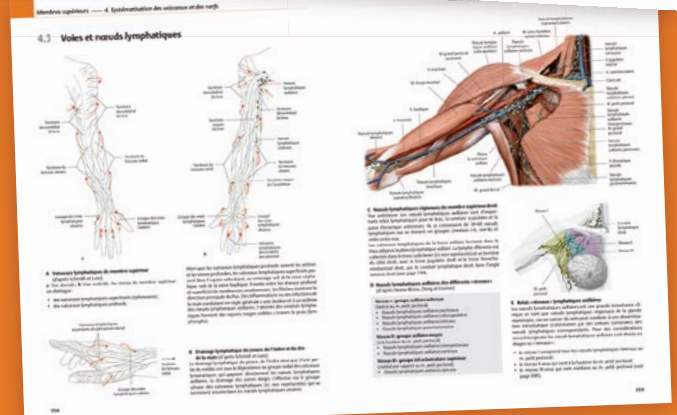
9782804186159 - 560 PAGES - 89€



9782804182984 - 520 PAGES - 89€



- Plus de **170 tableaux** par titre
- Près de **1800 illustrations** dans chaque tome
- Des **centaines d'exemples cliniques illustrés**
- Chaque sujet est exposé sur une **double page**, pour une **approche complète et rapide**, en un seul coup d'œil
- Des **images par ordinateur** hautes en couleur, d'une précision exceptionnelle, hyperréalistes



GRUPE POUR LA SCIENCE

Directrice des rédactions : Cécile Lestienne

Dossier Pour la Science

Rédacteur en chef adjoint : Loïc Mangin
Maquettiste : Ingrid Leroy

Pour la Science

Rédacteur en chef : Maurice Mashaal
Rédactrice en chef adjointe : Marie-Neige Cordonnier
Rédacteurs : François Savatier et Sean Bailly

Directrice artistique : Céline Lapert
Secrétariat de rédaction/Maquette :
Pauline Bilbault, Raphaël Queruel

Correction et assistance administrative :
Anne-Rozenn Jouble

Développement numérique : Philippe Ribeau-Gésippe

Marketing et diffusion : Arthur Peys et Laurence Hay

Directrice de la publication et Gérante : Sylvie Marcé

Direction financière et direction du personnel : Marc Laumet

Fabrication : Marianne Sigogne assistée d'Olivier Lacam

Anciens directeurs de la rédaction :

Françoise Pétry et Philippe Boulanger

Conseiller scientifique : Hervé This

A également participé à ce numéro :

Maud Brugière

Presse et communication

Susan Mackie

susan.mackie@pourlascience.fr

Tél. : 01 55 52 85 05

PUBLICITÉ FRANCE

Directeur de la publicité : Jean-François Guillotin

jf.guillotin@pourlascience.fr

Tél. : 01 55 42 84 28

SERVICE ABONNEMENTS

Abonnement en ligne : <http://boutique.pourlascience.fr>

Courriel : pourlascience@abopress.fr

Téléphone : 03 67 07 98 17 (de 9 h à 12 h et de 13 h à 16 h)

Adresse postale : Service des abonnements - Pour La Science
19 rue de l'Industrie - BP 90053 - 67402 Illkirch Cedex

Commande de magazines numériques

Groupe Pour la Science

Mail : www.pourlascience.fr

DIFFUSION POUR LA SCIENCE

Contact kiosques : À Juste Titres - Benjamin Boutonnet

Tél : 04.88.15.12.41

Information/modification de service/réassort :

Magazine disponible sur www.direct-editeurs.fr

Tarifs d'abonnement 1 an - 16 numéros

France métropolitaine : 79 euros

Europe : 95 euros

Reste du monde : 114 euros

SCIENTIFIC AMERICAN

Editor in chief : Mariette DiChristina.

Editors : Fred Guterl, Ricky Rusting, Philip Yam, Robin Lloyd,

Mark Fischetti, Seth Fletcher, Christine Gorman,

Michael Moyer, Gary Stix, Kate Wong.

President : Steven Inchcoombe.

Executive Vice President : Michael Florek.

Toutes demandes d'autorisation de reproduire, pour le public français ou francophone, les textes, les photos, les dessins ou les documents contenus dans la revue « Pour la Science », dans la revue « Scientific American », dans les livres édités par « Pour la Science » doivent être adressées par écrit à « Pour la Science S.A.R.L. », 162, rue du Faubourg Saint-Denis - 75010 Paris.

© Pour la Science S.A.R.L. Tous droits de reproduction, de traduction, d'adaptation et de représentation réservés pour tous les pays. La marque et le nom commercial « Scientific American » sont la propriété de Scientific American, Inc. Licence accordée à « Pour la Science S.A.R.L. ».

En application de la loi du 11 mars 1957, il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement la présente revue sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français de l'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins - 75006 Paris).

Couverture : ©Shutterstock.com/Mukesh Kumar

Origine du papier : Finlande

Taux de fibres recyclées : 0 %

Certification : PEFC et FSC

« Eutrophisation » ou « Impact sur l'eau » : P_{tot} 0,002 kg/tonne

Loïc MANGIN, rédacteur en chef adjoint



En 1976, le Britannique Richard Dawkins publie *Le Gène égoïste*, un ouvrage dans lequel il défend l'idée que l'on comprend mieux l'évolution et la sélection naturelle en se plaçant au niveau des gènes, plutôt qu'à celui de l'individu ou de l'espèce. Les gènes « agiraient » en fonction de leur propre intérêt pour se multiplier et se propager, les cellules et les organismes étant le moyen qu'ils ont trouvé pour y parvenir.

Poussons cette logique dans une autre direction et osons une question. Ne serions-nous pas, nous, êtres humains, un véhicule pour les centaines de milliards de microorganismes qui vivent dans notre intestin ? Le microbiote nous façonne, nous contrôle et nous entretient de multiples façons. Nous sommes pour lui une « machine à survie » !

Maître ou esclave ?

L'inverse est vrai. Nous aussi pouvons voir dans le microbiote une communauté altruiste qui assure notre santé par sa présence et les produits qu'elle fabrique. Alors, selon vous, les bactéries du microbiote sont-elles égoïstes ou altruistes ? Faites-vous votre idée en lisant ce *Dossier*.

Quoi qu'il en soit, maître ou esclave, le microbiote est devenu en peu de temps un territoire qu'il nous faut impérativement explorer pour espérer soigner, par des voies inédites, toute une diversité de pathologies (dépression, allergies, Parkinson, obésité, diabète...). Aujourd'hui, le microbiote est presque un *même* – un concept aussi inventé par Richard Dawkins –, c'est-à-dire un élément culturel qui se réplique et se transmet. Alors n'hésitez pas, diffusez ce numéro.



Sommaire

Intestin

L'organe qui révolutionne la médecine

- 3** ÉDITO de Loïc Mangin
- 6** REPÈRES
- 10** AVANT-PROPOS de Philippe Sansonetti

Ces bactéries qui nous gouvernent

- 18** **Une humanité partagée**
Éric Bapteste
Les quelques milliards de microorganismes que nous abritons nous obligent à dépasser l'idée que nous sommes des *Homo sapiens*.
- 22** **Le bonheur est dans la variété**
Joël Doré, Dusko Ehrlich, Hervé Blottière et Karine Clément
Plus notre microbiote intestinal est riche et diversifié, plus ses bienfaits sur notre santé sont nombreux.
- 28** **Le paradoxe du microbiote**
Gérard Eberl
Pourquoi notre système immunitaire n'élimine-t-il pas les bactéries du microbiote ?
- 36** **ENTRETIEN avec Harry Sokol**
Les bactéries ne sont pas seules dans le microbiote

Le corps pour zone d'influence

- 42** **Un acteur inattendu de l'immunité**
Thomas Pradeu
Le système immunitaire oppose un « soi » et un « non-soi ». Que devient cette dichotomie avec le microbiote ?
- 44** **Pourquoi tolère-t-on notre alimentation ?**
Nadine Cerf-Bensussan et Valérie Gaboriau-Routhiau
Les aliments et les microorganismes pathogènes ne sont pas traités de la même façon dans l'intestin. Pourquoi ?
- 52** **Remettre sur pied le microbiote**
Patrick Veiga, Muriel Derrien et Christine M'rini
L'alimentation aide à prévenir les toujours plus fréquents déséquilibres du microbiote dus à nos modes de vie.
- 58** **Les microbes font-ils grossir ?**
Philippe Gérard
Certains microbiotes intestinaux favorisent le développement de l'obésité et des pathologies associées.
- 66** **Le microbiote, maître du foie**
Laura Wrzosek, Anne-Marie Cassard et Gabriel Perlemuter
De nombreuses études montrent que le microbiote joue un rôle clé dans le bon fonctionnement du foie.



Avant-propos Philippe SANSONETTI

© Jay H. Matternes

- 74** **ENTRETIEN** avec Christian Rémésy
Quel est le vrai problème avec le gluten ?
- 78** **La clé de voûte du métabolisme**
Rémy Burcelin
Quand le dialogue microbiote-intestin est perturbé, les troubles métaboliques sont au rendez-vous.

Un deuxième cerveau ?

- 87** **Le miroir de nos angoisses**
Bruno Bonaz
Douleurs, ballonnements, diarrhées : le système digestif est le premier à souffrir d'un stress trop important.
- 94** **Bien dans son ventre, bien dans sa tête**
V. Daugé, M. Jaglin, L. Naudon et S. Rabot
Faut-il soigner certaines maladies mentales (autisme, dépression...) par le ventre plutôt que par le cerveau ?
- 102** **La maladie de Parkinson est-elle une maladie du ventre ?**
Ivana Schroder, Alice Prigent et Pascal Derkinderen
Depuis quelques années, on découvre les liens de la maladie de Parkinson avec le microbiote.

108 À LIRE EN PLUS



Constituez votre collection
Dossier Pour la Science

Tous les numéros depuis 1996

sur www.pourlascience.fr

Rendez-vous par Loïc Mangin

110 Rebondissements

Un petit pas (très ancien) pour l'humanité • Un test de Rorschach fractal • Le bourdon au fond du trou • Un contre un milliard • Mâchez-moi, mâchez-moi

114 Données à voir

La forme des parlements en dit long sur le niveau de démocratie dans les pays.

116 Les incontournables

L'expo du moment, mais aussi des podcasts, des sites...

118 Spécimen

Bon sang, quel animal !

120 Art et science

Comment se souvenir des endroits où sont enterrés les déchets radioactifs ? Des artistes répondent.

Anatomie d'un tube

L'intestin est la plus grande surface d'échange entre le monde extérieur et l'intérieur de l'organisme humain : il couvre une surface de 300 à 400 mètres carrés, soit l'équivalent d'environ deux terrains de tennis. C'est, par comparaison, quatre à cinq fois plus que les poumons. Cette « performance » est permise par les replis, d'abord de la muqueuse intestinale qui tapisse l'intérieur de l'organe (ce sont les villosités) et ensuite de la surface externe des cellules épithéliales (les microvillosités), qui constituent cette muqueuse.

Dans les villosités, entre les cellules épithéliales, on trouve des cellules endocrines. La couche sous-épithéliale est truffée de terminaisons nerveuses et de vaisseaux sanguins (zoom à droite). Des cellules immunitaires (*en gris*) glissent des prolongements entre les cellules épithéliales.

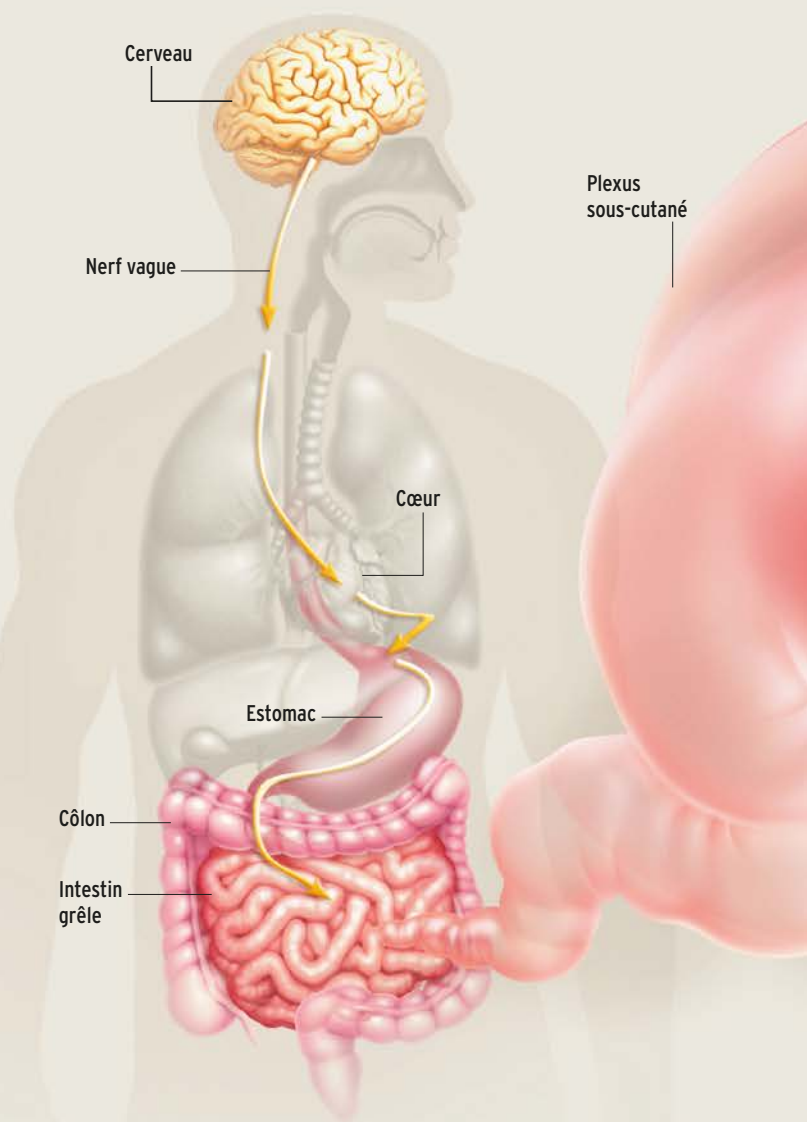
L'organe est innervé par le « système nerveux entérique » (*en jaune*) qui compte de 200 à 600 millions de neurones : on parle parfois de deuxième cerveau. Ce système est divisé en deux composantes : le plexus myentérique, qui commande les contractions des muscles circulaires et longitudinaux de façon à faire progresser les aliments dans l'intestin, et le plexus sous-muqueux, qui est sensible à l'environnement chimique et régule les sécrétions intestinales.

Quand nous mangeons, les cellules endocrines détectent les aliments dans la lumière intestinale et libèrent des « incrétones » (*billes rouges*), qui stimulent le nerf vague et passent dans le sang. Elles informent ainsi le cerveau de la prise alimentaire et contribuent au rassasiement. Les deux cerveaux communiquent donc.

Et le microbiote, dans tout ça ?

Le microbiote (*en vert*), c'est-à-dire l'ensemble des microorganismes (bactéries, archées, champignons, parasites eucaryotes...) que notre intestin héberge, est situé dans la lumière intestinale, près de la surface de la muqueuse.

Ce microbiote intestinal agit sur l'ensemble du corps, y compris le cerveau, par les voies sanguines et nerveuses. Il sécrète et libère toutes sortes de molécules (*billes vertes*), qui rencontrent les villosités. Une partie de ces molécules

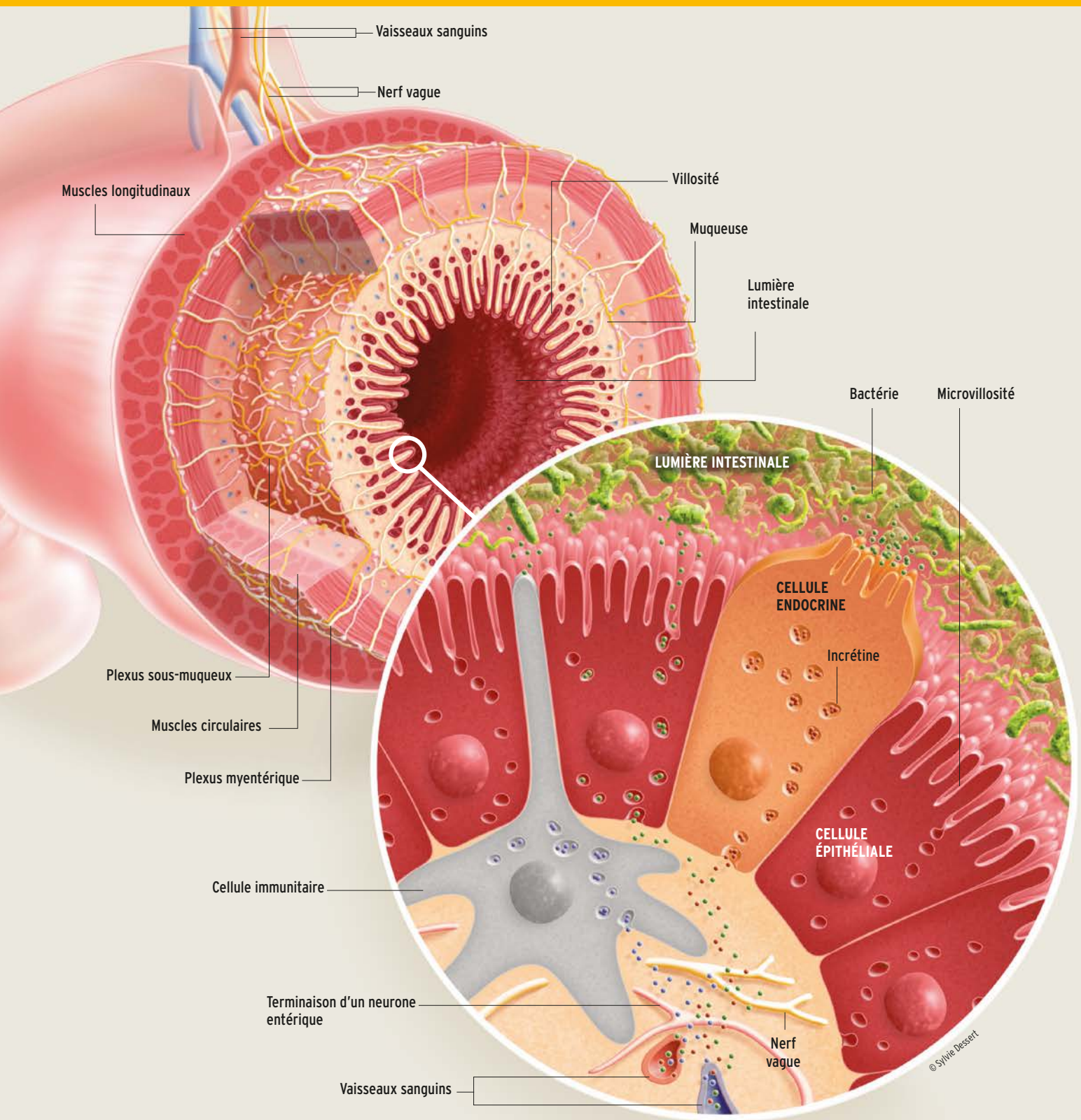


traversent les cellules épithéliales, tandis que d'autres se fixent sur les prolongements des cellules immunitaires ou sur les cellules endocrines. Ces deux derniers types de cellules réagissent en libérant d'autres composés dans la couche sous-épithéliale. Les cellules immunitaires produisent des cytokines (*billes bleues*), les cellules endocrines des neuropeptides (*billes rouges*).

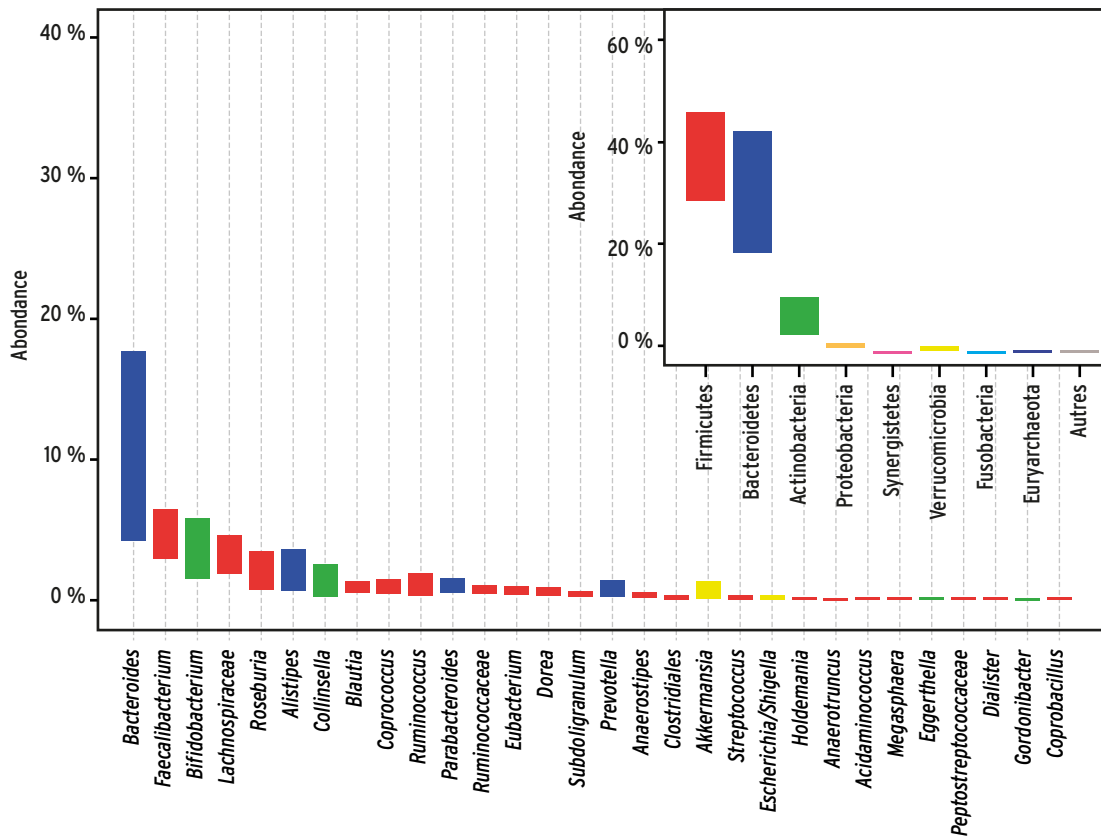
Dans certains cas, par exemple lors d'un stress, la perméabilité augmente et des fragments de bactéries en décomposition passent entre les cellules épithéliales pour atteindre également la couche sous-épithéliale.

Une fois dans cette couche, les produits bactériens peuvent passer dans le sang, activer les neurones, déclencher une inflammation de bas niveau...

REPÈRES

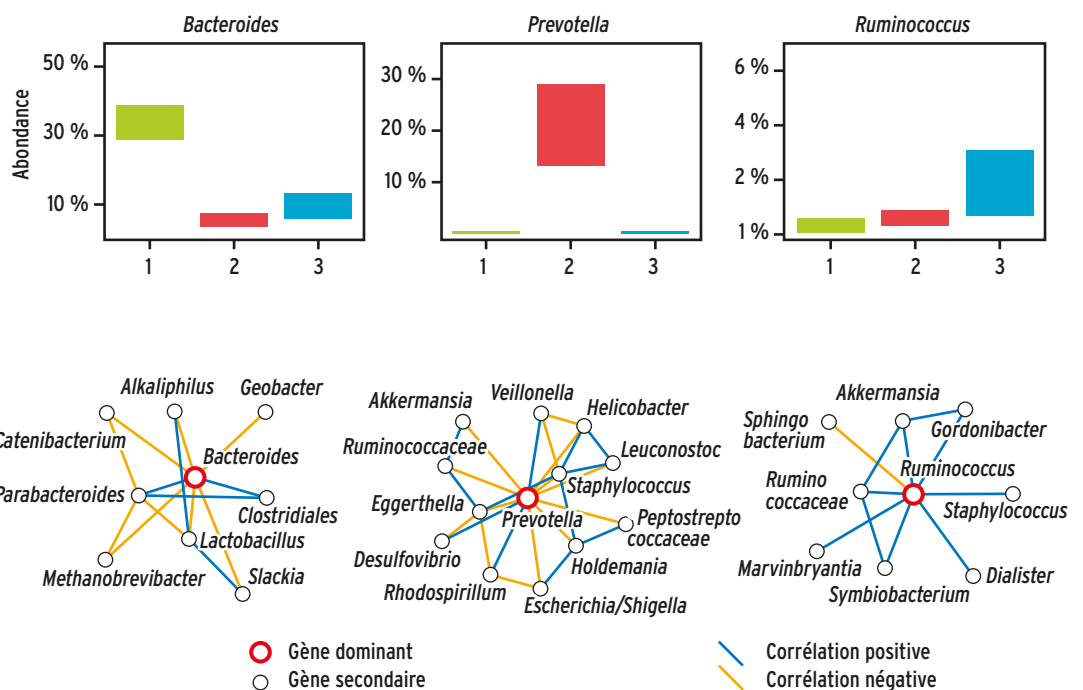


Explorer la diversité

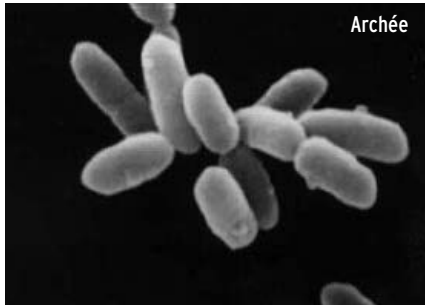


LES 30 genres les plus représentés dans le microbiote intestinal sont ici représentés en fonction de leur abondance relative. On peut les regrouper par phylum (dans l'encart). On voit que deux d'entre eux, les Firmicutes et les Bacteroidetes, se taillent la part du lion. Environ un millier d'espèces bactériennes sont habituellement présentes en grande quantité dans l'intestin des êtres humains, chacun en abritant au moins 170. Nous partageons plusieurs de ces espèces, mais celles qui nous distinguent rendent chaque microbiote unique.

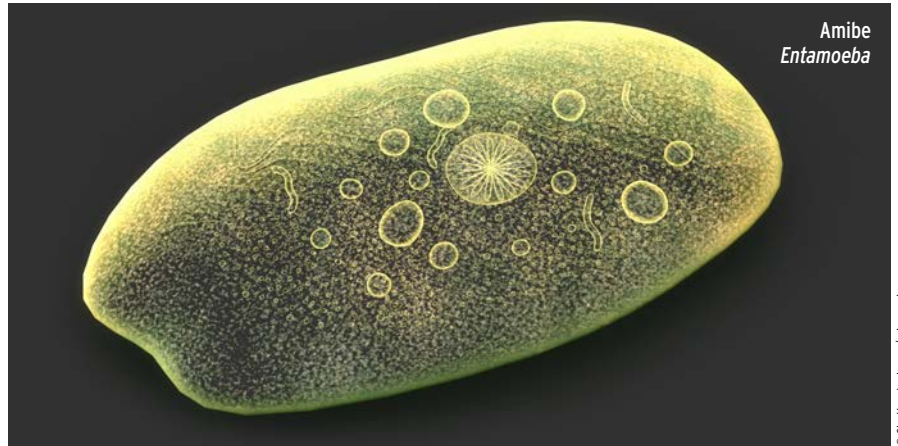
LES MICROBIOTES se répartissent en trois groupes, ou entérotypes (*en haut*), selon les espèces de microbes qui les dominent : Bacteroides, Prevotella et Ruminococcus. On retrouve ces trois entérotypes partout dans le monde, mais les deux premiers seraient liés à l'alimentation. Celui à Bacteroides trahirait un régime riche en viandes, tandis que celui à Prevotella serait lié à une alimentation riche en glucides. On cerne ces entérotypes à partir des corrélations entre les différents genres bactériens (*en bas*). Autour de celui qui prédomine (*en rouge*), certains genres (*cercles blancs*) ont plus de chances de coexister (*en bleu*) que d'autres (*en jaune*).



Ont participé à ce numéro



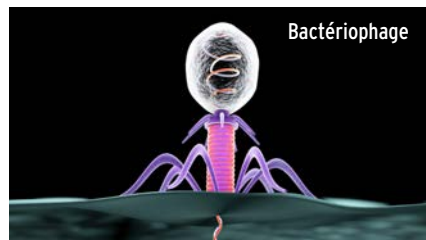
Archée



Amibe
Entamoeba



Escherichia coli



Bactériophage



Clostridium difficile



Candida albicans



Firmicutes



Microbiote *in situ*

GLOSSAIRE

Archées

Elles constituent le troisième domaine du vivant, les autres étant les bactéries, dont elles sont proches, et les eucaryotes, dont vous faites partie.

Axénie

Un animal axénique est dépourvu de tout microorganisme et notamment de microbiote. On peut ainsi étudier le rôle de ce dernier.

Peptidoglycane et lipopolysaccharide (LPS)

Ces deux molécules complexes sont des constituants de la paroi des bactéries. Dans certaines conditions, elles traversent la paroi intestinale et influent sur le système immunitaire.

« Deuxième cerveau »

Cette expression illustre le nombre important de neurones du système nerveux entérique et ses liens importants avec le « premier cerveau ». Par exemple, 95 % de la sérotonine est produite dans notre ventre.

Entérotype

À l'instar des groupes sanguins, il caractérise un type de composition bactérienne d'un microbiote sur la base du genre dominant : aujourd'hui, on distingue trois entérotypes.

Escherichia coli

Cette bactérie est la plus abondante du microbiote aérobie (qui tolère l'oxygène) dont elle représente environ 80 %. Certaines souches sont néanmoins pathogènes.

Inflammation de bas niveau

Un microbiote déséquilibré augmente la perméabilité de la muqueuse intestinale et favorise la traversée de produits bactériens qui entraînent une réaction inflammatoire. Elle est imperceptible, mais propice au développement de l'obésité, du diabète...

Maladie cœliaque

Cette intolérance permanente au gluten se traduit par une destruction de la paroi de l'intestin grêle.

Maladie de Crohn

Cette maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui peut aussi toucher la peau, les yeux... a une composante génétique et une autre environnementale, notamment *via* le microbiote

Métagénome

Il s'agit des génomes des diverses espèces présentes dans un milieu donné (par exemple les bactéries du microbiote) pris et analysés dans leur globalité, sans distinction.

Probiotiques

Ces bactéries alimentaires (souvent *Lactobacillus* ou *Bifidus*) exercent un effet bénéfique pour la santé. Elles disparaissent de l'intestin quand on arrête de les consommer.

Théorie hygiéniste

Notre mode de vie occidental, le plus possible dépourvu de microbes, aurait des effets délétères sur notre santé, en favorisant par exemple les allergies.

Philippe Sansonetti

Le microbiote : un allié de très longue date

Les bactéries et l'être humain coévoluent depuis des centaines de milliers d'années. L'un et l'autre sont indissociablement liés et inséparables. Pour le meilleur, mais parfois pour le pire.

■ Historiquement, depuis quand le microbiote est-il un objet d'étude scientifique ?

Philippe Sansonetti : Il a rapidement excité la curiosité, dès la fin du XIX^e siècle ! Louis Pasteur, ses élèves, mais aussi en Allemagne des microbiologistes se sont interrogés sur la nature de ces microbes qui n'avaient pas l'air pathogènes. D'ailleurs, Pasteur se demandait si la vie était possible sans microbe.

À cette époque, les causes infectieuses des maladies étaient la préoccupation majeure. Néanmoins, la question était posée : ces microbes de l'intestin, qui ressemblent comme « deux gouttes d'eau » à leurs cousins pathogènes, ont-ils d'autres fonctions, notamment physiologiques ? Le microbiologiste et pédiatre Theodor Escherich (il a donné son nom à la bactérie *Escherichia coli*, la plus commune des bactéries intestinales aéroanaérobies) supposait un rôle de la flore intestinale dans la santé des enfants.

Le microbiote était donc au centre de toutes les attentions et Élie Metchnikoff, dès le début du XX^e siècle, formulait le concept de ce que l'on nomme aujourd'hui les probiotiques. Les progrès de la microbiologie, essentiellement la culture en conditions anaérobies, c'est-à-dire sans oxygène (99 % des microbes de l'intestin ne le tolèrent pas), ont ensuite permis d'aborder la diversité du microbiote. Dès les années 1940, l'Américain Theodor Rosebury commença à dresser

l'inventaire des espèces du microbiote, en l'occurrence buccal.

Le mouvement s'accélère dans les années 1960 et 1970, avec des chercheurs comme René Dubos, aux États-Unis, et comme Pierre Raibaud et Robert Ducluzeau, à l'Inra, qui ont commencé à établir les grandes règles écologiques qui règnent dans l'intestin. On passait ainsi du recensement à une vision plus dynamique en découvrant comment le microbiote s'installe et évolue de la naissance jusqu'à l'âge adulte. On étudiait également sa résilience, par exemple après l'intervention d'antibiotiques. Les travaux effectués à cette époque ont jeté les bases et structuré la recherche actuelle.

■ Puis vint la métagénomique...

Philippe Sansonetti : N'oublions pas une étape importante qui préfigure déjà l'ère de la métagénomique. Dans les années 1970, l'Américain Carl Woese a mis au point la technique d'identification sur la base du séquençage des gènes codant les ARNr 16S (un des constituants du ribosome, l'élément cellulaire qui fabrique les protéines). Cette méthode, qui a permis par ailleurs de mettre en évidence les archées, a aidé à établir progressivement le catalogue exhaustif des taxons (des familles) de bactéries dans le microbiote.

Citons deux acteurs essentiels de cette avancée spectaculaire : en France, à l'Inra, Joël Doré (il fut le premier en 1999 à livrer un vrai catalogue exhaustif de la flore intestinale humaine grâce aux ARN 16S) ; aux États-Unis, David Relman, de l'université

Stanford, en Californie. La France a été pionnière dans ce domaine !

L'analyse métagénomique consiste quant à elle à étudier les gènes d'un groupe dans sa globalité sans distinction. Les premiers travaux ont commencé en 2005, mais l'article « historique » a été publié en 2010 dans la revue *Nature*. On le doit au projet MetaHIT, coordonné par Dusko Ehrlich et financé par l'Union européenne. Plusieurs partenaires ont participé à l'aventure : l'EMBL en Allemagne, d'autres centres de recherche en Europe, l'Inra, en France, le Centre de génomique de Pékin... En parallèle, les Américains lançaient le projet concurrent *Human Microbiome*.

MetaHIT a été une révolution, parce que d'un seul coup, on dévoilait le potentiel génétique et moléculaire du microbiote, dans une vision holistique plus appropriée (voir *Le bonheur est dans la variété*, par J. Doré, page 22).

■ Quels sont les résultats de cette approche ?

Philippe Sansonetti : Ils sont très nombreux. On a ainsi relié l'appauvrissement du microbiote (en espèces bactériennes et donc en gènes) à diverses maladies que l'on pourrait qualifier de « postmodernes » : ce sont les maladies épidémiques non transmissibles telles que l'obésité, le diabète, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le cancer du côlon.

Au-delà de la sphère digestive, le rôle du microbiote, grâce aux molécules



© Institut Pasteur

» Bio express

1949 Naît à Paris.

1979 Doctorat de médecine à l'université Pierre-et-Marie-Curie (Paris VI).

1987 Nommé chef de laboratoire à l'institut Pasteur.

1994 Nommé professeur à l'institut Pasteur.

2005 Création de l'unité Inserm 786 Colonisation et invasion microbienne des muqueuses et de l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire, à l'institut Pasteur.

2008 Nommé professeur au Collège de France, titulaire de la chaire de microbiologie et maladies infectieuses.

et métabolites produits par les micro-organismes, est colossal. Il influe sur le système immunitaire dans son entier, sur le système nerveux central (*voir Parkinson : le cerveau, mais aussi le ventre?*, par P. Derkinderen, page 102), sur la maturation de la barrière hémato-encéphalique, sur les phases tardives du développement du cerveau cruciales pour le comportement, sur l'humeur...

Nous sommes dans une phase exploratoire des frontières de la discipline. Peut-être sommes-nous trop enthousiastes, mais je pense que, même quand le soufflé sera retombé, beaucoup de liens entre notre corps et le microbiote seront encore valables.

On ne peut pas imaginer que les milliers d'années de coévolution entre les bactéries et l'humanité (elle avait déjà commencé dans les phyla qui nous ont précédés) n'ont pas laissé de traces. Cet aspect important que l'on ne peut pas négliger. Toute expérimentation devrait être regardée à travers le prisme de l'évolution.

Cette phase de la métagénomique descriptive et corrélative doit être complétée par une autre plus expérimentale afin d'élucider les mécanismes sous-jacents aux liens que nous avons évoqués. Plusieurs cadres de recherche sont possibles. D'abord, chez l'humain, on peut suivre les effets des antibiotiques sur la flore et observer sa résilience à la fin du traitement. On

peut également procéder à des transferts fécaux, c'est-à-dire remplacer le microbiote d'un individu par celui d'un autre. Cette méthode est déjà appliquée en médecine lorsqu'il s'agit de soigner des colites à *Clostridium difficile*. Ensuite, nous avons besoin de modèles animaux : c'est le rôle des souris axéniques. Ces rongeurs stériles sont essentiels pour comprendre ce que représente le monde sans microbe pour un animal et ce qu'apporte le microbiote quand on le reconstruit.

■ En quoi la perspective évolutive change-t-elle notre regard sur le microbiote ?

Philippe Sansonetti : Les bactéries que nous hébergeons ne cherchent qu'à survivre ! Et elles ont trouvé dans cette association avec notre intestin une opportunité, une « raison d'être », qui se traduit également sous la forme de symbioses bactérie-bactérie comme on en découvre de plus en plus. Ainsi, les archées (notre intestin en héberge, notamment des espèces qui produisent du méthane) sont souvent en symbiose avec d'autres microorganismes.

On doit raisonner en termes darwiniens. La nature est impitoyable. Placé dans un environnement hostile, le microbiote a été sculpté. C'est peut-être une explication à sa robustesse, à sa résilience, car la pression de sélection est telle qu'il n'a pas tellement de choix.

■ La théorie hygiéniste ne met-elle pas en scène une autre pression de sélection ?

Philippe Sansonetti : C'est la question des règles écologiques conduisant justement à des états alternatifs. Selon cette idée hygiéniste, le XX^e siècle a été inédit dans l'intervention de l'humanité sur l'environnement microbien et sur la flore, qui tous deux ont perdu en richesse et en diversité.

Notre capital a diminué, et nous avons mis en place un autre équilibre, plus ou moins stable, dont on commence à percevoir les limites sous la forme de ces maladies « postmodernes », ainsi que les allergies (*voir Pourquoi tolère-t-on notre alimentation*, par N. Cerf-Bensussan, page 44). Elles nous obligent à revenir à une vision du monde un peu moins germophobe, sans toutefois nier la nécessité de lutter contre les maladies infectieuses. C'est aussi dans notre tête qu'un nouvel équilibre doit s'établir quant à notre rapport avec le

monde des microbes (voir *Remettre sur pied le microbiote*, par P. Veiga, page 52).

■ Concernant l'après métagénome, la culturomique ne va-t-elle pas dans ce sens ?

Philippe Sansonetti : Ce concept, promu par Didier Raoult, à Marseille, va effectivement au-delà de l'identification des microbes sur les plans génétique, génomique... car il autorise les expérimentations. Pour ce faire, on a besoin d'un « tube à essai » dans lequel on peut faire pousser du microbiote. C'est difficile, mais de nouvelles techniques se développent au sein de ce courant de la culturomique. L'idée consiste, sur la base du génome, à identifier des auxotrophies (les incapacités d'un microbe de synthétiser un composé organique qui lui est pourtant nécessaire) de façon à pouvoir les compenser dans le milieu de croissance. On cherche aussi des microbes pouvant favoriser la croissance d'autres dans un milieu de culture, et même à identifier

voies métaboliques et détecter pourquoi une bactérie est incapable de pousser. Ce repositionnement va au-delà de la culturomique, car le métabolisme est à mon sens un pilier de l'après-métagénomique.

On doit dépasser cette période, car l'exploitation des données du métagénome est extrêmement difficile. Certes, on séquence de plus en plus dans le détail, certes les algorithmes de traitement s'améliorent sans cesse... il n'empêche, pour progresser dans la compréhension du microbiote, nous devons sortir des gènes et aller vers les molécules.

On assiste aujourd'hui à une montée en puissance de ce que l'on nomme la métabolomique. La métagénomique ne sera pas oubliée, car elle fournit les pièces du puzzle, mais le métabolome est nécessaire pour les assembler en un paysage cohérent qui, en outre, autorise l'expérimentation.

En d'autres termes et pour résumer ce que sera l'après-métagénomique : elle clôt une étape descriptive qui a vu le catalogue des espèces du microbiote devenir de

un système global, elle reste difficile, car inextricable. En revanche, dans une fenêtre précise, par exemple ici, dans un contexte de cancer du côlon, en ciblant comme métabolites des sels biliaires ou les dérivés oncogènes de certains acides aminés, on peut s'y retrouver.

Dans ce cadre-là, et pour revenir sur la théorie hygiéniste que nous évoquions, l'Afrique est une terre propice à la métabolomique. En effet, c'est sur ce continent que l'incidence des maladies « postmodernes » augmente le plus, car dans beaucoup de régions, les maladies infectieuses sont désormais reléguées. Cette transition est une occasion de voir, sur le plan métabolique, l'évolution en train de se faire.

Toujours en Afrique, un cas de coévolution est très frappant. Laure Ségu-rel, du musée de l'Homme a étudié les populations pygmées et bantoues au Cameroun et montré que, dans cette partie de l'Afrique, la présence d'amibes *Entamoeba* joue un rôle dans le maintien



« L'Afrique est le continent où l'incidence des maladies postmodernes augmente le plus : cette transition est une opportunité pour voir l'évolution du microbiote en train de se faire. »

les facteurs facilitants produits par ces auxiliaires. Citons aussi cette tentative d'envoyer les microbes dans leur milieu naturel, mais prisonniers d'un dispositif de croissance contrôlé. En fin de compte, la culturomique consiste à reconstituer un environnement y compris microbien le plus réaliste possible.

■ C'est le retour du métabolisme ?

Philippe Sansonetti : Oui, avec la révolution de la génétique moléculaire, nous avons eu tendance à oublier le métabolisme des microbes. Aujourd'hui, chercheurs, mais aussi étudiants, sont obligés de plonger dans les cycles, les voies de transformation... pour au final retrouver une vision globale de la microbiologie. Cette discipline redevient du même coup plus attrayante, car à la façon d'un Sherlock Holmes, on doit démêler l'écheveau des

plus en plus exhaustif et ouvre une autre étape où l'on s'intéressera davantage au fonctionnement.

■ Pouvez-vous donner un exemple ?

Philippe Sansonetti : L'un d'eux, que nous étudions dans notre laboratoire, se situe à l'interface entre la recherche fondamentale et la médecine. Il s'agit de repérer un microbiote qui serait propice au développement d'un cancer du côlon. La difficulté réside notamment dans l'hétérogénéité des microbiotes selon les individus (en supposant au préalable qu'un déséquilibre de la flore joue un rôle dans la survenue de la tumeur). On espère repérer des biomarqueurs qui trahiraient un possible processus d'oncogénèse.

Ici, la métagénomique est la toile de fond indispensable sur laquelle s'appuie l'analyse métabolomique. Certes, dans

de l'équilibre microbien (voir l'entretien avec H. Sokol, page 36).

■ Venons-en aux liens du microbiote avec le reste de l'organisme.

Philippe Sansonetti : On peut voir le microbiote, qui entretient des liens d'abord avec le système immunitaire, puis le système nerveux, comme une sorte de chef d'orchestre qui ne nous appartient pas.

Une autre vision est possible, car notre foie, nos reins... nous appartiennent-ils eux aussi ? Cela pose la question de l'holobionte, une entité qui regrouperait l'hôte et tous ses microorganismes, que de plus en plus de biologistes préfèrent à l'idée d'organismes isolés. Mais au fond, le microbiote intestinal n'est-il pas un organe un peu plus diffus, dispersé dans les individualités qui le constituent ? Après tout, un foie est lui aussi composé de

cellules de natures différentes, agencées en diverses structures.

Selon moi, le microbiote est un organe supplémentaire, parce que dans les faits, il est extrêmement dépendant de nous : l'association est un mutualisme. Le microbiote ne fait pas ce qu'il veut et nous en retirons quantité de bénéfices. Pour rappel, l'activité métabolique globale du micro-

immunitaire. Ainsi, nous avons participé à une étude où l'on a montré que le renouvellement de la trabéculatation osseuse (la structure alvéolaire de certaines parties des os) est dépendant du microbiote. C'est un résultat inattendu !

Des souris axéniques ont une trame osseuse très dense et des os fragiles. Comment l'expliquer ? L'os croît en se renou-

régulation de la glycémie. Les hormones qu'ils secrètent circulent et agissent sur le cœur, les muscles squelettiques, les tissus graisseux, l'état de veille...

■ De quelle nature sont vos travaux ?

Philippe Sansonetti : Historiquement, nous sommes passés de l'étude des bactéries du



« Des souris dépourvues de toute bactérie ont une trame osseuse dense et fragile : le renouvellement des os dépend donc du microbiote ! C'est un résultat inattendu. »

biote équivaut à celle du foie, l'organe « classique » le plus actif.

Une réflexion philosophique et anthropologique est en cours sur ces thèmes, par exemple de la définition de l'identité humaine et sur qui contrôle qui (*voir Un acteur inattendu de l'immunité, par T. Pradeu, page 42, et Une humanité partagée, par É. Bapteste, page 18*). Je crois que le microbiote est très maîtrisé ; s'il ne l'était pas, nous serions malades en permanence. On pourrait poser la question à l'envers : ne serions-nous pas des parasites du monde microbien, car ils sont apparus bien avant nous. Les bactéries peuvent à juste titre se poser la question !

■ Y a-t-il finalement une seule maladie qui ne soit pas liée au microbiote ?

Philippe Sansonetti : C'est une bonne question. Si le microbiote fait bien partie de notre économie physiologique, alors on peut imaginer qu'il a un rôle à jouer à tous les niveaux.

Prenons l'exemple du foie, un organe sur lequel beaucoup d'études portent actuellement. Cet organe est à un pas du microbiote intestinal, *via* la veine porte. Des bactéries y circulent, en minorité, mais elles sont accompagnées d'un important flux de métabolites qui rejoint le foie. Il est une sorte de filtre et de système de veille permanente par rapport à ces microbes (*voir Le microbiote, maître du foie, par G. Perlemuter, page 66*).

Une autre façon d'influer sur l'ensemble de l'organisme de l'hôte passe par la pression que le microbiote impose au système

velant en permanence entre, d'une part, une reconstruction osseuse et, d'autre part, une destruction. Ce second pan du cycle de l'ostéogenèse est assuré par des cellules nommées ostéoclastes. Chez les souris de l'étude, la fonction de ces cellules est freinée.

On le comprend quand on se rappelle que les ostéoclastes sont des macrophages, c'est-à-dire des cellules du système immunitaire spécialisées dans l'ingestion d'éléments indésirables (ce qu'ils font dans l'os). En tant que cellules immunitaires, ils reçoivent à distance des stimuli émis par le microbiote. Il s'agit probablement d'endotoxine ou de peptidoglycane circulants (ces deux éléments dérivent de la paroi des bactéries). L'endotoxine est délétère quand elle est en grande quantité, notamment lors d'une infection généralisée, mais à faible concentration, elle a probablement un rôle de signalisation dans l'organisme.

Ce que montre cet exemple, c'est que les bactéries sont partout présentes dans notre économie, notre physiologie, non pas physiquement, mais par l'intermédiaire de produits microbiens. Ils circulent un peu comme des hormones ou des médiateurs. Ces composés qui sont fabriqués au niveau intestinal, et dont les quantités et les cycles éventuels (par exemple le nyctémère, c'est-à-dire l'alternance du jour et de la nuit) sont régulés par la nature du microbiote et de ses éventuelles modifications.

Comment ne pas voir dans le microbiote un organe dont les fonctions sont diffuses. Le pancréas ne fait pas autrement pour la

genre *Shigella*, qui sont des agents pathogènes redoutables de l'intestin, vers celle du microbiote intestinal il y a une dizaine d'années. Nous étions en terrain connu, et ce fut une sorte d'élargissement des thèmes.

Pendant des années, nous avons fait de la microbiologie cellulaire avec *Shigella*, un microorganisme qui a un mode de vie très complexe : il rentre dans les cellules, s'y développe, passe dans d'autres... tout ça en désactivant certaines voies immunitaires.

Nous avons appris beaucoup de choses, et forts des concepts et des techniques que nous avons développés, nous avons tenté de les appliquer dans le monde de la symbiose et du microbiote. Nous nous sommes lancés dans l'étude de leur fonctionnement (nous dépassions le stade descriptif que nous évoquions) en expérimentant à deux niveaux, celui des microbes eux-mêmes et celui de leur interface avec l'hôte.

Au passage, soulignons que dans cette transition, nous avons été considérablement aidés par l'*European Research Council* (ERC) dont les financements, à deux reprises, nous ont permis de construire à partir de rien un projet *Microbiote* et d'y mettre les moyens nécessaires. Saluons l'Europe !

Au niveau des microorganismes, par exemple, nous avons identifié les gènes nécessaires aux *Lactobacillus* pour leur établissement dans l'intestin. Au lieu de l'étudier pour comprendre la colonisation de l'intestin par des agents pathogènes (*Shigella, Salmonella, Listeria...*), on s'attache à élucider les mécanismes de la symbiose, dépourvue de toute pathogénéité. De la sorte, on aborde l'édification du microbiote et comment

il s'érige en barrière contre les maladies selon un angle « vu des bactéries ».

Dans le laboratoire, on s'intéresse aussi, et de plus en plus, à comment le microbiote affecte la physiologie de l'hôte, en particulier l'absorption et le métabolisme des lipides au niveau de l'épithélium intestinal.

■ Ces recherches ont-elles des répercussions en médecine ?

Philippe Sansonetti : Oui, car on aborde la question de l'alimentation et du rôle éventuel du microbiote dans les modifications du métabolisme. Plus largement, je m'intéresse beaucoup à la nutrition des nourrissons et des enfants dans les pays en développement. Le lait maternel est riche en lipides, et tout ce qui affecte leur transport et leur métabolisme est important dans la nutrition. Le microbiote est essentiel à ce niveau.

■ Et plus particulièrement en cancérologie ?

Philippe Sansonetti : On aborde ce domaine dans le troisième aspect de nos travaux, qui concerne la régénération épithéliale, celle-ci étant dépendante de la symbiose avec le microbiote. Nous avons mis en évidence dans les cellules souches intestinales (il y en a sans doute d'autres) une voie de signalisation qui leur permet de se protéger en présence d'agents cytotoxiques, par exemple des molécules anticancéreuses ou les rayons X. Le microbiote participe à cette protection.

Cependant, et c'est paradoxal, on constate par ailleurs que les cellules souches intestinales de souris axéniques sont résistantes aux chimiothérapies et aux rayons X, mais y deviennent sensibles dès qu'elles ont rencontré le microbiote.

L'une des pistes suivies pour démêler cette complexité est celle de la reprogrammation cellulaire, c'est-à-dire ce que le premier contact avec le microbiote modifie dans les cellules souches, y compris de façon épigénétique.

Le microbiote compléterait ainsi l'étape stérile du développement du fœtus *in utero*. À ce moment-là, le statut de l'hôte est ambivalent, tenaillé entre la nécessité de se prémunir contre un microbiote étranger et l'opportunité de profiter des signaux qu'il émet. Une phase d'adaptation s'installe, qui se traduit probablement par une reprogrammation épigénétique importante. De là au cancer, il n'y a qu'un pas...

Et de fait, nous nous intéressons aux liens entre le microbiote et le cancer colorectal. Plus précisément, nous essayons de comprendre la nature du déséquilibre microbien qui peut conduire au cancer.

L'hypothèse sous-jacente est qu'un régime trop riche en graisse pourrait entraîner une altération des processus de régénération de certaines cellules intestinales, directement ou non, par l'intermédiaire d'un déséquilibre de la flore intestinale. Cette pathologie de la régénération épithéliale rend l'intestin poreux et perméable : en conséquence, tous les produits microbiens passent facilement, ce qui se traduit par une inflammation chronique de bas niveau, un état que l'on sait impliqué dans l'obésité (voir *La clé de voûte du métabolisme*, par R. Burcelin, page 78) et la résistance à l'insuline.

Cette inflammation de bas niveau met en permanence la pression sur l'ADN des cellules-souches et favorise des mutations à mesure que ces cellules se divisent. La probabilité de voir apparaître des mutations caractéristiques du cancer du côlon sporadique augmente.

■ Est-ce un simple problème de déséquilibre du microbiote ?

Philippe Sansonetti : On s'interroge encore. La cause est-elle « simplement » un déséquilibre, c'est-à-dire un déficit en microbes anti-inflammatoires et un gain en microbes pro-inflammatoires (c'est le cas des protéobactéries par exemple) ? Ou bien doit-on traquer des microbes particuliers qui seraient en quelque sorte des microbes oncogènes ? On dispose aujourd'hui d'une liste de quatre ou cinq microorganismes qui sont très associés au cancer du côlon. Mais on ignore encore s'ils sont des partenaires, des passagers clandestins ou alors de vrais éléments déclencheurs.

■ Cela rappelle *Helicobacter* et le cancer de l'estomac !

Philippe Sansonetti : On n'est pas encore à ce stade de lien établi, mais on aimerait savoir. Nous étudions en particulier une espèce nommée *Streptococcus gallolyticus*. Hélas, les premiers résultats ne sont pas encourageants, car nous avons montré que ce microbe, qui est souvent associé au cancer du côlon, n'est détecté que lorsque les conditions qui prévalent sont déjà propices à l'apparition de polypes puis des tumeurs.

Il serait donc plus une conséquence de la situation oncogène qu'une cause.

Peut-être que la nature, tellement subtile, a envisagé les choses en deux phases. Une première durant laquelle un terrain favorable au cancer doit s'installer, et le microbiote pourrait là aussi jouer un rôle *via* un déséquilibre. Ensuite, pendant la deuxième phase, *Streptococcus gallolyticus* se développerait et jouerait un rôle oncogène, car très prévalent, en suscitant une inflammation. C'est un monde passionnant à déchiffrer.

■ N'est-ce pas néanmoins une piste pour un dépistage plus facile ?

Philippe Sansonetti : En effet. Les tests de diagnostic précoce et de dépistage du cancer de côlon ne sont pas très performants aujourd'hui. On peut imaginer concevoir des tests fiables permettant de détecter *Streptococcus gallolyticus*, ce microorganisme commençant à se développer avant même la tumeur, au stade polype. Il constituerait donc un bon biomarqueur.

Avec d'autres équipes, nous recherchons ce type de biomarqueurs en essayant de les définir plus sur des schémas physiopathologiques précoces dans le processus d'oncogenèse que sur des éléments tardifs comme du sang dans les selles, à un stade où malheureusement le pronostic vital est déjà bien engagé.

■ Le microbiote révèle des maladies, mais peut-il aussi en guérir ?

Philippe Sansonetti : C'est une question fondamentale. Peut-on intervenir et restaurer des microbiotes sains, en éliminant certains microbes et en réintroduisant d'autres, afin de corriger des symptômes chez l'hôte ? Actuellement, la seule façon de la faire est la transplantation fécale, mais elle n'est pas nécessairement la meilleure option, car elle soulève des problèmes de sécurité et d'individualité : une flore qui est bonne pour un individu, même exempte de pathogènes, n'est pas à coup sûr bonne pour un autre.

Nous retrouvons l'idée de coévolution et de symbiose très étroite. Je ne sais pas qui du microbiote ou de l'être humain est le parasite de l'autre, mais un microbiote est et reste très personnel.

Propos recueillis
par Loïc MANGIN

ENTREPRISES, COLLECTIVITÉS, FINANCEZ VOS BESOINS DE RECHERCHE,

DANS LES DOMAINES DES PROCÉDÉS TECHNOLOGIQUES, DES SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT
ET DE LA VIE, DES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES

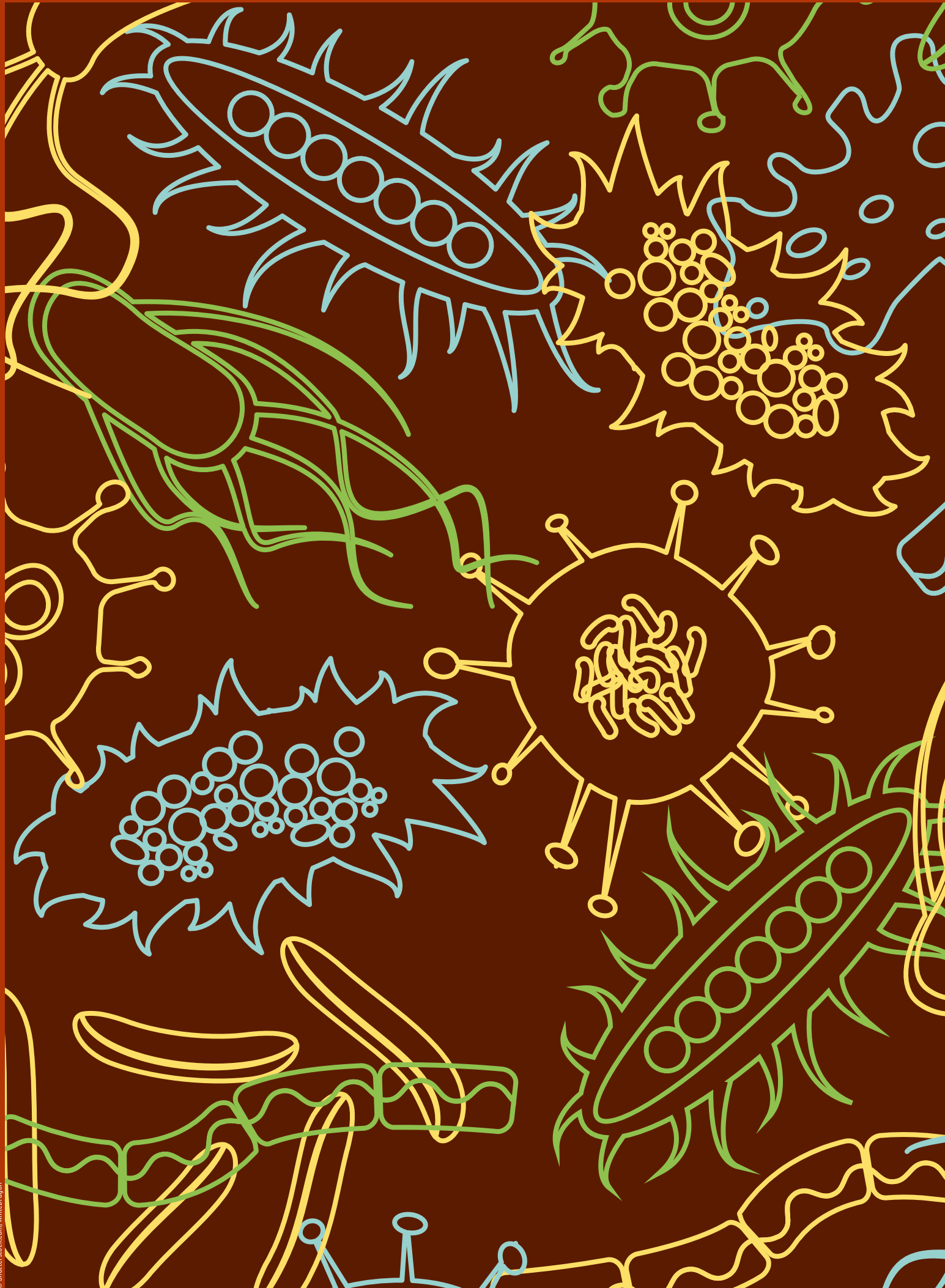


Dans le cadre d'un partenariat entre un étudiant, son laboratoire d'accueil et vous,
l'ADEME vous aide à produire des connaissances nouvelles et renforce les capacités humaines
de votre R&D en finançant un doctorant pendant 3 ans !

ENSEMBLE POUR CONSTRUIRE UN MONDE PLUS DURABLE

www.ademe.fr/theses





CES BACTÉRIES QUI NOUS GOUVERNENT

Dix fois plus nombreuses que nos propres cellules, les bactéries du microbiote constituent un monde à part, un nouvel organe. Qui plus est, les bactéries ne sont pas les seuls microorganismes de notre intestin.

Ces hôtes sont si nombreux et si indispensables qu'ils nous obligent à repenser l'identité humaine.

Une humanité partagée

Qui sommes-nous ? Des êtres humains constitués de quelques milliards de cellules ? Le problème est que nous abritons au moins autant de microorganismes, et qu'ils jouent un rôle important dans notre fonctionnement. Nous sommes donc des *Chosmo sapiens*.

Éric BAPTESTE

est chargé de recherche CNRS à l'institut de biologie Paris-Seine, au sein de l'unité Évolution (UMR 7138 CNRS/université Pierre-et-Marie-Curie).

À chaque siècle, l'être humain a perdu de sa superbe et a dû en rabattre de sa supposée supériorité. Avec Copernic, sa Terre n'était plus le centre de l'Univers. La *Théorie de l'évolution* de Darwin en a fait un animal comme les autres, inscrit dans la longue histoire du vivant, façonnée par la sélection naturelle. La primatologie a estompé les frontières que l'humain avait érigées pour l'isoler de ses cousins les plus proches, les grands singes. En fin de compte, le « propre de l'homme » a vécu. On pourrait croire les occasions pour notre espèce de questionner son identité désormais dépassées. Ce n'est pas le cas, une nouvelle se profile avec insistance.

Avec les progrès récents de la microbiologie, la conception de l'identité humaine ne cesse d'évoluer et de s'éloigner de l'anthropocentrisme de l'âge classique. En prenant conscience des rôles cruciaux joués par des partenariats microbiens tout au long de son histoire, *Homo sapiens* redécouvre sa vraie nature : il est un collectif « métahumain » dont les développements passés, présents et à venir dépendent fondamentalement des microorganismes. En d'autres termes, il est *Chosmo sapiens*, le terme *Chosmo* illustrant la fusion du genre humain et du cosmos microbien qui le compose. Cette prise de conscience n'est pas mineure. Un parallèle avec les réflexions sur l'homme augmenté aide à en comprendre les enjeux.

Aujourd'hui, la planète est principalement peuplée de microorganismes unicellulaires (bactéries, archées, eucaryotes unicellulaires) et de virus. Les scientifiques estiment le nombre des premiers à 5×10^{30} , tandis que les seconds seraient 10 à 100 fois plus nombreux. Tous ces petits êtres évoluent très rapidement, se modifient les uns les autres et changent le cours de la vie sur Terre. Pourtant, plutôt que ce bouillonnement fascinant d'innovations, de luttes intestines et de coopérations agitant l'infiniment

petit, c'est souvent *Homo sapiens*, notre espèce, qui est au cœur de l'attention scientifique et philosophique.

Nous l'avons vu, l'anthropocentrisme n'est pas né de la dernière pluie et cette perspective nous est très familière. Nous nous sommes tous interrogés un jour sur le propre de l'homme, à la recherche de caractéristiques singulières dans notre développement, notre comportement, notre système immunitaire, notre conscience, notre langage. Mais difficile de rester entre soi pour répondre à ces questions. Les développements de la théorie de l'évolution nous plongent d'emblée dans une perspective plus large : *Homo sapiens* est le résultat d'une longue histoire.

L'humain, hybride par nature

Celle-ci a commencé il y a très longtemps, au moins deux milliards d'années de cela. Sur Terre, deux types de microorganismes, les archées et les bactéries, se partageaient la planète, coopérant parfois. D'un partenariat endosymbiotique – une bactérie ancestrale emboîtée dans une archée ancestrale – une nouvelle forme de vie a émergé : la cellule eucaryote dont nous dérivons tous.

La raison pour laquelle cette étape lointaine de notre histoire ne peut pas être passée sous silence est que chacune de nos cellules en porte encore de nombreuses traces. D'une part, nos instructions génétiques se sont développées sur la base d'un mélange d'instructions ancestrales, certaines provenant de la bactérie, d'autres de l'archée, ce qui signifie que dès les origines, nous sommes fondamentalement hybrides sur le plan génétique. Puis au cours du temps, d'autres gènes, apportés par des virus et des rétrotransposons – des séquences d'ADN capables de se déplacer dans le génome (ils dérivent d'une catégorie particulière de virus, les rétrovirus) – sont aussi venus s'inviter dans les génomes de nos ancêtres. Les premiers représenteraient

L'ESSENTIEL

- Nous comptons chacun au moins autant de cellules microbiennes que de cellules humaines.
- Nos microbes influent sur nombre de mécanismes physiologiques dans tout l'organisme.
- *Homo sapiens* et ses microbes forment ainsi un métahumain : *Chosmo sapiens*.
- La question de l'identité humaine, soulevée autour des cyborgs, hommes augmentés de prothèses, prend ici une nouvelle dimension.



© Shutterstock.com/Crystal Home

aujourd'hui 8 % des séquences de notre ADN, les seconds 34 %. Par ailleurs, l'intérieur de nos cellules abrite des mitochondries, qui sont les descendantes de la bactérie ancestrale. Elles fournissent des ressources énergétiques indispensables.

Nous sommes donc fonctionnellement, compositionnellement, organisationnellement mosaïques. C'est un assemblage historique, accidentel, provenant en partie des populations microbiennes et virales, qui a permis le développement des caractéristiques humaines. Or c'est dans cette contingence de notre identité que pour certains le bât blesse, qu'il y a matière à repenser notre humanité faite de bric et de broc (microbiens).

Se rêver en cyborg

Prenez nos mitochondries : ce sont certes de précieuses usines productrices d'énergie, mais elles sont aussi impliquées dans certaines de nos maladies, et limitent peut-être notre longévité. Fruit du hasard et du bricolage évolutif, *Homo sapiens* n'est pas aussi efficace, parfait, endurant que certains pourraient le souhaiter. Les théoriciens du transhumanisme ont donc proposé d'augmenter *Homo sapiens*, d'y ajouter des pièces pour rendre notre corps et notre esprit plus performants. Certains *Homo sapiens* se sont rêvés cyborgs : êtres duaux avec des traits humains, des prothèses technologiques et surtout des propriétés nouvelles construites collectivement à l'interface entre l'humain et la machine.

La raison pour laquelle nous mentionnons ici les cyborgs est que plusieurs questions posées par les transhumanistes pour déterminer où se niche notre humanité aident à comprendre intuitivement celles qui se posent aujourd'hui au sujet de *Chosmo*

sapiens, et donc à saisir des aspects importants de la révolution microbiomique en cours. Par exemple, le lien entre le corps et l'identité humaine dans le cas des cyborgs semble ténu. Cesse-t-on d'être un humain au-delà d'une certaine quantité de prothèses technologiques ou bien quand une majorité de nos traits sont construits à l'interface homme-machine ?

Par ailleurs, la capacité d'évolution du corps humain semble moindre et moins rapide que celle des prothèses technologiques. Dans ce cas, l'association avec des composants extrahumains évoluant plus vite que nous peut-elle nous faire perdre ou dépasser notre identité ? Enfin, l'évocation des cyborgs éveille des craintes manifestes. Que se passera-t-il si l'interface homme-machine se révèle instable ? La transformation de l'identité humaine sera peut-être *de facto* limitée, moins radicale qu'annoncée. À l'inverse, n'y a-t-il pas un risque que ce système homme-machine se déshumanise entièrement, si les technologies composant les cyborgs sont manipulables de l'extérieur ?

Des questions semblables sont soulevées par la découverte de *Chosmo sapiens*, avec une nuance de taille. *Chosmo sapiens* n'est pas un cyborg, ce n'est pas un posthumain. *Homo sapiens* a toujours été *Chosmo sapiens*, simplement il ne le savait pas. S'il doit être qualifié de façon technique, *Chosmo sapiens* est un métahumain. Il est coconstruit depuis ses origines par des éléments du monde microbien avec lequel il est indéfectiblement lié. Autrement dit, nous sommes fondamentalement pluriels.

Pourquoi cela affecte-t-il notre identité ? En chacun d'entre nous, il y a au moins autant de cellules humaines (hybrides, donc) que de cellules microbiennes, 100 à 150 fois plus de familles de gènes microbiens que de familles de gènes humains. Le lien entre corps humain et identité est donc plus ténu que nous ne le pensions.

La part de l'interface humain-microbes, encore à établir, est aussi probablement non négligeable. Le microbiome humain – l'ensemble des microbes et de leurs gènes qui interagissent avec notre organisme – affecte ainsi à tout le moins la formation des os, la vascularisation des intestins, le métabolisme, le développement du système immunitaire et, en psychotrope naturel, joue peut-être aussi un rôle dans notre comportement (nous rendant plus ou moins anxieux, plus ou moins sensibles à la douleur). Résidents intérieurs, pilotes, copilotes – le rôle de nos microbes fait l'objet de profonds débats,

mais manifestement influe sur des propriétés parmi les plus intimes de notre espèce.

Notre identité métahumaine est cependant dynamique à court terme, et peut-être à long terme. L'interface homme-microbiome et l'importance de son impact fluctuent au cours de nos vies parce que nos populations microbiennes changent.

Un nouveau-né dépourvu de microbes serait incapable de s'alimenter dans les premiers jours de sa vie : est-il moins humain pour autant ?

Les gènes du microbiome de *Chosmo sapiens* ont en principe une bien meilleure capacité d'évolution que nos propres gènes. En effet, les microbes s'échangent des gènes par transfert latéral et disposent d'un temps de renouvellement beaucoup plus court que le nôtre : des centaines de milliers de générations de microbes se succèdent pendant une génération humaine. Dans ce cas, si notre propre génétique ne contraint pas, en la sélectionnant, la diversité de nos microbes, l'évolution de

Chosmo sapiens passera largement par celle de ses résidents intérieurs ! L'avenir de l'humanité sera peut-être tributaire de causes extrahumaines.

De *Chosmo sapiens* à *Chaosmo sapiens*

Pour cette raison, les considérations sur la posthumanité et la métahumanité vont probablement être amenées à se croiser de plus en plus fréquemment. Puisque l'humanité dépend des microbes de manière encore plus contingente qu'on ne l'avait anticipé, certains voudront très probablement modifier nos microbiomes par des approches biotechnologiques pour augmenter *Chosmo sapiens* : façonner des cyborgs microbiologiques. Si ces approches déstabilisent *Chosmo sapiens* ou si des modifications à grande échelle du microbiome en résultent, nous serons effectivement déshumanisés.

Avant d'inventer un « postmétahumain » et de chercher à explorer de nouvelles identités, il paraît donc judicieux de comprendre, dans le cadre d'études scientifiques contrôlées, comment humains et microbes maintiennent leur équilibre, ce qui orchestre nos affinités mutuelles, et de savoir comment les microbiomes se transmettent au cours des générations. Et si l'on doit se risquer à une prévision : parce qu'*Homo sapiens* a désormais découvert *Chosmo sapiens*, nul doute qu'il inventera aussi *Chaosmo sapiens* en explorant les multiples facettes de sa métahumanité. ■

L'avenir de
l'humanité
sera peut-être tributaire de
causes extrahumaines :
l'évolution des microbes
qu'*Homo sapiens*
héberge

livres

- É. BAPTESTE, *Conflits intérieurs : fable scientifique*, Éditions Matériologiques, 2015.
- É. BAPTESTE, *Les Gènes voyageurs : l'odyssée de l'évolution*, Belin, 2013.

article

- F. SOMMER et F. BÄCKHED, *The gut microbiota - masters of host development and physiology*, *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 11(4), pp. 227-238, 2013.

Zika • Chikungunya • Dengue Paludisme • Maladie de Lyme

Connaître les responsables et savoir s'en protéger



Frédéric Darriet
Coll. « Didactiques »
150 mm × 210 mm
136 p., illu. couleur
27 €

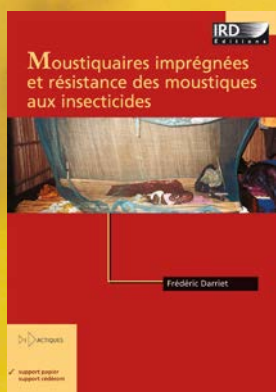


Frédéric Simard, Laurence Farraudière, André Yébakima
115 mm × 210 mm, 88 p., illu. couleurs
IRD/SCITEP, coll. « Savoirs courants »

13,50 €



Karen McCoy &
Nathalie Boulanger
ed.
Coll. « Didactiques »
170 mm × 240 mm
334 p., illu. couleur
35 €



Frédéric Darriet
Coll. « Didactiques »
150 mm × 210 mm
116 p., illu. couleur
21,30 €



Pierre Carnevale &
Vincent Robert ed.
Coll. « Didactiques »
150 mm × 210 mm
116 p., illu. couleur
48,70 €



Gérard Duvallet
& Ludovic de Gentile ed.
Coll. « Didactiques »
170 mm × 240 mm
352 p., illu. couleur
35 €

Un guide
à la portée de tous :
l'essentiel sur
Zika, Chikungunya,
dengue
et leurs moustiques hôtes



Ouvrage collectif
Coll. « Expertise collégiale »
150 mm × 210 mm 536 p.,
illu. couleur 15,30 €



Le bonheur est dans la variété

Plus notre microbiote intestinal est riche et diversifié, plus ses bienfaits sur notre santé sont nombreux. On pourrait donc soigner certaines maladies, tels le diabète et l'obésité, en agissant sur sa composition.

Joël DORÉ,
Dusko EHRlich
et Hervé BLOTTIÈRE
sont directeurs
de recherche
au centre Inra
de Jouy-en-Josas.

Karine CLÉMENT
est professeure à
l'université Pierre-et-
Marie-Curie et directrice de
l'équipe mixte Inserm/UPMC
au centre de recherche
des Cordeliers, à Paris.

UNE MULTITUDE de bactéries
habite dans le tube digestif,
de la bouche au côlon.
Ces microorganismes
jouent un rôle crucial
pour notre santé.

L'homme est une symbiose intime qui associe quelque 50 000 milliards de cellules et au moins autant de bactéries. À côté de champignons, de virus... (voir l'entretien avec H. Sokol, page 36), ces microorganismes constituent l'essentiel du microbiote, dont la plus grande communauté est hébergée dans l'intestin. Ils ont un rôle essentiel pour le maintien de la santé et du bien-être de l'hôte. En effet, le microbiote intestinal contribue notamment à la fermentation des substrats disponibles dans le côlon, à la protection de l'organisme contre des agents pathogènes, ou à la synthèse de vitamines.

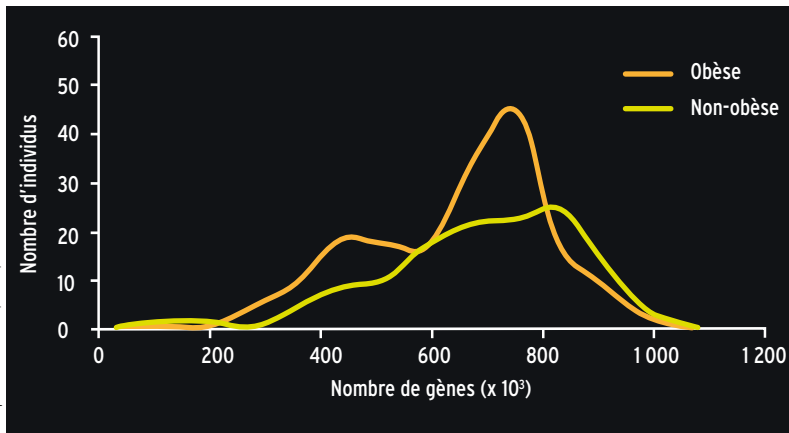
Depuis une dizaine d'années, les chercheurs ont montré, en particulier grâce à des expériences chez l'animal, que les perturbations du microbiote, ou dysbioses, entraînent un déséquilibre de la symbiose hôte-microbiote avec l'émergence de maladies chroniques, telles que le diabète ou l'obésité. Or ces pathologies deviennent d'importants enjeux de santé dans nos sociétés où leur incidence n'a cessé de croître depuis plus de cinquante ans. En France, en 2012, l'enquête ObÉpi a révélé que la population obèse a doublé depuis 1997 touchant 15 % de la population.

Divers travaux dans les années 2000 ont montré que les souris obèses ont un microbiote différent de celui des souris minces. Une étude pionnière du lien entre microbiote intestinal et obésité chez l'homme a été menée en 2006 par l'équipe



L'ESSENTIEL

- Chaque individu a un microbiote unique.
- La composition en bactéries et la diversité génique du microbiote sont des indicateurs de santé.
- Les microbiotes appauvris sont souvent associés à des maladies, telle l'obésité.
- Le microbiote est modifiable en adaptant son alimentation, par exemple en augmentant la part de fibres végétales.
- La transplantation fécale est une technique radicale et efficace pour rétablir un microbiote sain.



LA DIVERSITÉ GÉNIQUE du microbiote intestinal est un indicateur potentiel pour l'obésité. Les personnes non obèses ont tendance à avoir un microbiote riche tandis qu'une certaine part des personnes obèses ont un microbiote appauvri. Près de 75 % des personnes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 42 (signe d'une obésité avancée) ont un microbiote appauvri.

de Jeffrey Gordon, de l'université Washington, à Saint Louis, aux États-Unis.

Comme le microbiote se met en place dès la naissance et continue d'évoluer en fonction de l'alimentation de l'hôte, l'idée a alors émergé que le régime alimentaire pouvait moduler le microbiote intestinal et agir tel un levier de prévention contre les dysbioses.

Le second génome de l'être humain

Pour agir efficacement sur le microbiote, il fallait d'abord comprendre son fonctionnement et recenser les microorganismes qui y vivent. Jusque dans les années 1980, les techniques de culture utilisées ne permettaient pas d'effectuer un recensement exhaustif. Le développement d'outils donnant l'accès direct aux gènes et aux génomes de nos microbes a permis d'aboutir à une vision quasi complète de ces communautés microbiennes que l'on porte sur la peau, au niveau de toutes les muqueuses et dans notre tube digestif.

Après le séquençage du génome humain (et ses 20 000 à 25 000 gènes), il est ainsi devenu possible de séquencer notre second génome – celui de nos compagnons microbiens – que l'on a nommé métagénome en référence à la diversité de génomes qu'il représente. La France a coordonné le projet européen *MetaHIT*, qui a contribué de façon majeure à ces découvertes. Le répertoire du métagénome, publié en 2014, est composé de 10 millions de gènes et fait suite à l'analyse du microbiote de 1 267 individus d'Europe, d'Amérique et de Chine.

Chaque individu n'héberge qu'une partie de ces gènes avec en moyenne 500 000 gènes par métagénome. Pour caractériser le microbiote de « l'homme moyen en bonne santé », les chercheurs ont développé des outils nouveaux qui leur permettent d'identifier les espèces bactériennes, y compris celles encore jamais isolées en laboratoire. Ces travaux ont montré qu'un petit nombre d'espèces était commun à tous les individus.

Les données des projets tel *MetaHIT* ont distingué trois grands groupes dans la population humaine, selon l'écosystème microbien de l'intestin. Les trois structures du microbiote intestinal correspondantes – ou entérotypes – ont pris le nom du genre bactérien qui y prédomine *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*. Ni l'âge, ni l'origine géographique, ni l'état de santé de l'hôte n'expliquent cette distribution. Immédiatement, la question s'est posée : ces entérotypes étaient-ils liés à des dysbioses et pouvaient-ils servir d'indicateurs de risque ou d'efficacité d'un traitement ?

La réponse n'était pas si simple, car on s'est aperçu qu'un autre facteur était crucial pour la santé : la diversité du microbiote. En effet, le profil métagénomique est plus ou moins diversifié selon les individus et le nombre de gènes observés pour un microbiote humain peut varier de 200 000 à plus de 800 000 gènes. Après avoir caractérisé le microbiote de quelques centaines d'individus, il apparaît que la population se sépare en deux groupes, l'un avec un microbiote riche (plus de 450 000 gènes) et l'autre avec un microbiote appauvri.

L'étude du microbiote de patients en surpoids ou obèses, et de certains diabétiques, indique que les individus à microbiote appauvri présentent le plus de risques d'avoir des paramètres métaboliques altérés. Ces personnes ont des taux de cholestérol et de triglycérides sanguins élevés. Elles présentent aussi un statut inflammatoire et une insulino-résistance plus marquée ; autant de signes de progression vers le diabète et les pathologies associées.

Chez les sujets sans surpoids, seuls 15 % des individus ont un microbiote appauvri, contre 25 à 30 % chez les personnes en surpoids ou présentant une obésité légère. Dans l'obésité très avancée (un indice de masse corporelle de 42 ou plus), jusqu'à 75 % des patients ont un microbiote appauvri (voir la figure ci-dessus). Par ailleurs, nous avons observé d'autres corrélations, les personnes souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin ou de maladies hépatiques avaient souvent un microbiote appauvri.

Enfin, le microbiote appauvri est aussi relié à la structure écologique du microbiote, l'entérotype *Bacteroides* étant prévalent chez les individus à microbiote appauvri tandis que les entérotypes *Prevotella* et *Ruminococcus* sont plus fréquents chez les individus à microbiote enrichi. Les paramètres de composition et de richesse en gènes du microbiote intestinal apparaissent donc bien comme des indicateurs de santé métabolique.

Ces observations ont conduit donc à se demander comment le microbiote se structure et s'il était possible de le moduler. Stérile *in utero*, le nouveau-né rencontre le monde microbien durant

le processus de la naissance. En quelques jours, son microbiote se développe pour atteindre une population comparable en volume à ce que l'on trouve chez un adulte, mais il faut trois ans pour que la diversité et la complexité du microbiote se stabilisent. L'importance des premiers moments de la vie dans la prédisposition au développement normal du microbiote est de mieux en mieux étayée aujourd'hui. Plusieurs travaux suggèrent que de nombreux éléments durant la période périnatale (mode de naissance, traitements antibiotiques, etc.) auraient un impact durable sur la construction de la symbiose hôte-microbiote.

Un bébé qui naît par voie basse est en contact avec le microbiote du vagin mais aussi de l'intestin de la mère, ce qui n'est pas le cas du bébé né par césarienne. Des données épidémiologiques indiquent par exemple que la naissance par césarienne est associée à un risque légèrement accru

d'infections précoces et d'allergies ou, plus tard, de troubles métaboliques. De ce point de vue, le recours à la césarienne dans certaines zones du globe (de l'ordre de 90 % des naissances dans certaines villes au Brésil et en Chine) bien au-delà de proportions que justifient des motifs cliniques pose une réelle question de santé publique.

Rendre à la césarienne ce qui...

En 2016, Maria Gloria Dominguez-Bello, de l'université de New York, et son équipe ont montré qu'une transplantation du microbiote maternel chez quatre bébés nés par césarienne avait un potentiel d'impact positif sur l'écologie intestinale et donc sur la construction de la symbiose hôte-microbiote. Cependant, les effets à long terme restent à étudier.

Les habitudes alimentaires au long cours influeraient aussi sur les caractéristiques du

RÉINITIALISER LE MICROBIOTE

La transplantation fécale consiste à utiliser des extraits de matière fécale d'un donneur sain pour réinitialiser le microbiote du patient. La technique est utilisée depuis plus de cinquante ans pour soigner l'infection récidivante liée à la bactérie *Clostridium difficile* (voir ci-contre). Un essai clinique récent a établi que cette approche éradiquait le pathogène chez plus de 90 % des patients contre 40 % chez des patients traités avec un antibiotique de dernier recours.

D'autres essais concernent des maladies chroniques. L'un d'eux a montré que la transplantation protégerait du diabète pendant six semaines des sujets insulino-résistants. Cependant, les observations restent empiriques et la durabilité des effets sur le microbiote et sur la physiologie de l'hôte reste à évaluer.

Par ailleurs, en France, des essais cliniques pionniers ont commencé dans le contexte de la maladie de Crohn ou bien lorsqu'une chimiothérapie est programmée, ce traitement étant connu pour induire une dysbiose intestinale sévère. Dans ce dernier cas, on recourt à une transplantation autologue (c'est-à-dire d'un patient vers lui-même).

INFECTION

- 1** L'intestin est peuplé de milliards de bactéries qui contribuent à la digestion.
- 2** La prise d'antibiotiques perturbe cet écosystème car ceux-ci tuent les mauvaises, mais aussi les bonnes bactéries.
- 3** La diversité intestinale est alors amoindrie. Une bactérie telle *Clostridium difficile* peut se développer et coloniser le côlon.
- 4** Certaines souches de *C. difficile* peuvent résister aux traitements. Les diarrhées sont alors récurrentes.

TRAITEMENT

- 5** Une approche thérapeutique consiste à transplanter des extraits de matière fécale d'une personne saine dans l'intestin de la personne malade.
- 6** Une nouvelle population de bonnes bactéries colonise l'intestin et maîtrise *C. difficile*.

microbiote et moduleraient ainsi la symbiose avec l'hôte. Cet effet apparaît lorsque l'on compare les microbiotes de populations urbaines de pays de l'hémisphère Nord et de populations rurales de pays de l'hémisphère Sud : les individus d'Afrique et d'Amérique latine ont un microbiote enrichi par rapport à ceux d'Amérique du Nord ou d'Europe.

Le régime alimentaire que les Anglo-Saxons nomment *western diet*, typiquement enrichi en graisses animales et sucres simples qu'apporte l'alimentation du *fast-food*, est associé à un microbiote appauvri et dominé par l'entérotype *Bacteroides*.

Le microbiote de populations vivant à l'écart du monde moderne, telles les tribus Hadza, en Tanzanie, ou les indiens Yanomami, en Amazonie, a aussi été étudié. Ces travaux ont permis d'observer des espèces bactériennes en partie nouvelles. Mais ces comparaisons mettent surtout en évidence une caractéristique du microbiote des populations ayant un mode de vie pas ou peu influencé par

le monde moderne. Les bactéries dominantes de leurs microbiotes sont associées à la dégradation des fibres alimentaires, ce qui entraîne une augmentation de la concentration des produits de la fermentation bactérienne connus pour être bénéfiques à la symbiose microbiote-hôte (tel le butyrate). En outre, ces microbiotes présentent une grande richesse d'espèces et souvent une dominance des *Prevotella* au détriment des *Bacteroides*.

Un simple décompte des sources de fibres dans un relevé alimentaire de trois jours permet de prédire la richesse en gènes et en espèces du microbiote intestinal. Par exemple, en France, où la part de la population obèse continue de croître, l'apport moyen en fibres est d'environ 10 grammes par jour alors que les recommandations sont de l'ordre de 25 grammes par jour.

L'alimentation, en particulier la partie indigestible d'origine végétale de notre régime (cellulose, pectines, etc.), qui sont une source d'énergie pour

La pharmacopée intérieure

L'interaction intime du microbiote et des cellules, tissus et organes humains passe par un dialogue bidirectionnel dont le langage est fondé sur l'échange de signaux moléculaires. Notre microbiote produit en effet en permanence des milliers de petites molécules bioactives qui constituent une pharmacopée intérieure. La recherche s'était jusqu'à une époque récente limitée, d'une part, au dialogue entre bactérie commensale (non pathogène) et cellule humaine, quand on disposait de bactéries cultivées (seule une petite fraction du microbiote intestinal dominant est cultivable en laboratoire) en collection et, d'autre part, sur la relation entre des microorganismes pathogènes et nos cellules.

L'avènement de la métagénomique quantitative a permis le séquençage massif de ce deuxième génome humain, celui du microbiote : on analyse ici l'ensemble des gènes et le niveau de leur expression. La métagénomique fonctionnelle a aussi ouvert la possibilité d'explorer le dialogue microbiote-hôte d'une façon totalement nouvelle, indépendante de la culture, en mettant en évidence les acteurs de cette communication. L'unité Metagenopolis, rattachée à l'institut Micalis de l'Inra, développe et met en œuvre de façon pionnière ces deux approches de métagénomique. En quoi consiste la métagénomique fonctionnelle ? Quels potentiels ouvre-t-elle ? Quelles retombées peut-on en attendre ?

Afin d'étudier les interactions microbiote-hôte, les chercheurs de l'Inra ont mis au point une stratégie à haut débit. D'abord, on isole l'ADN de l'ensemble des bactéries présentes, et on le coupe en grands fragments d'environ 40 gènes chacun. Ces fragments sont clonés dans un vecteur adapté nommé fosmide, puis intégrés dans une bactérie porteuse facile à cultiver, en l'occurrence *Escherichia coli*. Des milliers de clones sont ainsi obtenus (entre 20 000 et 70 000 par échantillon) formant une banque métagénomique et capables de s'exprimer dans l'hôte porteur. Cherchant à identifier des gènes et des molécules du dialogue avec les cellules de l'hôte, des cellules épithéliales intestinales humaines ont été modifiées afin de visualiser facilement l'activation de voies de signalisation : lorsque un ou plusieurs des 40 gènes métagénomiques sont impliqués dans le dialogue avec nos cellules, un signal lumineux est détecté. Plusieurs automates dédiés testent rapidement les dizaines de milliers de clones de chaque banque.

Qu'a-t-on découvert grâce à cette stratégie ? En utilisant cette approche, les chercheurs ont pu identifier plusieurs dizaines de clones influant fortement sur les cellules intestinales, notamment dans le contexte d'inflammation. Le séquençage et l'analyse des bases de données renseignent alors sur les gènes présents. En mutant un à un tous les gènes, les chercheurs identifient celui ou ceux responsables de l'effet. Ainsi en criblant une banque issue de patients atteints de maladie de Crohn, un des clones identifiés pour ses effets notablement pro-inflammatoires provenait d'une bactérie, *Bacteroides vulgatus*, retrouvée en excès chez ces malades, mais au rôle ignoré. Une molécule, une lipoprotéine, jusqu'alors inconnue a été identifiée ainsi que les gènes associés à son transport. D'autres clones candidats sont à l'étude, certains exhibant des effets protecteurs dans des modèles animaux d'inflammation intestinale. Plusieurs brevets ont été déposés. Cet exemple illustre le potentiel de nos bactéries intestinales : elles recèlent des milliers de molécules bioactives qui restent à découvrir !



LA BACTÉRIE *Escherichia coli* est abondante dans l'intestin, mais elle est aussi un auxiliaire précieux pour la métagénomique fonctionnelle : elle multiplie les gènes du microbiote.

les bactéries du côlon), est donc un facteur clé de la constitution et de la modulation du microbiote. Ainsi, dès lors que l'on a relié le microbiote et un risque particulier de voir apparaître ou s'aggraver une pathologie chronique, il devrait être possible de proposer à un patient des mesures préventives avec un changement de régime alimentaire.

Cependant, cette solution n'est pas toujours efficace. En 2013, lors d'un essai clinique que nous avons mené avec l'Inra, l'Inserm-AP-HP et le CEA-Genoscope, cinquante patients ont suivi un régime spécial pendant six semaines visant à induire une perte de poids. Nous avons observé que les patients ayant un microbiote appauvri répondaient moins bien à la contrainte nutritionnelle. Ils perdaient moins de poids et amélioraient moins leur insulino-résistance, leur tonus inflammatoire et leurs taux de cholestérol et de triglycérides. Cette étude a montré que le microbiote appauvri est un indicateur prédictif d'une efficacité moindre de l'approche nutritionnelle.

Moindre efficacité ne signifie pas pour autant absence de résultats. Le régime suivi a eu un effet bénéfique sur la diversité génique du microbiote des patients : le régime peu gras, un peu surprotéiné et surtout apportant une variété de fibres alimentaires a permis une augmentation de plus de 25 % de la richesse en gènes pour les microbiotes initialement appauvris.

Des travaux récents ont, de plus, indiqué que la richesse en gènes favorise une plus grande robustesse écologique du microbiote intestinal en réponse à des modifications nutritionnelles ; il résiste ainsi mieux à des stress. Cela suggère qu'il serait possible d'aider le traitement de certaines pathologies en changeant l'alimentation du patient sans altérer négativement son microbiote. Ces observations doivent être confirmées mais elles ouvrieraient une piste très intéressante de modulation bénéfique de la symbiose microbiote-hôte.

Ainsi, le profil initial du microbiote des individus permettra de déterminer *a priori* si une intervention nutritionnelle sera efficace ou non. Une étude menée à l'institut Weizmann, en Israël, a montré l'intérêt de cette approche dans l'accompagnement du diabète. Ce profil pourrait avoir un second effet sur un traitement, en influant sur la durabilité de la modulation. En effet, si les modifications du microbiote peuvent être obtenues assez rapidement, en quelques jours, elles sont réversibles. L'arrêt du traitement s'accompagne à plus ou moins long terme du rétablissement

du microbiote initial. Dans certains cas, pour ne pas perdre le bénéfice du traitement, l'ajustement alimentaire devra être permanent.

Cependant, dans le contexte d'altérations durables de la symbiose microbiote-hôte, comme dans le cas de maladies chroniques, les stratégies nutritionnelles ne suffisent pas toujours. Dans de telles situations, une reconstruction de la symbiose pourrait nécessiter des stratégies beaucoup plus drastiques que la modulation nutritionnelle. La transplantation de contenus intestinaux, aussi nommée « greffe fécale », est l'une de ces options. Cette technique permet une réinitialisation fonctionnelle (voir l'encadré page 25) du microbiote. Par exemple, dans le cas d'une infection chronique par la bactérie *Clostridium difficile*, la transplantation fécale a montré son efficacité. Une étude a évalué que cette technique parvenait à éradiquer le pathogène chez 90 % des patients alors que seuls 40 % des patients traités avec un antibiotique de dernier recours ont été guéris.

La diversité génétique du microbiote intestinal est un indicateur de santé métabolique

Plus de fibres dans l'alimentation

L'étude du microbiote intestinal a bousculé notre vision des bactéries qui ont un rôle crucial sur notre santé. Si les tout premiers moments de la vie du bébé contribuent à conditionner le devenir de son microbiote et ses risques de développer une maladie infectieuse ou immunitaire, les modes de vie et d'alimentation influent aussi sur la structure et les fonctions du microbiote humain et donc sur la symbiose hôte-microbiote. Un microbiote appauvri en gènes apparaît le plus souvent comme un facteur de risque de maladie métabolique lié à une altération de la symbiose homme-microbes. Une alimentation riche en fruits et légumes, apportant une variété de fibres, favorise les bactéries adaptées à l'utilisation des polymères d'origine végétale et productrices de composés bénéfiques au détriment de bactéries potentiellement pro-inflammatoires.

La vision qui émerge de l'étude du microbiote intestinal est celle du rôle clé de la diversité de l'écologie intestinale qui définit sa résistance, sa résilience et sa stabilité. Cette approche donnera une couleur nouvelle aux recommandations nutritionnelles. Elles devront prendre en compte les facteurs généraux (plus de fibres dans l'alimentation!) mais aussi la spécificité de chaque microbiote humain, dans une démarche à la fois globale et personnalisée.

articles

- A. COTILLARD *et al.*, *Dietary intervention impact on gut microbial gene richness*, *Nature*, vol. 500, pp. 585-588, 2013.
- E. LE CHATELIER *et al.*, *Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers*, *Nature*, vol. 500, pp. 541-546, 2013.
- M. Arumugam *et al.*, *Enterotypes of the human gut microbiome*, *Nature*, vol. 473, pp. 174-180, 2011.



Gérard EBERL
est immunologiste
à l'Institut Pasteur,
à Paris, où il dirige l'unité
Microenvironnement
et Immunité.

L'ESSENTIEL

- On a longtemps pensé que le système immunitaire ne visait qu'à nous défendre contre les microbes.
- Puis on s'est aperçu qu'au fil de l'évolution, une myriade de bactéries ont colonisé notre organisme.
- Tolérées par le système immunitaire, ces bactéries nous procurent des éléments essentiels et nous protègent.
- Le système immunitaire établit une relation durable et équilibrée avec ces micro-organismes.

Le paradoxe du microbiote

Notre organisme est peuplé de centaines de milliards de bactéries. Pourquoi notre système immunitaire ne les élimine-t-il pas ? Parce qu'il est sans doute bien plus qu'une armée de cellules et de molécules tueuses...

Bien ou mal, ami ou ennemi... dans notre vision du monde manichéenne, nous éprouvons le besoin de classer les choses, de leur mettre une étiquette, et de distinguer celles à même de nous avantager de celles qui peuvent nous nuire. Peut-être est-ce un instinct de survie qui nous guide dans un monde dangereux, fruit de mécanismes anciens qui ont assuré notre pérennité. Il n'en reste pas moins que la science elle-même est empreinte de ce schéma, surtout lorsqu'il s'agit de microbes : d'un côté, les germes porteurs de maladies, de l'autre, notre système immunitaire. Cependant cette dichotomie ne s'applique pas partout.

Les interactions des mondes animal et microbien ne se restreignent pas à une guerre entre attaquants et défenseurs. La biologie fournit de nombreux exemples spectaculaires de symbiose entre ces deux mondes. Ainsi, des moules vivent à plusieurs kilomètres de profondeur sur les dorsales océaniques grâce aux bactéries qu'elles hébergent et à leur capacité d'utiliser l'hydrogène comme source d'énergie ; des calmars hawaïens

se camoufflent grâce à des bactéries luminescentes qui colonisent de petites cryptes sur le ventre de leur hôte ; des vers tuent et consomment la larve de l'insecte où ils vivent grâce à des bactéries qu'ils relâchent dans leur hôte infortuné. Enfin, dernier exemple, notre intestin.

C'est juste une question d'équilibre

En effet, nous ne pourrions digérer certains aliments et manquerions de quelques substances vitales sans les 100 000 milliards de bactéries (10^{14}) qui peuplent notre intestin, et le vagin serait très mal protégé sans l'acidité que lui fournissent ses lactobacilles symbiotiques. Que fait notre système immunitaire ? Comment tolère-t-il un tel zoo ? Risquons-nous de développer à tout moment une multitude d'infections à cause de ces microbes qui seraient prêts à nous envahir ? Cette question nous conduit vers de nouvelles idées sur la façon dont nous appréhendons notre environnement, non dans le conflit, mais dans l'équilibre sans cesse renouvelé. Un retour historique s'impose.

Pendant plus d'un siècle, les immunologistes ont cherché à comprendre comment le système immunitaire détecte et détruit cette énorme diversité de microbes et, ce faisant, nous protège de nombreuses maladies infectieuses. Des résultats étonnants ont été obtenus, telle la découverte de la recombinaison génétique chez certaines cellules du système immunitaire (les lymphocytes), un processus par lequel l'organisme produit des milliards d'anticorps différents, capables de reconnaître autant de microbes distincts.

Nobel et camion-poubelle

D'autres découvertes sont tout aussi surprenantes : des molécules reconnaissent des structures communes au plus grand nombre de microbes ; les cellules dendritiques collectent les débris de microbes partout dans l'organisme et les acheminent vers les cellules produisant les anticorps ; des cellules « camions-poubelles » (les macrophages) nettoient les tissus des microbes et des cellules mortes à la suite des infections. Chacune de ces découvertes a été récompensée par un prix Nobel !

L'idée de microbes porteurs de bienfaits a été avancée au début du XX^e siècle. Mais elle n'a eu alors qu'un succès modeste, car la communauté scientifique et médicale venait de se convaincre du caractère pathogène des microbes. Dans les années 1870, Louis Pasteur, ainsi que son rival allemand Robert Koch, avaient confirmé la théorie des germes : ils avaient prouvé que les microbes présents dans notre environnement pouvaient transmettre des maladies. Les mesures prises ensuite n'en avaient que mieux ancré l'idée que les microbes sont des germes pathogènes.

À l'époque, une théorie antique perdurait, la théorie des humeurs, selon laquelle la maladie naissait d'un déséquilibre entre différents types de liquides corporels. La médecine ne mesurait donc guère le risque de transmission infectieuse de patient à patient lors d'interventions chirurgicales, même si ce risque avait été mis en évidence quelques années auparavant dans les maternités par l'obstétricien autrichien Ignace Semmelweis. La découverte des microbes porteurs de maladies motiva Pasteur à préconiser, contre l'avis d'une grande partie du corps médical de l'époque, l'asepsie lors de la chirurgie, et à défendre le principe d'hygiène pour combattre les maladies infectieuses.

La théorie des germes se heurtait aussi à celle de la génération spontanée, stipulant qu'un organisme vivant, tel le microbe, pouvait naître de la matière inanimée. Portée par le médecin Félix-Archimède Pouchet, cette théorie mettait en cause les principes mêmes de l'hygiène préconisés par Pasteur. Une lutte scientifique d'une décennie opposa les deux hommes, jusqu'à ce que le second prouve par l'expérience que les microbes sont issus de microbes, et donc que les maladies peuvent être contagieuses. Ces avancées ont rendu possibles les progrès les plus spectaculaires de la médecine, telles que les vaccins et les antibiotiques.

Ainsi s'était fixée dans l'esprit collectif l'idée que les microbes sont des vecteurs de maladies, et que l'hygiène est la clé pour défaire les maladies infectieuses. De fait, rien n'est en ce sens plus efficace que l'hygiène, et la chute de la mortalité due aux maladies infectieuses dans les nations industrialisées du XX^e siècle en est la preuve.

En revanche, cette perception du microbe en tant qu'organisme fondamentalement pathogène avait aussi forgé une vision défensive du système immunitaire : un système dédié à la destruction des microbes.

De bons microbes

En 1903, Élie Metchnikoff proposa une nouvelle vision du monde microbien : les microbes seraient aussi vecteurs de bien.

Embryologiste engagé par Pasteur en 1888, Metchnikoff était alors connu pour avoir découvert un élément clé de la lutte contre les agents pathogènes, la phagocytose – l'existence de populations de cellules qui englobent les agents pathogènes et les détruisent. Cette découverte allait devenir le fondement de l'immunité cellulaire et lui valoir le prix Nobel en 1908.

Dans un ouvrage intitulé *Études sur la nature humaine : essai philosophique optimiste*, où il discutait les causes du vieillissement, Metchnikoff proposa que certains types de bactéries, notamment les bactéries lactiques présentes dans le yaourt, sont capables de prolonger la vie en s'opposant aux bactéries « protéolytiques » présentes dans notre intestin et enclines à la raccourcir.

Cette théorie dite probiotique était une intuition, fondée sur la consommation apparemment bienfaisante du kéfir chez les Bulgares. Metchnikoff inspira entre autres Isaac Carasso, dont le fils Daniel fit un stage en bactériologie à l'institut Pasteur dans les années 1920 et créa la société de yaourts Danone.

L'idée que les microbes pouvaient être porteurs de bienfaits était donc lancée. Mais l'impact des microbes probiotiques et des produits lactés qui

L'hôte et son microbiote seraient un superorganisme, formé de plusieurs organismes vivant en symbiose

les portent ne pouvait concurrencer celui des microbes pathogènes. Cela aurait été comme comparer aujourd'hui l'effet d'un yaourt à celui d'un vaccin. Il a fallu attendre la fin du XX^e siècle pour que la science s'intéresse de plus près à la multitude de microbes, notamment de bactéries, qui vivent dans notre intestin, notre bouche, nos poumons, notre peau ou encore le vagin (*voir l'encadré page suivante*). Depuis quelques années, de nouveaux outils de séquençage à haut débit permettent de cataloguer et d'étudier la complexité de cette multitude, nommée microbiote (ou flore intestinale, cutanée, etc.), et d'en connaître ses fonctions.

Dans l'intestin, on a longtemps considéré le microbiote comme juste nécessaire à une bonne digestion et, par conséquent, ignoré de notre système immunitaire. On comprend aujourd'hui que la flore intestinale est impliquée de façon essentielle non seulement dans la digestion, mais aussi dans la production de vitamines (B et K) et de métabolites tels que les acides gras à chaînes courtes, source d'énergie et régulateurs de la réponse immunitaire, ainsi que dans la dégradation de toxines, la protection contre les agents pathogènes et la formation de l'intestin, notamment du système immunitaire intestinal.

Vous êtes un superorganisme

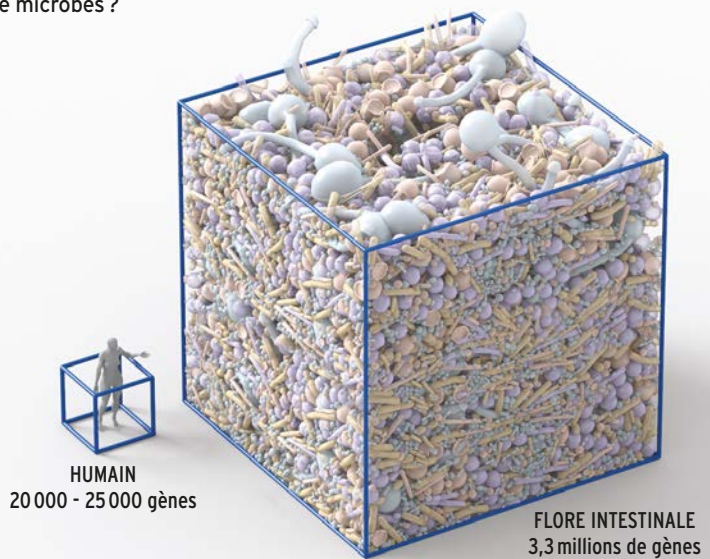
Ainsi, le microbiote participe au développement et au maintien de l'équilibre de son hôte, c'est-à-dire l'homéostasie. On le considère désormais comme partie intégrante de l'hôte, à tel point que l'on propose de le considérer comme un organe doté de fonctions propres et nécessaires à l'hôte. L'hôte et son microbiote seraient un superorganisme, composé de plusieurs organismes complémentaires vivant en symbiose, comme le font l'algue verte et le champignon dans le lichen.

Quid du système immunitaire dans cette vision ? Il ne peut plus ignorer le microbiote, qui, organe au même titre que les autres, communique avec eux par l'intermédiaire de ce qu'il reçoit et produit. Comment le système immunitaire fait-il la différence entre les « bons » microbes, parties de cet organe utiles au superorganisme, et les « mauvais » microbes – les agents pathogènes qui envahissent l'organisme à leur profit ? N'est-il vraiment qu'une arme de défense ?

C'est ce que l'on pensait jusqu'à ce que, dans les années 1990, le modèle dominant en immunologie depuis les années 1940 – la théorie du soi et du non-soi – se heurte à quelques difficultés. Le concept du soi et du non-soi était né d'une idée proposée par le second récipiendaire, avec Metchnikoff, du prix Nobel de 1908, Paul Ehrlich. Ce biologiste allemand avait développé l'idée d'une immunité humorale... concurrente de

NOTRE GÉNOME NE FAIT PAS LE POIDS...

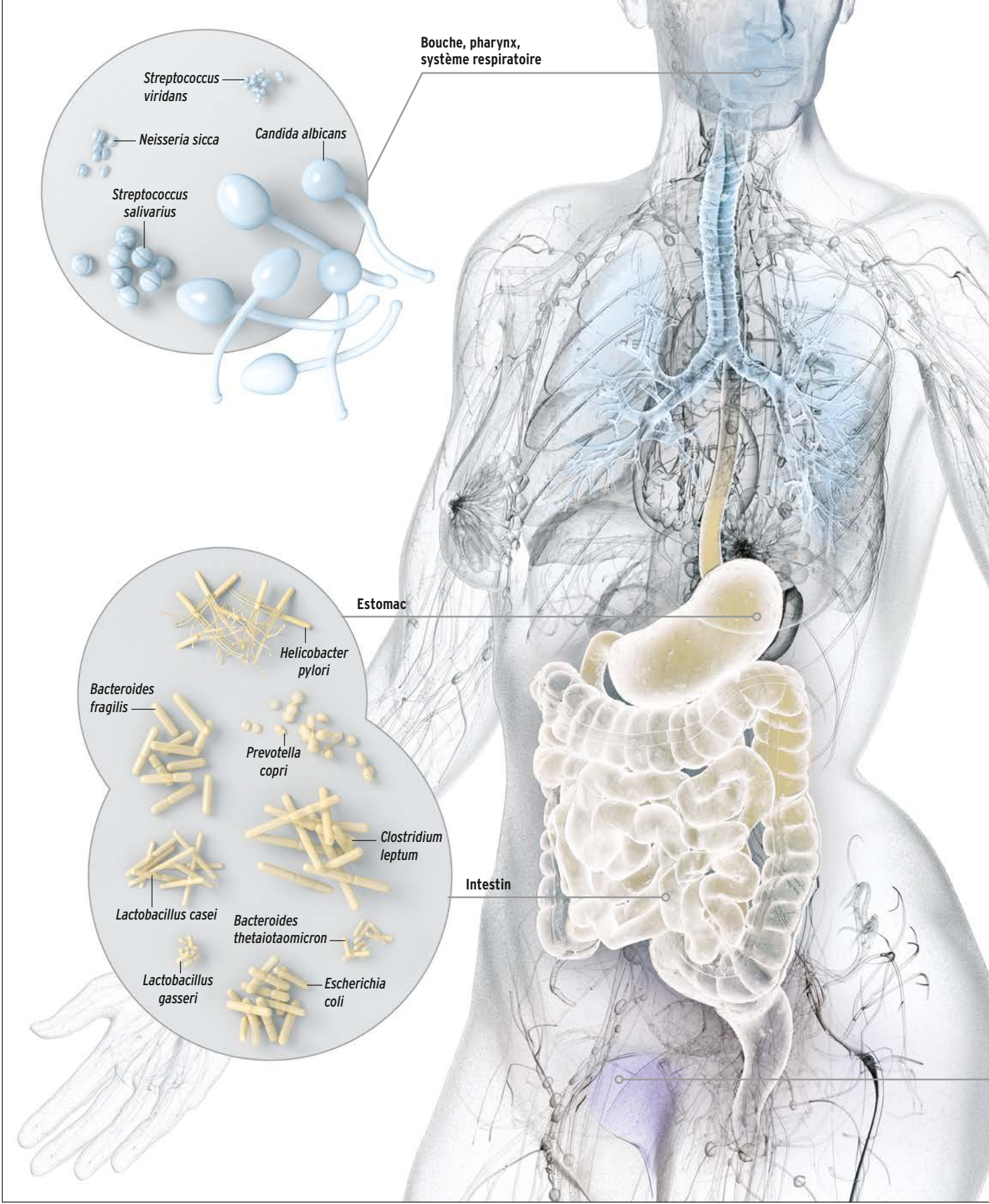
... à côté du microbiome, l'ensemble des gènes portés par notre microbiote - les bactéries et autres microorganismes qui vivent à l'intérieur de notre corps et sur notre peau. À lui seul, le microbiome intestinal est 150 fois plus important que notre génome. Et rassemblées sur une balance, nos bactéries intestinales pèseraient 1 kilogramme. Comment l'organisme tolère-t-il une telle masse de microbes ?



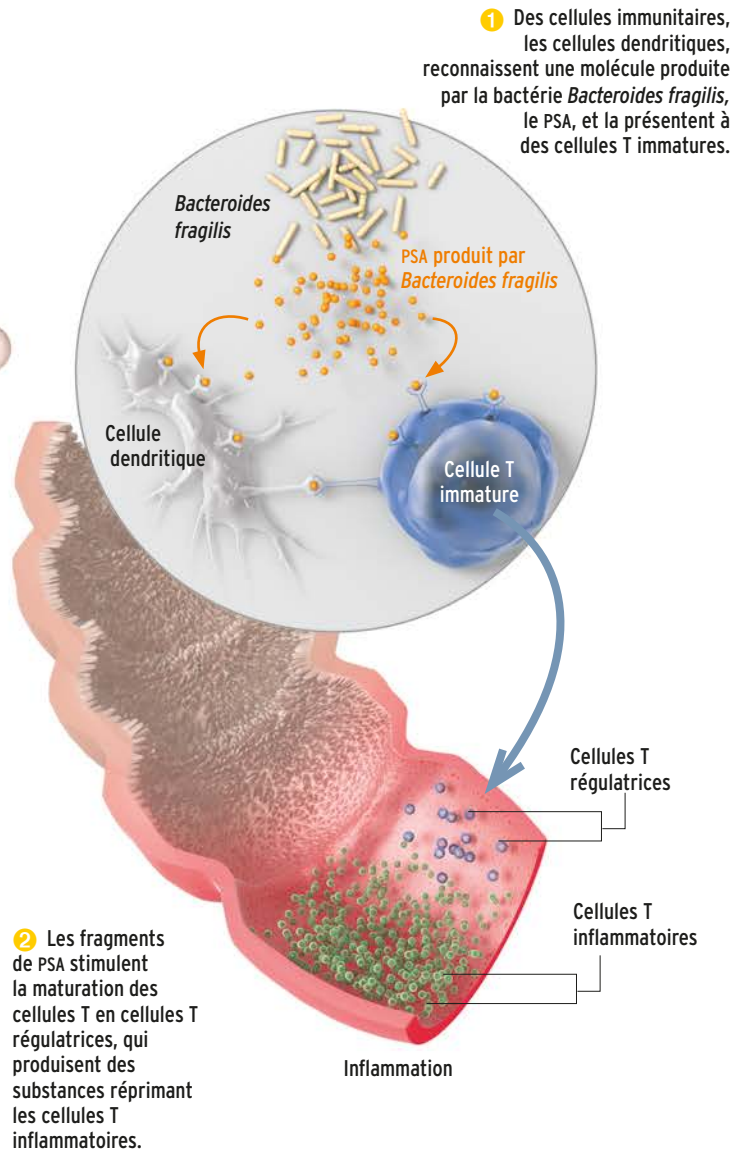
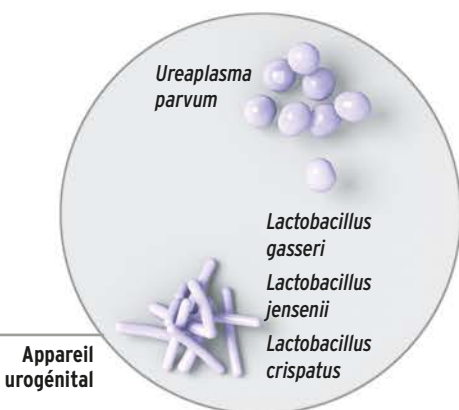
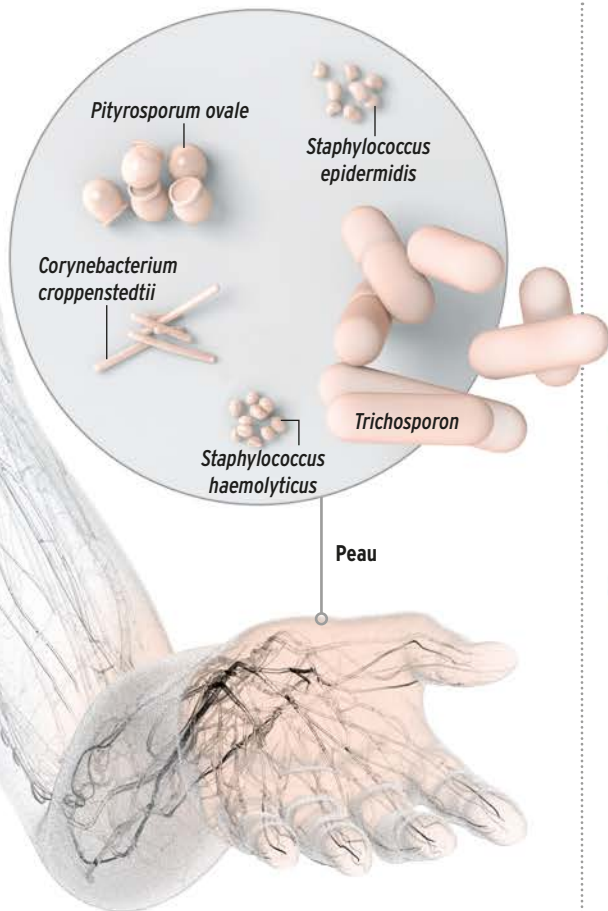
l'immunité cellulaire défendue par Metchnikoff : dans le sang, des sortes de patrouilles de molécules reconnaîtraient les agents pathogènes et les neutraliseraient. Sa théorie, dite des chaînes latérales, décrivait, d'une façon qui se révéla correcte, que des cellules du sang peuvent produire des protéines (les « chaînes latérales » ou anticorps) reconnaissant de façon spécifique des molécules produites par des agents pathogènes, les antigènes.

Dans les années 1940, s'inspirant de cette idée d'anticorps spécifiques d'antigènes, le virologue australien Frank Macfarlane Burnet avança la thèse suivante : le système immunitaire apprend à ne pas réagir contre les molécules de l'organisme – le soi – pendant le développement embryonnaire, définissant ainsi son champ d'action contre le non-soi. Burnet reçut le prix Nobel en 1953 pour ses travaux, avec le biologiste britannique Peter Medawar, qui prouva, grâce à un système de greffe, que la distinction du soi et du non-soi est une clé de l'activation du système immunitaire.

Ainsi avaient été posées, pour au moins un demi-siècle, les fondations de l'immunologie. Et nombre de travaux avaient confirmé ces fondations. Notamment, en accord avec le concept du soi et du non-soi, on avait montré que les cellules dites T, qui contrôlent l'activation des cellules produisant les anticorps – les cellules B –, subissent une sélection dans le thymus : les cellules qui y reconnaissent le soi sont éliminées. Ne restent donc que les cellules T qui reconnaissent le non-soi.



Diverses populations de bactéries vivent en symbiose avec l'être humain. Au fil de l'évolution, elles ont colonisé les surfaces de l'organisme en contact avec l'extérieur : le tube digestif, le système respiratoire, la peau, le vagin... L'ensemble de ces bactéries - le microbiote bactérien - contribue au maintien de la santé de l'organisme notamment en constituant une barrière plus difficile à franchir pour les agents pathogènes. Elles joueraient aussi un rôle essentiel dans le développement et la régulation du système immunitaire : en permanence, un équilibre s'établirait entre le système immunitaire et le microbiote, fondé notamment sur la reconnaissance de motifs bactériens. C'est ce qui se produirait, par exemple, avec *Bacteroides fragilis*, une des bactéries de l'intestin (ci-dessous).



Dans l'intestin, la bactérie *Bacteroides fragilis* participe au maintien de l'équilibre entre microbiote et système immunitaire. C'est ce qu'a montré l'équipe de Sarkis Mazmanian, à l'Institut de technologie de Californie, en 2011. Les biologistes ont donné à des souris sans germe soit la bactérie, soit la bactérie modifiée pour qu'elle ne produise pas un sucre complexe détecté par le système immunitaire, le polysaccharide A (PSA). Les premières n'ont pas développé d'inflammation de l'intestin pendant la colonisation, contrairement aux secondes. Le PSA stimule le développement de cellules T régulatrices qui restreignent l'inflammation.

Cependant, dès les années 1980, de nouveaux résultats ont suggéré que la frontière entre le soi et le non-soi n'était pas aussi nette qu'on le pensait. On s'est aperçu que le système immunitaire peut aussi réagir au soi stressé, blessé ou altéré. Par exemple, des cellules dites tueuses naturelles reconnaissent les cellules tumorales, altérées par la transformation, et les détruisent. De même, d'autres cellules du système immunitaire – les cellules dendritiques –, ne sont pas uniquement dirigées contre le non-soi.

Découvertes en 1973 par le Canadien Ralph Steinman, les cellules dendritiques collectent les antigènes et les présentent aux cellules T, puis « décident » de leur activation. Ces cellules ont constitué une énigme pendant une quinzaine d'années, car elles ne portent pas de récepteur aux antigènes, comme les cellules B et T. Comment contrôlent-elles l'activation des cellules T? La réponse a été proposée par l'Américain Charles Janeway en 1989, et validée chez l'animal dans les années 1990 (par les équipes de Jules Hoffmann et Bruce Beutler, qui ont reçu le prix Nobel en 2011 avec Steinman) : les cellules dendritiques expriment des récepteurs innés, qui reconnaissent des motifs moléculaires communs à de nombreux microbes.

Jusque-là, rien de contradictoire avec la théorie du soi et du non-soi. Mais on s'est aperçu que les récepteurs innés des cellules dendritiques détectent aussi des motifs du soi produits par les tissus et les cellules lésés...

Attention danger !

Ces difficultés ont amené Polly Matzinger, une immunologiste du *National Institute of Health* à Bethesda, aux États-Unis, à proposer une révision de la vue strictement défensive du système immunitaire. Selon elle, le système immunitaire réagirait non seulement au non-soi, mais, de façon plus générale, au danger que représente une cellule ou un tissu lésés par un stress ou un microbe. En conséquence, des microbes pourraient coexister avec leur hôte, ou même dans l'hôte si aucun dommage n'en résulte pour celui-ci. Cette théorie, dite du danger, a profondément changé notre compréhension du rôle du système immunitaire, et ses implications sont encore débattues.

Néanmoins, la théorie du danger implique que le système immunitaire est encore essentiellement un système de défense, et ne réagit qu'aux microbes dangereux pour l'hôte. Pourtant, nous produisons chaque jour des grammes d'anticorps contre la

multitude de microbes inoffensifs qui peuplent notre intestin. Pourquoi? Peut-être ces microbes sont-ils sans danger parce qu'ils sont « surveillés » par cette énorme production d'anticorps? De même, certains microbes qui nous ont infectés un jour, tels les virus herpès, résident sous forme plus ou moins latente au sein de notre organisme. Sont-ils dangereux? Le système immunitaire les ignore-t-il?

Ces constats et ces questions m'ont amené à proposer en 2010 l'explication suivante :

le système immunitaire orchestre-t-il non seulement la défense de l'organisme, mais aussi, et avant tout, son homéostasie. Il nous maintiendrait dans la *statu quo*.

Margaret McFall-Ngai, spécialiste de la symbiose bactérienne chez les animaux, discutait en 2007 l'apparition chez les vertébrés du système immunitaire dit adaptatif – responsable de l'immunité humorale décrite par Ehrlich. Fondé sur la synthèse d'une diversité quasi illimitée d'anticorps par les cellules B, ce système est absent chez les invertébrés. Sommes-nous donc, les vertébrés, mieux armés à nous défendre contre les pathogènes que les invertébrés? Vivons-nous plus longtemps qu'eux? Non, certaines palourdes vivent 250 ans... Pour Margaret McFall-Ngai, cette énorme diversité d'anticorps produite par le système immunitaire adaptatif permet de reconnaître une diversité tout aussi énorme de microbes, non pour les détruire, mais pour vivre avec. Grâce à cette multitude d'anticorps, les vertébrés toléreraient leur microbiote complexe – un luxe que la plupart des invertébrés ne peuvent s'offrir – et en contrôlèrent ses membres. En retour, la diversité microbienne nous enrichit de voies métaboliques que nous ne possédons pas, et nous permet de digérer de nouveaux aliments et de nous protéger contre d'autres microbes plus pathogènes.

Toutefois, lorsqu'un membre de ce microbiote devient plus agressif et tente de pénétrer nos tissus, la réponse immunitaire devient plus forte, puis diminue lorsque la pénétration est contenue, tel un ressort soumis à une force. Similaire à une relation proie-prédateur où la proie ne disparaît jamais totalement (le nombre de prédateurs diminue avec le nombre de proies), un équilibre dynamique s'établit entre microbes et système immunitaire.

Cet équilibre serait le fruit de millions d'années d'évolution. Au fil des générations, des microbes vivant en symbiose avec des organismes auraient été sélectionnés avec eux, de même que le système immunitaire qui contrôlerait leur présence dans

Le système immunitaire ne distingue pas les bons microbes des mauvais mais s'active en proportion de leur action

l'organisme. Ainsi, dans ce nouveau modèle, le système immunitaire devient un élément fondamental de la construction de cet équilibre. Lorsque le système immunitaire est perturbé ou éliminé, l'équilibre s'altère ou s'effondre, et l'hôte soit devient la proie des microbes, soit développe des réponses immunitaires contre les microbes de l'intestin, entraînant des maladies inflammatoires chroniques telles que la maladie de Crohn.

Comment, alors, le système immunitaire distingue-t-il les « bons » microbes des « mauvais » ? Existerait-il deux réponses immunitaires, l'une qui maintiendrait l'homéostasie et l'autre qui défendrait l'organisme ? De fait, les réponses immunitaires se déclinent en plusieurs types, que l'on classe sommairement en pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Mais ces propriétés tendent à se confondre selon le contexte. Ainsi, une population de cellules immunitaires, les cellules *T_H17*, non seulement produit des inflammations dans l'intestin en réponse à des attaques bactériennes, mais joue aussi un rôle préventif anti-inflammatoire.

Ces cellules interviennent dans l'élimination des bactéries pénétrant l'intestin en recrutant des cellules – des phagocytes – qui englobent les intrus et les détruisent. Mais les cellules *T_H17* sont aussi très présentes dans l'intestin sain, en l'absence de pénétration microbienne détectable et de pathologie inflammatoire. De plus, nous avons montré que leur absence entraîne une pénétration bactérienne et une inflammation pathologique de l'intestin !

Les cellules *T_H17* préviennent donc la pénétration bactérienne en tout temps, même lorsque nous sommes en bonne santé, et jouent ainsi un rôle préventif anti-inflammatoire. Lors d'une infection, elles sont sollicitées pour éliminer l'envahisseur ; le recrutement des phagocytes s'emballa alors et se traduit par la pathologie inflammatoire. Ainsi, les réponses immunitaires liées à l'homéostasie et à la défense se confondent. Comme d'ailleurs les concepts d'homéostasie et de défense...

Ami et ennemi

Alors, comment l'organisme distingue-t-il les bons microbes des mauvais ? Là aussi, les notions se confondent. L'ami d'un jour peut devenir l'ennemi d'un autre jour. Les bactéries intestinales symbiotiques peuvent provoquer une péritonite si une blessure leur donne un accès à nos tissus. Les virus herpès que nous portons tous peuvent nous tuer lors d'une transplantation d'organe accompagnée d'un traitement immunosuppresseur visant à éviter le rejet de la greffe. À l'inverse, l'équipe de Herbert Virgin, de l'université de Washington à Saint Louis, aux États-Unis, a montré en 2007 que ce même virus protège des souris d'une surinfection par la bactérie *Listeria* grâce à la réponse immunitaire qu'il induit.

Ami ou ennemi ? Pour la plupart des microbes, ce statut dépend du contexte. En revanche, les pathogènes puissants sont toujours ennemis : c'est le cas des bactéries responsables de la peste et du choléra, ou du virus Ebola. Alors, comment fait le système immunitaire pour les distinguer ? Je pense qu'il ne les distingue pas. Tel le ressort tendu par la force, le système immunitaire s'active proportionnellement à la charge du microbe, à sa pénétration des tissus, aux dommages qu'il engendre, sans

À chacun son microbiote

Depuis quelques années, les biologistes étudient la nature de notre écosystème bactérien, notamment en analysant son génome – le microbiome bactérien. Chaque espèce de bactérie symbiotique (les bactéries tolérées par notre système immunitaire) a une signature : sa version unique d'un gène impliqué dans la production des protéines (le gène de l'ARN ribosomal 16S). En répertoriant les diverses séquences de ce gène dans les microbiomes étudiés, les biologistes dressent un catalogue des espèces constituant le microbiote humain. On s'est ainsi aperçu, notamment, qu'il n'existe pas deux microbiotes identiques.

pour autant définir ce qu'est ce microbe. Nous, les hôtes, pouvons nous sentir très bien, bien, plus ou moins bien, ou mal, selon le degré d'engagement du système immunitaire. Parfois, en la présence de pathogènes puissants, la réponse immunitaire est violente et mobilise toute notre énergie, pour notre survie. Mais la plupart du temps, une fraction de cette énergie suffit au système immunitaire pour maintenir l'équilibre de l'hôte avec le monde microbien et assurer son homéostasie.

On voudrait sans doute que le système immunitaire nous garantisse un corps exempt de microbes et à l'abri du risque d'infection. La réalité est tout autre, car nous ne pouvons nous passer de nos microbes symbiotiques, qui nous apportent des compléments et des métabolites essentiels, nous protègent contre les agents pathogènes et participent à notre développement. Le système immunitaire a évolué en conséquence, afin de maintenir un équilibre entre ces microbes et nous ou, devrais-je dire, afin de maintenir notre équilibre, car nous sommes à la fois *Homo sapiens* et microbes (voir *Une humanité partagée*, par É. Baptiste, page 18)...

Le risque fait donc partie de notre organisme, mais le risque le plus grand n'est pas forcément là où on l'attend. Vouloir se défaire de notre microbiote, stériliser à outrance, peut avoir des conséquences imprévues. Pour l'immunologiste Jean-François Bach, la recrudescence des maladies allergiques serait due à la baisse des expositions aux maladies infectieuses – une thèse connue sous le nom de théorie de l'hygiène. Il est assez ironique de constater que le risque infectieux est inversement proportionnel au risque allergique. L'équilibre est la clé, même dans l'hygiène. ■

articles

- M. GURY-BENARI *et al.*, The spectrum and regulatory landscape of intestinal innate lymphoid cells are shaped by the microbiome, *Cell*, vol. 166, pp. 1231-1246, 2016.
- Y. BELKAID et T. W. HAND, Role of microbiota in immunity and inflammation, *Cell*, vol. 157, pp. 121-141, 2014.
- G. EBERL, A new vision of immunity: homeostasis of the superorganism, *Mucosal Immunol.*, vol. 3, pp. 450-460, 2010.
- H. W. VIRGIN *et al.*, Redefining chronic viral infection, *Cell*, vol. 138, pp. 30-50, 2009.
- M. MCFALL-NGAI, Adaptive immunity: care for the community, *Nature*, vol. 445, pp. 153, 2007.
- P. MATZINGER, Tolerance, danger, and the extended family, *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 12, pp. 991-1045, 1994.

Harry Sokol

Les bactéries ne sont pas seules dans le microbiote

Notre intestin héberge des milliards de bactéries, mais ces microorganismes ne sont pas seuls : ils cohabitent avec des champignons, des virus, des archées et parfois des parasites.

■ Depuis quand sait-on que les bactéries ne sont pas les seuls hôtes de notre intestin ?

Harry Sokol : La présence de champignons dans les différents microbiotes (ou flores) de nos muqueuses (bouche, poumons, œsophage, intestins, vagin...) est connue depuis longtemps, car on connaît diverses pathologies qui sont associées à ces microorganismes.

Parmi les champignons intestinaux, le plus connu est *Candida albicans*, une espèce pathogène opportuniste, c'est-à-dire qu'elle est la plupart du temps inoffensive, mais peut déclencher une maladie dans certaines circonstances. Pour ce faire, elle doit gagner de l'espace, ce qui arrive lorsqu'un traitement antibiotique nuit aux bactéries du microbiote, que ce soit au niveau de la bouche ou du côlon. C'est aussi le cas chez les patients immunodéprimés, par exemple ceux qui ont reçu une greffe de moelle ou subi une chimiothérapie intense.

Les champignons ont alors l'occasion de se développer, ce qui entraîne par exemple les candidoses buccales : des taches blanches envahissent la bouche qui devient douloureuse, rouge et enflammée. Toutes les régions du tube digestif, de l'œsophage jusqu'au côlon, peuvent être concernées. Chez les femmes, les candidoses vaginales résultent exactement du même processus appliqué à la flore vaginale.

■ Outre *Candida albicans*, quelles autres espèces de champignons trouve-t-on ?

Harry Sokol : Les données sur le microbiote fongique sont récentes, et le nombre d'études encore restreint : on peine donc à bien prendre la mesure de la diversité des champignons. On sait qu'elle est importante, mais notablement inférieure à celle des bactéries : 2 à 3 % du nombre d'espèces de microorganismes vivant dans l'intestin seraient des champignons. En termes d'abondance, c'est-à-dire en nombre de microorganismes, les champignons sont également beaucoup moins nombreux que les bactéries.

Pendant, n'oublions pas qu'une cellule de champignon est environ 100 fois plus volumineuse qu'une bactérie. De fait, les champignons sont des eucaryotes, c'est-à-dire que leurs cellules, à l'instar des nôtres, sont dotées d'un noyau et ont une organisation plus complexe que celles des procaryotes, les bactéries. En fin de compte, s'ils sont moins nombreux et moins diversifiés que les bactéries, les champignons correspondent tout de même à une biomasse importante.

On suppose qu'une dizaine d'espèces domine la flore fongique, mais les champignons posent un problème spécifique : parmi ceux que l'on trouve dans l'intestin, comment distinguer ceux qui y résident en permanence de ceux qui y sont en transit, apportés par l'alimentation ? La question

ne se pose pas pour *Candida albicans*, qui est à demeure dans notre organisme, mais pour d'autres espèces... L'analyse de la flore fongique d'un individu, qu'il soit sain ou malade, met en évidence des champignons issus de végétaux ! ... Proviennent-ils de la salade du dernier repas ?

On repère des champignons qui vivent également dans des fromages. On trouve aussi des espèces de la famille *Saccharomyces*, qu'on trouve par ailleurs dans la farine, dans la bière... *Saccharomyces cerevisiae* – la levure de boulanger – existe également dans l'intestin : on pense qu'elle en est une résidente, comme *Candida albicans*, (on la trouve même dans l'intestin de populations ne mangeant pas de pain), mais on n'en est pas certain.

■ Quelles maladies entraînent un déséquilibre de cette flore fongique ?

Harry Sokol : Les populations de ces microorganismes sont dépendantes à la fois des bactéries et du système immunitaire de l'hôte. Les déséquilibres se traduisent essentiellement par des infections.

Plusieurs travaux suggèrent aussi que des champignons pourraient être impliqués dans des maladies inflammatoires de l'intestin, notamment la maladie de Crohn. Par exemple, *Candida albicans* est plus abondant chez ces patients. Certains gènes de susceptibilité aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin jouent un rôle dans la réponse immunitaire vis-à-vis



» Bio express

1977 Naissance à Neuilly-sur-Seine.

2009-2011 Postdoctorat sur le rôle des gènes et de l'immunité dans l'inflammation intestinale.

2013 Dirige l'équipe Microbiote et immunité (Inserm et Inra).

2016 Professeur de gastroentérologie à l'hôpital Saint-Antoine, à Paris.

des champignons. Autre argument, le sang des patients atteints de la maladie de Crohn contient des anticorps qui reconnaissent des constituants de la paroi des champignons. Tous ces éléments font sens et plaident pour un rôle des champignons dans ce type de maladie.

■ Les champignons ont-ils une action bénéfique ?

Harry Sokol : Oui. Certaines espèces de *Saccharomyces* ont peut-être des effets anti-inflammatoires. Un des probiotiques les plus utilisés en France est l'ultralevure, qui a l'un des meilleurs dossiers scientifiques pour ce qui est de son efficacité, notamment contre les diarrhées liées aux antibiotiques. Il s'agit d'un *Saccharomyces*,

plus précisément de *Saccharomyces boulardii*, qui a été isolé sur des végétaux.

■ Continuons l'inventaire avec les virus ?

Harry Sokol : Oui. Rappelons d'abord que l'on distingue deux types de virus, ceux qui visent les cellules eucaryotes, comme nos propres cellules, et les virus nommés bactériophages, qui infectent les bactéries.

Beaucoup de chercheurs ont sondé la présence de virus eucaryotes dans l'intestin, mais il semble, avec les limites de la science actuelle, qu'ils soient absents ou en très petite quantité chez les individus sains. On n'a trouvé aucun virus qui attaque nos propres cellules, par exemple ceux de l'herpès, de la varicelle...

On peut certes mettre en évidence des virus de type norovirus (les principaux virus responsables des gastroentérites) chez les patients très immunodéprimés, ou bien des rotavirus (qui occasionnent des infections intestinales) chez l'enfant. Cependant, c'est une frange assez étroite de la population qui est intéressée par ce genre de problèmes.

À l'inverse, les bactériophages, ou phages, sont considérablement plus abondants. L'intestin contiendrait de l'ordre de 10 fois plus de virus que de bactéries !

■ Quel est le rôle de ces phages ?

Harry Sokol : Ces phages pourraient jouer un rôle dans le contrôle des populations bactériennes et sont, à ce titre, l'objet de nombreuses études. Les systèmes de régulation mis en jeu sont complexes. Beaucoup de bactéries intestinales sont infectées par des phages « dormants ». Lorsqu'ils se réveillent, ils peuvent infecter et tuer de nombreuses bactéries de la même espèce et ainsi modifier l'équilibre entre les populations bactériennes.

Qui plus est, comme beaucoup de virus, certains phages peuvent emporter des bouts de génome bactérien et les transmettre à d'autres bactéries : ils favorisent ainsi les échanges d'information génétique entre les bactéries.

Les réseaux d'interactions qui en résultent sont d'une incroyable complexité ! Rien que les bactéries se comptent en centaines d'espèces dans l'intestin, chacune jouant un rôle particulier qui évolue et influe sur les autres. À cela il faut ajouter les champignons, les phages... dont les effets dépendent des bactéries et les influencent également.

La taille de l'écosystème est sans commune mesure avec ce que l'on connaît avec les animaux macroscopiques, et ce d'autant plus qu'il est situé dans l'intestin, un organe doté d'un système immunitaire qui interfère avec tous les microorganismes, parfois de façon indirecte. Par exemple, des bactéries peuvent déclencher une réaction du système immunitaire qui se répercute sur d'autres bactéries ou sur les champignons.

■ On doit aussi ajouter les archées...

Harry Sokol : En effet. Ces microorganismes ne sont ni des eucaryotes ni des bactéries (pro-caryotes), à qui ils ressemblent néanmoins au point qu'on les a longtemps confondus. Ils constituent le troisième domaine du vivant : ainsi, le microbiote de notre intestin contient

un échantillon représentatif de tout le règne vivant : bactéries, archées et eucaryotes !

Aujourd'hui, on sait peu de choses sur les archées de nos intestins, et même sur l'ensemble de ces organismes en général. L'une d'elles, du genre *Methanobrevibacter*, serait un résident de l'intestin assez important, avec la particularité de produire du méthane. Certaines équipes commencent à s'intéresser à ces microorganismes qui ajoutent une nouvelle couche de complexité aux réseaux d'interactions du microbiote.

Les archées sont difficiles à étudier, et l'on manque de données pour avoir un aperçu fiable de leur rôle et de leurs liens avec les autres catégories de microorganismes. Mais il n'y a aucune raison pour qu'il n'y en ait pas.

■ Qu'en est-il des parasites, d'autres eucaryotes ?

Harry Sokol : Là encore, on ne sait que peu de choses. Ils sont probablement présents, mais les chercheurs n'ont aujourd'hui d'yeux que pour les bactéries.

Néanmoins, dans des populations isolées dans des régions très rurales d'Afrique, les

■ Comment explique-t-on ce type de détournement ?

Harry Sokol : À nouveau, on ignore les mécanismes précis. On peut toutefois esquisser les grandes lignes. Notre organisme dispose de plusieurs types de réponses immunitaires ; l'une d'elles est dirigée contre le parasite lorsqu'on est infecté. Ce faisant, les autres voies immunitaires, impliquées notamment dans les maladies inflammatoires, sont moins sollicitées. De façon imagée, et un peu finaliste, le système immunitaire ne peut pas s'engager sur plusieurs chemins à la fois.

L'important est de noter qu'une infection chronique avec un parasite n'est pas nécessairement associée à des symptômes sévères. En observant ces populations parasitées, on peut alors se demander si l'infection par le parasite n'aurait pas un rôle dans l'éducation du système immunitaire.

Cette idée est à mettre en regard de l'évolution du mode de vie à laquelle on a assisté durant ces dernières décennies, dans les pays développés. Cette évolution a été brutale et rapide alors que pendant

retourner « au Moyen Âge », car l'espérance de vie a considérablement progressé grâce à l'hygiène. Certes, on a peut-être plus d'allergies et de maladies inflammatoires, mais la mortalité infantile par infection – un exemple parmi de nombreux – a diminué de façon drastique.

Il n'est évidemment pas question de remettre en cause les progrès de la médecine et de refuser tout antibiotique. Il s'agit plutôt de moduler à la marge, d'utiliser les antibiotiques de façon raisonnée, de préciser les mécanismes et d'affiner l'ensemble de façon à tenter de diminuer l'incidence des maladies inflammatoires.

■ Quels sont les grands axes de recherche sur les microbiotes non bactériens ?

Harry Sokol : Sur les champignons, plusieurs études, dont les nôtres, ont pour objectif de mieux comprendre les équilibres, d'abord entre les champignons eux-mêmes, et ensuite entre bactéries et champignons. On cherche à savoir comment on peut modifier le microbiote *via*



« Le microbiote intestinal héberge un échantillon représentatif de l'ensemble du règne vivant : les bactéries, les archées et les eucaryotes. »

individus sont colonisés par des parasites, des amibes du genre *Entamoeba*, de façon chronique, et l'on peut se poser la question : « Est-ce une maladie ou non ? »

Ces parasites ont vraisemblablement des effets sur le système immunitaire et sur les autres microorganismes. D'ailleurs, une théorie a été développée sur cette situation. Elle postule que vivre avec un parasite oriente la réponse immunitaire dans une voie donnée, qui serait plutôt protectrice vis-à-vis des maladies de type inflammatoire, notamment de l'intestin. Plus étonnant encore, des expériences consistant à coloniser des malades avec des parasites pour tenter de rétablir une réponse immunitaire plus favorable ont conduit à des résultats assez inattendus. Ce genre de pratique n'est pas encore entrée dans l'arsenal clinique, mais le fait est que des recherches sont aussi menées dans cette voie-là.

les centaines et les milliers d'années qui ont précédé, nous vivions avec des parasites. Notre système immunitaire s'y était adapté, du moins en partie.

Or en peu de temps, notre environnement a été bouleversé, « désinfecté », et les infections chroniques à parasite ont été éradiquées. Le système immunitaire n'a probablement pas eu le temps de suivre !

■ Ce serait une piste pour expliquer l'augmentation de la fréquence des maladies inflammatoires de l'intestin ?

Harry Sokol : Absolument. En tout cas c'est une hypothèse crédible, qui rejoint la théorie de l'hygiène selon laquelle le nombre d'allergies et de pathologies immunitaires en général croît, car notre environnement est trop aseptisé.

Attention toutefois à ne pas rejeter en bloc notre façon de vivre et souhaiter

les champignons. À terme, on souhaite soigner les pathologies dans lesquelles les champignons seraient impliqués.

Les virus, et surtout les phages, sont aussi sous le feu des projecteurs. On voit en eux un outil pour cibler les bactéries pathogènes et une alternative aux antibiotiques classiques. L'intérêt des phages est qu'ils sont très spécifiques, ce qui restreint, au moins en théorie, les effets secondaires, car seules les bactéries néfastes sont visées, pas leurs congénères. On imagine également traiter les pathologies dans lesquelles le microbiote serait impliqué, notamment les maladies inflammatoires de l'intestin. Les phages aideraient ici à contrôler les populations bactériennes. Dans tous les cas, on cherche à influencer sur un écosystème très complexe. On doit donc d'abord bien le comprendre. ■

Propos recueillis par Loïc MANGIN



En partenariat
avec
**Cerveau
& Psycho**

Sous la direction de
**CHRISTOPHE ANDRÉ
MICHEL LE VAN QUYEN**

LES PENSÉES QUI SOIGNENT



Il existe un lien
indéniable entre notre
corps et notre esprit.



changer votre style de vie
vous fera mettre d'obtenir un
esprit sain dans un corps sain !

En partenariat avec **Cerveau & Psycho**



Belin

Sous la direction de
JEAN-MICHEL LECERF

CONNAÎTRE SON CERVEAU POUR MIEUX MANGER

Oui, oui, c'est prouvé ! Le
chocolat est bon pour le
moral !



En partenariat avec **Cerveau & Psycho**

L'alimentation a-t-elle de vrais effets sur notre cerveau ?



Oui, oui ! Le chocolat est bon pour la santé. MAIS ATTENTION ! comme tout aliment riche en sucre, il est à consommer MODÉRATI

Belin

192 p. - 18 €

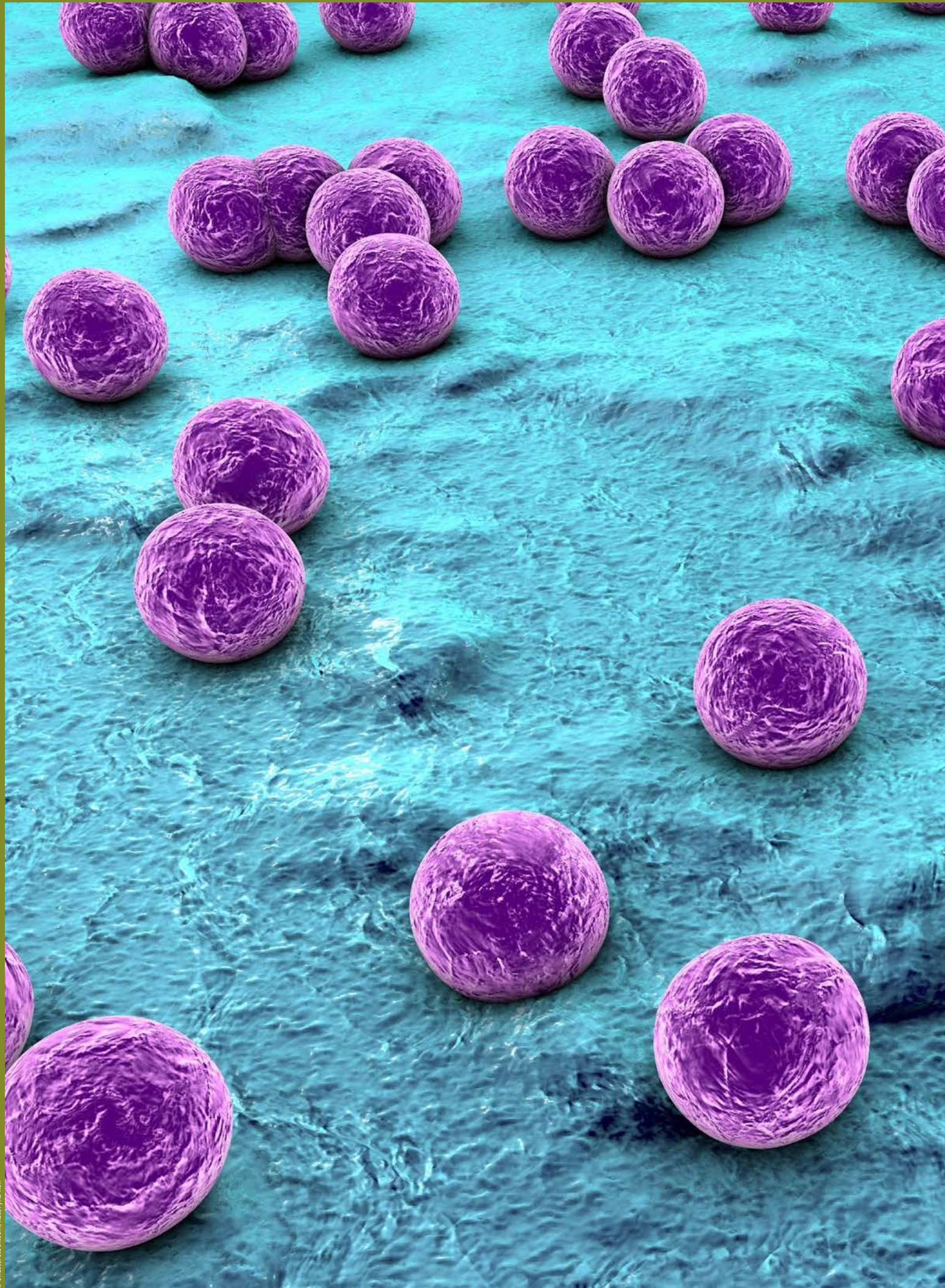
192 p. - 18 €

CERVEAU & BIEN-ÊTRE

La collection pour comprendre
comment le cerveau influe sur
votre bien-être au quotidien !

Belin:
ÉDITEUR

belin-editeur.com





LE CORPS POUR ZONE D'INFLUENCE

Circonscrit dans l'intestin, le microbiote n'en exerce pas moins une influence sur tout le corps : le système immunitaire, le métabolisme, le foie... Ce microbiote avec qui l'espèce humaine coévolue depuis des milliers d'années est malmené par les bouleversements récents de nos modes de vie.

La conséquence est l'augmentation de l'obésité, des maladies inflammatoires de l'intestin, du diabète. Peut-on y remédier ?

Par sa présence et les produits qu'il fabrique, le microbiote influe sur une multitude de fonctions de l'organisme, même les plus inattendues.

Un acteur inattendu de l'immunité



Le système immunitaire oppose un « soi » à protéger et un « non-soi » à neutraliser. Que devient cette dichotomie alors que l'on découvre l'importance du microbiote dans le fonctionnement même de l'immunité ? Doit-on inclure les bactéries dans la liste des défenseurs de notre organisme ?

Thomas PRADEU, philosophe de la biologie, est chercheur du CNRS dans l'unité ImmunoConcEpt (UMR 5164), à l'université de Bordeaux.

Que changent, concernant l'immunité, les découvertes récentes sur le microbiote ? On sait aujourd'hui que certains microbes jouent un rôle important, voire indispensable, dans la physiologie de l'hôte, mais quelle est la nature des interactions de ces microorganismes avec le système immunitaire de l'hôte ? Comment le système immunitaire les « voit-il » et y réagit-il, et, réciproquement, quels sont leurs effets sur le système immunitaire lui-même ?

On a généralement compris le système immunitaire comme un système de défense tourné vers le « non-soi » – l'ensemble des entités étrangères à l'organisme. Or cette définition se trouve aujourd'hui remise en question. D'une part, le système immunitaire, en plus de défendre l'organisme contre certains microbes, en tolère d'autres – souvent ceux, précisément, qui sont utiles à l'hôte. D'autre part,

ignorance immunitaire, mais le déclenchement de mécanismes immunorégulateurs), soit vers un rejet des microbes identifiés. Par ailleurs, on sait que le système immunitaire d'un animal dénué de microbiote est immature et dysfonctionnel.

Les biologistes ont exprimé des points de vue différents, voire opposés, quant à la meilleure façon de comprendre les interactions du système immunitaire avec le microbiote. À un pôle de ce débat, certains, comme Lora Hooper, de l'université du Texas, considèrent que les interfaces où se produisent ces interactions (l'intestin, la peau, le poumon, etc.) sont « extérieures » à l'organisme et que le système immunitaire s'efforce de maintenir à distance les microbes, dans une stratégie d'endiguement. Au pôle opposé, d'autres, comme Jeffrey Gordon, de l'université Washington, à Saint Louis, ou Gérard Eberl, de l'institut Pasteur, à Paris, ont soutenu que le microbiote doit être vu comme faisant partie de l'organisme, au même titre que nos organes ou cellules (voir *Le paradoxe du microbiote*, par G. Eberl, page 28). En conséquence, le système immunitaire doit tolérer les constituants du microbiote de la même façon ou presque qu'il tolère ses propres constituants – d'où la proposition de concepts comme ceux de « superorganisme », « métaorganisme », « holobionte » ou encore « soi étendu » pour décrire l'entité constituée collectivement par l'hôte et son microbiote.

Ces réflexions ont une influence concrète sur les pratiques des chercheurs, car elles orientent les questions qu'ils posent et les expériences qu'ils mettent en œuvre. Les partisans de « l'endiguement » du microbiote recherchent ainsi des mécanismes qui empêchent les bactéries de pénétrer le mucus

Selon certains, les interfaces (intestin, poumon, peau...) où les interactions du microbiote et de l'immunité ont lieu sont « extérieures » à l'organisme.

ce n'est pas l'étranger en tant que tel qui déclenche une réponse immunitaire de rejet, puisque certains motifs moléculaires étrangers conduisent plutôt à une réaction de tolérance, tandis que d'autres déclenchent une élimination. Ainsi, le système immunitaire semble capable de reconnaître divers motifs et d'y répondre de façon différenciée, s'orientant soit vers une acceptation active (c'est-à-dire non pas une

intestinal, par exemple. Quant à ceux de la tolérance, ils tentent de mettre en évidence les caractéristiques du microbiote expliquant que ce dernier soit toléré par le système immunitaire.

Comme attendu, il existe toute une panoplie de positions intermédiaires. Par exemple, l'idée d'une parfaite harmonie entre hôte et microbiote a été battue en brèche par la démonstration que, lorsque certains changements se produisent dans l'hôte, notamment un état d'immunosuppression, les mêmes microbes qui étaient bénéfiques pour l'hôte peuvent devenir pathogènes et déclencher une réponse éliminatrice de la part du système immunitaire.

En revanche, le consensus semble établi sur le fait que l'on ne peut plus voir l'immunité comme avant. Le système immunitaire est en activité permanente : il surveille sans cesse l'organisme et ses interfaces, interagit avec les microbes présents et répond à cette reconnaissance par un dosage d'élimination et de tolérance, ce qui induit un équilibre sans cesse modifié.

Réciproquement, en même temps que le système immunitaire sculpte le microbiote, il est sculpté par lui : à la fois au cours du développement et tout au long de la vie, le système immunitaire de chacun de nous se modifie sous l'effet des microorganismes rencontrés et garde parfois en mémoire ces interactions.

De fait, on sait aujourd'hui que pratiquement tous les aspects du fonctionnement de l'immunité, à l'état sain ou pathologique, sont susceptibles d'être influencés par le microbiote. Ce dernier agit par exemple sur les phénomènes auto-immuns, sur la réponse de l'hôte à la vaccination ou encore sur l'efficacité de certains traitements anticancéreux tels que les immunothérapies.

Le microbiote, élément du système immunitaire ?

En 2013, une thèse osée et stimulante a été proposée, notamment par Eric Pamer, du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, à New York : certains éléments du microbiote constitueraient un composant du système immunitaire lui-même. Si, en effet, on se pose la question de savoir comment un organisme est protégé contre des pathogènes (l'une des questions fondatrices de l'immunologie), alors on doit nécessairement considérer certains constituants du microbiote comme des acteurs de l'immunité.

Le microbiote stimule indirectement le système immunitaire de l'hôte, mais il joue aussi un rôle direct dans l'élimination de microbes pathogènes, puisqu'il existe entre microorganismes une intense compétition pour la conquête des niches offertes



LES GLOBULES BLANCS reconnaissent les virus et les attaquent. Pourquoi tolèrent-ils les microorganismes du microbiote ?

par l'hôte et que, souvent, les microorganismes commensaux présentent des avantages compétitifs forts par rapport aux colonisateurs potentiels.

Bien entendu, des dysfonctionnements dans les interactions du système immunitaire avec le microbiote peuvent se produire. Certaines maladies inflammatoires chroniques, par exemple, semblent associées à des modifications de la composition du microbiote. En fait, le système immunitaire semble impliqué dans pratiquement toutes les pathologies associées à des perturbations de l'équilibre entre hôte et microbiote, et de futures recherches devront déterminer les mécanismes causaux précis de cette influence.

Ainsi, quel que soit le point de vue adopté pour interpréter les interactions du microbiote avec le système immunitaire, il est désormais indéniable que ces interactions sont fortes et continues, et que tous les immunologistes doivent à présent, à un degré ou à un autre, tenir compte du rôle du microbiote dans leurs expériences, leurs tests cliniques et leur compréhension du phénomène même de l'immunité.

articles

- C. BUFFIE et E. PAMER, Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens, *Nature Reviews Immunology*, vol. 13, pp. 790-801, 2013.
- L. HOOPER, Interactions between the microbiota and the immune system, *Science*, vol. 336, pp. 1268-1273, 2012.
- G EBEL, A new vision of immunity: Homeostasis of the superorganism, *Mucosal Immunology*, vol. 3, pp. 450-460, 2010.

livre

- T. PRADEU, *The Limits of the Self: Immunology and Biological Identity*, New York : Oxford University Press, 2012.

Pourquoi tolère-t-on notre alimentation ?

Les aliments et les microorganismes pathogènes, tous étant des substances étrangères, ne sont pas traités de la même façon dans l'intestin. Pourquoi ? Grâce à des mécanismes de tolérance, où la flore intestinale joue un rôle central.

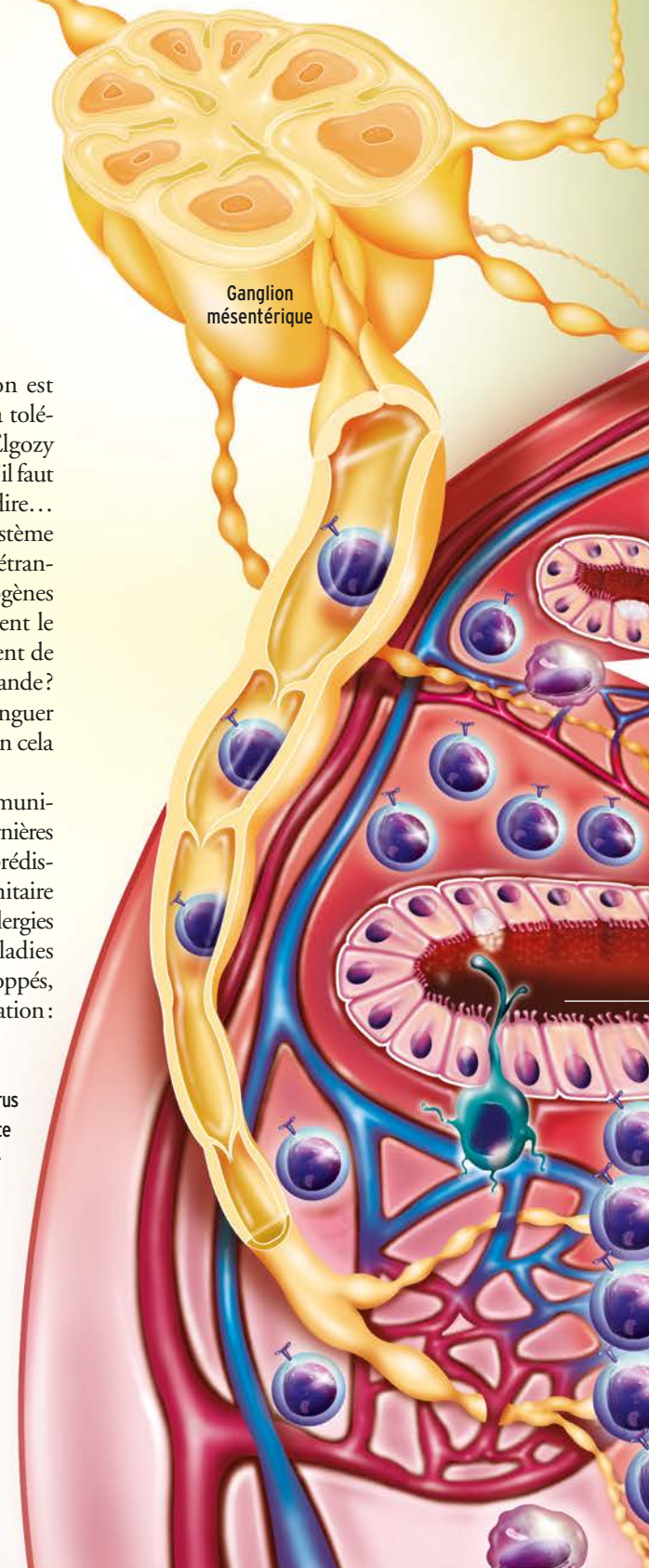
Nadine CERF-BENSSUSSAN est directrice de l'Unité Inserm 793 Interactions de l'épithélium intestinal et du système immunitaire à l'université René-Descartes à Paris.

Valérie GABORIAU-ROUTHIAU est chargée de recherche à l'Inra.

Tolérance. Faculté de supporter ce que l'on est incapable d'interdire. Cette définition de la tolérance par l'économiste français Georges Elgozy (1909–1989) pourrait s'appliquer aux aliments, qu'il faut bien supporter puisqu'on est incapable de les interdire... Les aliments sont étrangers à l'organisme. Or le système immunitaire est chargé de détruire tout ce qui est étranger à l'organisme. Il en va ainsi des agents pathogènes susceptibles de déclencher des maladies. Comment le système de défense peut-il différencier un fragment de bactérie nocive d'un fragment de pomme ou de viande ? En fait, le système immunitaire « apprend » à distinguer un élément pathogène et les aliments. Il est aidé en cela par les bactéries du microbiote.

Dès les premières années de vie, le système immunitaire protège contre les allergies alimentaires. Ces dernières se manifestent chez les personnes génétiquement prédisposées et chez le nourrisson où le système immunitaire intestinal est immature. Toutefois, l'incidence des allergies alimentaires et, de façon plus générale, des maladies allergiques ne cesse de croître dans les pays développés, et l'on s'interroge sur les causes de cette augmentation :

L'INTESTIN (ici, le côlon) est confronté à de multiples antigènes : virus (en bleu), bactéries pathogènes (en violet), bactéries du microbiote (en jaune et vert), mais aussi des fragments de protéines alimentaires (en rose). Le système immunitaire est très développé dans la paroi de l'intestin ; des cellules dendritiques (en turquoise) absorbent les microorganismes étrangers et présentent à leur surface les antigènes correspondants. Elles sont localisées dans les plaques de Peyer, les ganglions de la paroi, et dans l'épithélium. Ainsi chargées, elles circulent dans le réseau lymphatique et sanguin et dans les ganglions mésentériques où elles activent les lymphocytes B (en rose) qui libèrent des anticorps et les lymphocytes T (en bleu clair).



Bol alimentaire

Allergène alimentaire

Anticorps

Virus

Plaque de Peyer

Bactérie pathogène

Flore commensale

Lymphocyte B

Lymphocyte T

Cellule dendritique

Cellule M



des modifications de l'environnement sont-elles en cause ? Des changements dans l'alimentation des tout-petits ? Des modifications des pratiques culinaires ?

Pour comprendre comment s'installe la tolérance aux protéines alimentaires – et pourquoi, parfois, elle est inefficace –, nous évoquerons le rôle du microbiote intestinal. Cette flore commensale joue un rôle central dans la maturation du système immunitaire intestinal, c'est-à-dire dans les transformations progressives qui lui permettent d'acquiescer toutes ses fonctions et durant lesquelles le tube digestif du nouveau-né ne tolérant que le lait évolue vers celui de l'enfant de 2 ans qui a une flore mature et tolère tous les aliments. Le dérèglement de cette flore perturbe-t-il la maturation du système immunitaire ? Ce phénomène serait-il responsable des allergies alimentaires ? Pour clarifier ce débat, nous examinerons comment le système immunitaire de l'intestin se développe, comment il devient tolérant aux aliments et le rôle de la flore intestinale dans la mise en place de cette tolérance.

Une interface avec l'extérieur

Le tractus gastro-intestinal comprend trois parties : l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin (ou côlon). Chaque organe est formé d'une seule couche de cellules épithéliales qui bordent la partie centrale vide – la lumière – où circule le bol alimentaire. L'épithélium repose sur un tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins et en vaisseaux lymphatiques qui recueillent les nutriments digérés par les enzymes gastro-intestinales. La surface de l'intestin est estimée à environ 300 mètres carrés (contre 1,5 mètre carré pour la peau), ce qui favorise l'absorption des nutriments, mais fait de l'intestin la principale interface de l'organisme avec le milieu extérieur (voir la figure page précédente).

Pour cette raison, l'intestin est exposé à d'innombrables antigènes – qui déclenchent une réaction immunitaire. Ce sont d'abord les protéines alimentaires. Leur digestion et leur absorption dans la partie haute de l'intestin fournissent les acides aminés nécessaires à la synthèse des protéines de l'organisme, mais les protéines peu (ou pas) dégradées qui traversent l'épithélium sont des sources d'allergènes potentiels. En outre, l'intestin est colonisé dès la naissance par les bactéries de la flore commensale. Ces bactéries sont peu nombreuses dans l'estomac et la partie haute de l'intestin, car elles sont détruites par l'acidité gastrique et les sels biliaires. Leur nombre augmente dans la partie basse de l'intestin grêle et devient important dans le côlon où elles trouvent des conditions favorables à leur implantation. Au nombre d'environ 10^{14} (dix fois plus que l'ensemble des cellules de l'organisme), elles trouvent dans l'intestin les nutriments nécessaires à leur survie et à leur multiplication, et en échange,

elles synthétisent des métabolites utilisés par les cellules intestinales et favorisent la maturation postnatale des fonctions intestinales de digestion et d'absorption des nutriments.

Outre ces bactéries non pathogènes, l'intestin est confronté à des agents infectieux pathogènes, virus ou bactéries, qui peuvent soit s'attaquer à l'intestin et perturber sa fonction de digestion, soit envahir l'organisme et attaquer divers organes vitaux. De façon remarquable, au cours de l'évolution, s'est mis en place un système immunitaire élaboré qui permet à l'hôte de trier les informations ; il s'oppose à la pénétration des antigènes étrangers (pathogènes ou non) tout en établissant une tolérance active qui évite les réactions inflammatoires ou allergiques vis-à-vis des antigènes non pathogènes (les protéines alimentaires et les bactéries commensales). Mais comment le système immunitaire de l'intestin se développe-t-il ?

Une réaction immunitaire efficace repose sur l'activation de vagues successives de cellules qui coopèrent. Ces cellules sont les différentes familles de globules blancs, des cellules mobiles qui patrouillent dans le sang et les tissus. Une première ligne de défense immédiate, mais peu spécifique, est assurée par les polynucléaires et les monocytes ; c'est la réaction immunitaire innée. Recrutées rapidement dans les tissus infectés, ces cellules détruisent les bactéries en les phagocytant, c'est-à-dire en les ingérant et en les détruisant, ou en produisant des substances qui les tuent.

Cette réponse est relayée par une réaction immunitaire dite spécifique plus efficace, qui permet d'établir une mémoire immunitaire. La réponse spécifique est déclenchée par d'autres globules blancs, les cellules dendritiques, les principales cellules présentatrices d'antigènes. Postées en sentinelles dans les tissus, ces cellules captent et digèrent les microorganismes et les fragments des protéines (des peptides). Ces derniers s'associent aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, et le complexe ainsi formé est exporté à la surface des cellules dendritiques où il sert de signal d'alarme. Les cellules dendritiques chargées en antigènes quittent les tissus et gagnent les ganglions lymphoïdes, où se rassemblent les lymphocytes. Elles présentent les peptides antigéniques aux lymphocytes qui s'activent. Les lymphocytes ainsi sensibilisés quittent les ganglions et rejoignent le tissu où l'antigène est présent pour y exercer leur fonction de défense.

Il existe plusieurs types de lymphocytes. Après activation, les lymphocytes B se transforment en plasmocytes qui sécrètent les anticorps. Les lymphocytes T CD8 éliminent les cellules infectées par des virus. Les lymphocytes T CD4 contrôlent la nature et l'intensité des réactions immunitaires et se subdivisent à leur tour en plusieurs sous-populations.

L'ESSENTIEL

- Comment le système immunitaire de l'intestin différencie-t-il l'alimentation (à tolérer) des micro-organismes pathogènes (à neutraliser) ?
- La distinction se fait grâce à un apprentissage chez le nouveau-né qui conduit à un équilibre entre deux voies importantes du système immunitaire.
- Le microbiote prend part à cette éducation. Aussi, quand il est perturbé, l'hôte en subit les conséquences sous la forme d'allergies.

Les lymphocytes T dits *Th1* sont activés par des bactéries infectieuses ou des virus et favorisent la production par les lymphocytes B d'anticorps qui neutralisent ces microorganismes pathogènes. Ils produisent en outre un facteur soluble – ou cytokine –, l'interféron *gamma*, qui renforce la capacité des cellules phagocytaires à tuer les bactéries.

En revanche, les lymphocytes T dits *Th2* fabriquent d'autres facteurs solubles, en particulier l'interleukine 4, et favorisent la production par les lymphocytes B des immunoglobulines de type E, des anticorps qui activent la libération dans l'organisme des molécules responsables des symptômes allergiques, telle l'histamine, contenues dans les mastocytes et les éosinophiles par exemple.

Or on constate que les deux types de réactions immunitaires *Th1* et *Th2* tendent à s'exclure mutuellement. L'interféron *gamma* sécrété par les lymphocytes *Th1* bloque la fabrication des lymphocytes *Th2* et, à l'inverse, l'interleukine 4, produite par les lymphocytes *Th2*, inhibe la production des lymphocytes *Th1*. Durant la période néonatale, les réactions immunitaires *Th2* l'emportent; elles sont normalement remplacées

au cours des deux premières années de vie par les réactions immunitaires *Th1*. En revanche, chez les personnes allergiques, ce rééquilibrage n'a pas lieu et les réactions immunitaires *Th2* persistent.

Un équilibre fragile

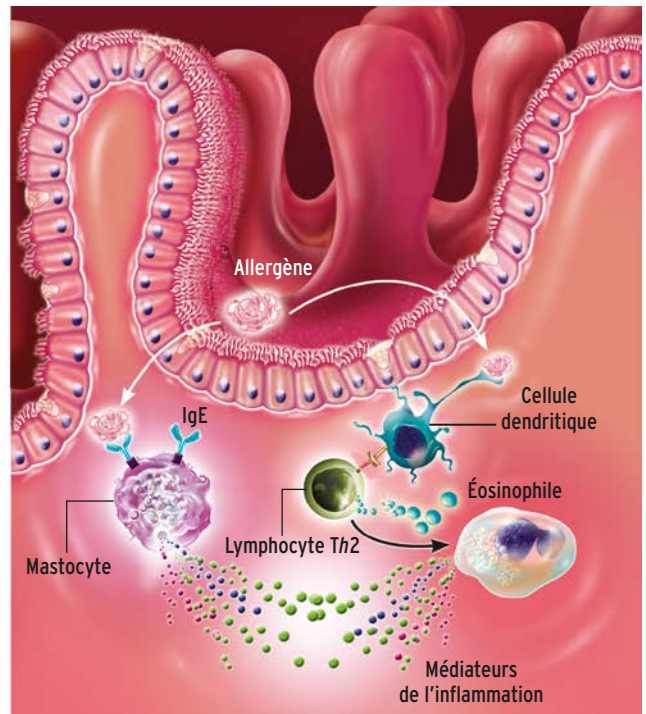
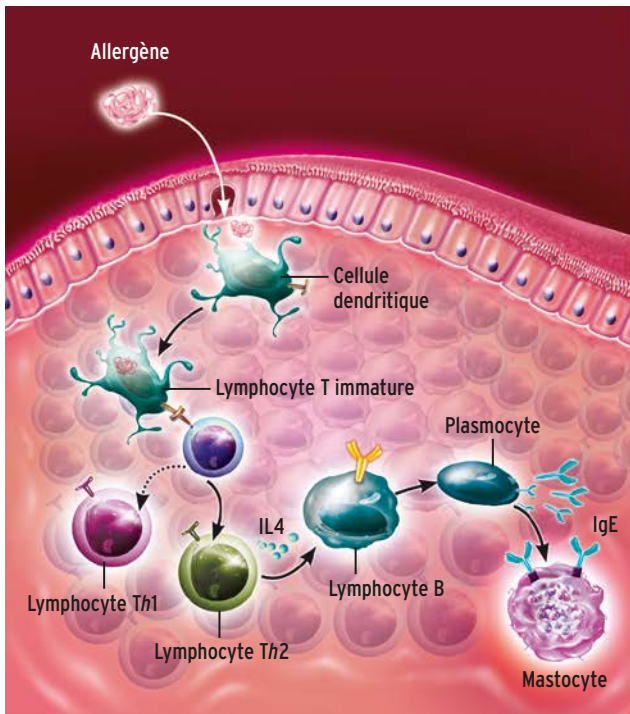
Existerait-il un lien entre l'augmentation de l'incidence des allergies dans les pays développés et ces mécanismes *Th1* et *Th2*? Les immunologistes ont émis l'hypothèse que les réactions immunitaires *Th2* persistent car les réactions immunitaires *Th1* ne sont pas assez sollicitées et ce à cause de l'amélioration de l'hygiène et de la prévention des maladies infectieuses par les vaccins: chez les habitants des pays développés, moins confrontés aux maladies infectieuses, la voie anti-infectieuse *Th1* serait moins stimulée, laissant activée la voie *Th2*.

Mais c'est oublier un autre acteur du système immunitaire: les lymphocytes T régulateurs. En 2001, Marsha Wills-Karp et ses collègues du Centre médical de l'hôpital des enfants de Cincinnati, aux États-Unis, ont proposé que les agents infectieux activent des mécanismes

L'ALLERGIE, UNE PIÈCE EN DEUX ACTES

La réaction à un allergène alimentaire met en jeu deux phases. La première fois que l'allergène pénètre dans l'intestin (à gauche), il est pris en charge par des cellules dendritiques qui présentent un motif de l'allergène à des lymphocytes T immatures. Ces lymphocytes deviennent des *Th2* qui permettent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes (via l'interleukine 4). Ces derniers sécrètent alors des anticorps, des IgE. C'est la phase de sensibilisation. Les lymphocytes *Th2* et les plasmocytes migrent ensuite dans l'intestin. Les lymphocytes *Th2*

favorisent l'expansion et la maturation des mastocytes sur lesquels se fixent les IgE produites par les plasmocytes. Les lymphocytes immatures deviennent des lymphocytes *Th1* quand l'antigène vient d'un microorganisme pathogène. Lors d'un deuxième contact (à droite), l'allergène se fixe sur les IgE de la surface des mastocytes et stimule les lymphocytes *Th2* qui recrutent et activent les éosinophiles. Cela entraîne la libération des médiateurs de l'inflammation - l'histamine par exemple - responsables des symptômes allergiques.



Virginie Denis

régulateurs qui inhibent simultanément les réactions *T_h1* et *T_h2*. En effet, les lymphocytes T régulateurs sont stimulés lors des réactions immunitaires. Ils contrôlent l'intensité et la durée des réactions *T_h1* et *T_h2*. Ils inhibent ces réactions soit par un contact direct avec les lymphocytes activés, soit en libérant des facteurs solubles immunosuppresseurs (l'interleukine 10 ou le TGF-*bêta*).

Quand l'antigène étranger a été éliminé, une partie des lymphocytes T sensibilisés s'autodétruit (ce qui évite que la réaction immunitaire ne s'emballe ou perdure) et une autre se transforme en cellules mémoires qui patrouillent dans le sang et les organes lymphoïdes. Ces cellules enclenchent une réaction immunitaire rapide lors d'un nouveau contact avec l'antigène. C'est le cas des microorganismes pathogènes qui provoquent de fortes réponses immunitaires, locales ou systémiques (touchant tout l'organisme), nécessaires à la protection de l'hôte. Le système immunitaire ajuste la nature et l'intensité de ses réponses selon l'antigène auquel l'hôte est exposé.

Dès lors, comment l'organisme qui ne s'accoutume jamais aux microorganismes pathogènes s'habitue-t-il aux protéines alimentaires qu'il tolère, sauf en cas d'allergie? En fait, l'ingestion des protéines alimentaires protégerait contre la survenue des réactions allergiques. On évoque souvent une coutume des Indiens d'Amérique du Nord qui auraient mâché des feuilles de *poison ivy*, un arbuste vénéneux, pour se prémunir contre les fortes réactions cutanées déclenchées par son contact. Même si la réalité de cette coutume est difficile à établir, le médecin et biologiste français Alexandre Besredka (1870-1940) a observé que la consommation d'œufs protège le cobaye contre les réactions violentes déclenchées par l'injection d'extraits de cet aliment. En 1946, l'Américain Merrill Chase a montré que l'administration orale d'un agent sensibilisant cutané inhibe toute sensibilisation cutanée ultérieure par celui-ci. Il définit la tolérance orale comme un phénomène d'inhibition active des réactions immunitaires à un antigène, déclenché par une exposition orale préalable.

Du nouveau à propos des allergies

Les liens entre allergies et microbiote n'ont cessé d'être explorés et beaucoup des hypothèses envisagées dans cet article ont été confirmées. Le point avec l'auteur, Nadine Cerf-Bensussan.

Aujourd'hui, où en est-on de la mise au jour des liens entre microbiote et allergies ?

L'hypothèse selon laquelle le microbiote est un des facteurs impliqués dans l'importante augmentation récente de la prévalence des allergies est aujourd'hui largement admise. Cette variante de l'hypothèse hygiéniste soulevée par Gérard Eberl (voir *C'est juste une question d'équilibre*, par G. Eberl, page 28) s'appuie sur les modifications observées dans la composition du microbiote (notamment la réduction de sa diversité dans les pays industrialisés) comparée à celle présente dans des populations ayant gardé un mode de vie traditionnel. Ces modifications, maintenant bien démontrées, sont attribuées en particulier à l'usage des antibiotiques et aux modifications du régime alimentaire, devenu d'une part riche en sucres et en graisses et, d'autre part, pauvre en fibres.

Que montrent les nouvelles études ?

L'impact du microbiote sur le développement d'allergies est maintenant bien établi chez la souris. Par exemple, des souris axéniques, c'est-à-dire sans germe, sont plus sensibles à l'induction de maladies allergiques, qu'elles soient d'ordre alimentaire ou respiratoire. En outre, plusieurs équipes ont montré que le microbiote doit être présent en période néonatale pour corriger ce risque allergique. L'âge est important, car la protection conférée par le microbiote disparaît quand celui-ci est introduit chez des souris axéniques adultes. De même un traitement oral antibiotique en période néonatale chez la souris favorise la sensibilisation allergique. De façon intéressante, la colonisation par certaines bactéries, notamment celles du genre *Clostridium*, peut récapituler l'effet protecteur d'une flore complexe.

Que sait-on des mécanismes sous-jacents ?

Plusieurs mécanismes protecteurs sont évoqués. Le mieux établi à la fois dans les modèles d'allergies alimentaires et dans ceux d'allergies respiratoires

repose sur l'induction de lymphocytes régulateurs. Cette induction serait favorisée par les acides gras à chaîne courte produits dans la lumière du côlon lors de la digestion des fibres végétales d'origine alimentaire par certaines bactéries, notamment du genre *Clostridium*. Ces molécules, tel le butyrate (voir *La clé de voûte du métabolisme*, par R. Burcelin, page 78), peuvent diffuser dans l'intestin et le sang et y induire, soit localement dans l'intestin soit à distance, la prolifération ou la différenciation de ces cellules capables de protéger contre des réactions inflammatoires et allergiques.

Qu'en est-il chez l'être humain ?

Aujourd'hui, le rôle du microbiote, s'il est fortement suspecté, reste difficile à démontrer. Les études ne mettent en évidence que des corrélations statistiques, insuffisantes pour établir un lien de causalité. Des modifications du microbiote ont certes été observées chez des patients allergiques, mais elles varient d'une étude à l'autre. En outre, dans le cas de l'allergie alimentaire, on ne peut pas écarter l'hypothèse d'un effet secondaire à la réaction allergique. Une petite augmentation du risque d'asthme et de maladie cœliaque a été observée chez les enfants nés par césarienne alors que cette méthode d'accouchement modifie la colonisation néonatale. En effet, un enfant né par voie basse est colonisé en priorité par les germes du vagin, surtout des lactobacilles, alors que les enfants nés par césarienne sont colonisés d'abord par les germes de la peau de la mère, donc surtout des staphylocoques.

L'une des études les plus intéressantes en faveur du rôle du microbiote dans la survenue d'allergies chez l'homme a été publiée en 2016 par l'équipe de Susan Lynch, de l'université de San Francisco. Elle a montré que la quantité d'acides gras à chaîne courte présente dans les fèces prélevées en période néonatale est plus faible chez les nouveau-nés qui deviendront allergiques vers 2 ans que chez ceux ne développant pas d'allergie. Ces auteurs ont aussi montré que l'eau fécale préparée à partir des fèces provenant des enfants devenus allergiques réduit l'induction *in vitro* de lymphocytes régulateurs.

Ces résultats suggèrent que chez l'homme, les bactéries intestinales pourraient réguler l'induction des lymphocytes régulateurs, lymphocytes dont le rôle protecteur contre les réactions allergiques est bien établi.

Dès 1970, les immunologistes ont montré que, chez la souris, la tolérance orale contrôle à la fois l'activation des lymphocytes T et la production d'anticorps par les lymphocytes B. Quand on administre (par voie orale) une protéine à une souris, des anticorps spécifiques de cette protéine sont détectés de façon transitoire dans son sang : c'est la phase initiale de sensibilisation. Après plusieurs ingestions, les anticorps disparaissent du sang et ne sont plus jamais refabriqués lors de la consommation ultérieure du même antigène : c'est la tolérance, c'est-à-dire que les réactions immunitaires contre cet antigène sont éteintes. Comment cette tolérance se met-elle en place et pourquoi n'est-ce pas toujours le cas ?

La tolérance orale

La tolérance orale aux protéines alimentaires s'établit dans le système immunitaire associé à l'intestin. Ce système rassemble un grand nombre de cellules immunitaires regroupées dans des ganglions lymphoïdes ou dispersées dans la muqueuse. En situation normale, les cellules épithéliales de l'intestin forment une barrière qui s'oppose à l'entrée des bactéries de la flore commensale et des protéines alimentaires dans l'organisme. Mais cette barrière n'est pas entièrement étanche et la pénétration de petites quantités d'antigènes déclenche une réaction immunitaire spécifique qui renforce cette première barrière.

Les antigènes pénètrent de façon privilégiée au niveau des plaques de Peyer, des ganglions lymphoïdes dans la paroi intestinale. Des cellules épithéliales spécialisées des plaques de Peyer – nommées cellules M – peuvent internaliser rapidement les antigènes ; ces derniers sont alors immédiatement en contact avec les cellules dendritiques et les lymphocytes des ganglions.

Si les plaques de Peyer sont des sites importants de déclenchement des réactions immunitaires dans l'intestin, leur rôle n'est cependant pas exclusif. Les antigènes peuvent en effet être captés par les cellules dendritiques dispersées dans la muqueuse : elles émettent des prolongements dans la lumière intestinale qui interceptent les bactéries. Elles peuvent aussi capter les produits de la dégradation des protéines alimentaires. Chargées en antigènes, elles migrent vers les ganglions lymphoïdes drainant l'intestin, les ganglions mésentériques, où elles activent alors les lymphocytes (*voir l'encadré page 47*).

Les lymphocytes sensibilisés dans les plaques de Peyer et dans les ganglions mésentériques sont ensuite

redistribués dans tout l'intestin grâce aux vaisseaux lymphatiques et sanguins. Les lymphocytes B, qui ont été « éduqués » dans les plaques de Peyer à produire des anticorps appartenant à la sous-classe des immunoglobulines A, deviennent des plasmocytes qui libèrent beaucoup d'immunoglobulines A. Celles-ci sont transportées par les cellules épithéliales vers la lumière de l'intestin où elles interagissent avec les protéines et les microorganismes pour qu'ils restent localisés dans la lumière intestinale.

Ces immunoglobulines A évitent que la flore bactérienne ne pullule dans la lumière intestinale et réduisent l'entrée des protéines allergisantes dans l'organisme. Ainsi, les personnes qui ont un déficit génétique de production d'immunoglobulines A ont plus de risques de développer une allergie alimentaire. Quant aux lymphocytes T, ils migrent dans la muqueuse où ils déclenchent une inflammation modérée qui s'oppose à l'entrée des bactéries de la flore commensale dans l'organisme. Chez des patients déficients en lymphocytes T, on observe des maladies graves dues à des bactéries commensales.

Une petite augmentation du risque d'asthme et de maladie cœliaque a été observée chez les enfants nés par césarienne

Microbiote et maturation

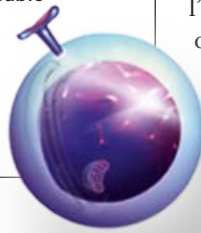
Les bactéries du microbiote jouent ainsi un rôle primordial dans la maturation du système immunitaire après la naissance. Chez les souris axéniques (dépourvues de toute bactérie), les plaques de Peyer restent très petites et ne contiennent pas de lymphocytes stimulés. Les plasmocytes à immunoglobulines A et les lymphocytes T sont rares ou absents de la muqueuse.

La colonisation de ces souris par une flore normale aboutit en trois semaines à la maturation complète du système immunitaire. Chez l'homme, la maturation du système immunitaire intestinal se fait progressivement dans les deux premières années de vie, en même temps qu'une flore complexe similaire à celle de l'adulte s'installe dans le tube digestif.

Les réactions immunitaires déclenchées par le microbiote sont étroitement contrôlées. Il stimule la production de lymphocytes T régulateurs qui contrôlent les lymphocytes T_{H1} et les cellules phagocytaires dans la muqueuse pour éviter qu'elles n'endommagent les tissus. Cet équilibre immunitaire permet à l'hôte de tolérer le microbiote : les bactéries favorisent le métabolisme des aliments, mais elles doivent rester sous contrôle, sans trop se multiplier dans le tube digestif et sans pénétrer dans l'organisme. Les mécanismes qui maintiennent cet équilibre sont complexes et restent à préciser.

ŒDÈME, ASTHME ET DIARRHÉE

Lors d'une réaction allergique, l'allergène diffuse dans l'organisme et se lie aux immunoglobulines E spécifiques fixées en grande quantité sur les mastocytes et les éosinophiles tissulaires et les basophiles circulants. Ces cellules libèrent alors les médiateurs de l'inflammation, tels l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes, responsables des symptômes allergiques. Comment agissent-ils? Ces molécules - et notamment l'histamine - dilatent localement les petits vaisseaux sanguins. Cette dilatation modifie la tension sanguine et augmente la perméabilité vasculaire : des œdèmes, des gonflements et des rougeurs apparaissent. Ces œdèmes compriment les terminaisons nerveuses et provoquent des sensations douloureuses ou des démangeaisons. Qui plus est, l'histamine entraîne des contractions des muscles lisses. Dans les bronches, cette contraction est responsable de crises d'asthme. Dans l'intestin, elle favorise les diarrhées et les vomissements. En outre, les différentes molécules libérées par les mastocytes agissent directement sur les cellules épithéliales et activent la sécrétion d'ions chlorure et d'eau, provoquant une diarrhée.



Virginie Denis

Les cellules dendritiques sont essentielles, car elles ont des récepteurs qui analysent les signaux de l'environnement et modulent l'activation des lymphocytes T en fonction de ces stimulus. Notamment, les récepteurs Toll et NOD reconnaissent des motifs dérivés de la flore. En détectant des bactéries, les cellules dendritiques libèrent un facteur soluble, l'interleukine 12, qui favorise la différenciation des lymphocytes T en *Th1*. À l'inverse, des allergènes favoriseraient la production de lymphocytes *Th2*. Les cellules dendritiques activent aussi des lymphocytes T régulateurs, *via* la production de cytokines, l'interleukine 10 et le TGF- β .

Dans l'intestin, les cellules épithéliales modulent les réactions immunitaires contre les bactéries intestinales. Elles possèdent en effet les récepteurs Toll et NOD, qui peuvent être activés par des microorganismes pathogènes capables d'envahir les cellules épithéliales. Leur activation déclenche la production de nombreux facteurs solubles qui stimulent les cellules dendritiques et favorisent une réaction immunitaire forte nécessaire à la destruction du microorganisme.

Cependant, ces récepteurs sont peu accessibles aux bactéries de la flore commensale, incapables de pénétrer à l'intérieur des cellules épithéliales. En situation normale, les cellules épithéliales s'opposent à l'activation des cellules dendritiques : elles forment une barrière qui limite le contact avec les bactéries de la flore commensale ; mais elles sécrètent des facteurs solubles qui maintiennent les cellules dendritiques quiescentes. Ainsi, la présence des bactéries de la flore commensale favoriserait l'activation d'une réponse *Th1* modérée et de lymphocytes T régulateurs. Cette stimulation des lymphocytes *Th1* déclencherait la mise en sommeil des lymphocytes *Th2*.

Le système immunitaire de l'intestin permet la tolérance aux protéines alimentaires et évite ainsi les allergies. Plusieurs équipes se sont penchées sur les mécanismes qui lient la tolérance orale aux protéines alimentaires et les réactions immunitaires intestinales au microbiote. Chez les souris axéniques, la tolérance s'établit difficilement et est souvent transitoire. Le microbiote semble donc favoriser l'établissement de la tolérance, ce que plusieurs études confirment.

Soyons tolérants

En 1999, Nobuyuki Sudo et ses collègues, de l'université Tokai, à Kanagawa au Japon, ont observé qu'en l'absence de flore, ils ne pouvaient pas déclencher une tolérance orale protégeant des réactions *Th2* allergiques. En revanche, la colonisation néonatale des souris par la bactérie *Bifidus infantis* rétablissait cette tolérance.

Inversement, en 2004, Cathryn Nagler-Anderson et ses collègues, de la faculté de médecine Harvard, aux États-Unis, ont montré que, chez la souris normale, un traitement antibiotique à large spectre, qui réduit de façon drastique le nombre des bactéries intestinales, favorise une réaction allergique brutale vis-à-vis d'un antigène de cacahuète. Dans ce cas, la tolérance ne nécessitait pas les bactéries entières, et pouvait être restaurée par la seule administration orale d'un composé provenant de la paroi des bactéries, à condition qu'il interagisse avec son récepteur (NOD) exprimé par les cellules épithéliales et les cellules dendritiques.

Cathryn Nagler-Anderson et ses collègues ont montré que l'inactivation de ce récepteur favorise de fortes réactions allergiques après l'ingestion d'un allergène de cacahuète. Ainsi, la flore, par ses interactions avec les cellules épithéliales et les cellules dendritiques, jouerait un rôle crucial dans l'inhibition des réactions allergiques de type *Th2*.

Comment la flore intestinale contrôle-t-elle la tolérance alimentaire et prévient-elle les réactions allergiques? Selon une première hypothèse, la flore stimulerait les réponses *Th1* dans l'intestin, inhibant ainsi les réponses *Th2*. Si elle est plausible, cette explication n'est pas suffisante, car la tolérance orale permet d'inhiber aussi bien les réactions de type *Th1* que *Th2* vis-à-vis des protéines alimentaires.

Chez la souris, on a montré que trois mécanismes immunitaires favorisent la tolérance aux protéines alimentaires. Le premier, observé après l'ingestion d'une forte quantité d'antigènes, est le déclenchement d'un signal de mort qui élimine les lymphocytes présents dans les plaques de Peyer et risquant d'être activés par les antigènes alimentaires.

Le deuxième, observé après l'administration de quantités plus faibles d'antigènes, entraîne un état anergique (un « sommeil » immunitaire)

des lymphocytes qui ne peuvent plus s'activer en présence de l'antigène. Ce processus est favorisé par le microbiote.

Le troisième mécanisme, qui peut se combiner au précédent, est observé lors de l'administration répétée de petites quantités d'antigènes; il met en jeu des lymphocytes T régulateurs qui sont rapidement activés dans les plaques de Peyer et dans les ganglions mésentériques après l'ingestion de l'antigène. Ces lymphocytes migrent dans l'intestin et aident à établir une tolérance locale en inactivant les lymphocytes *Th2*, mais ils se déplacent aussi en périphérie où ils inhibent les réponses *Th1* et *Th2* systémiques vis-à-vis de l'antigène en cause.

Ce troisième mécanisme existe aussi chez l'homme. Chez des enfants guéris d'une allergie aux protéines du lait de vache, on détecte dans leur sang des lymphocytes T régulateurs capables d'inhiber la réaction immunitaire contre la *bêta*-lactoglobuline, une protéine allergisante du lait. En revanche, ces cellules régulatrices sont absentes chez les enfants restés allergiques. Bien que le rôle de la flore dans ce processus reste à confirmer, on pense que les lymphocytes T régulateurs activés par la flore intestinale inhiberaient les réactions aux protéines alimentaires.

Flore néonatale et risque allergique pour l'enfant

Chez le nouveau-né, la colonisation intestinale commence lors du passage à travers la filière génitale de la mère par les bactéries intestinales maternelles. Les premiers germes qui s'implantent sont des bactéries anaérobies facultatives, c'est-à-dire qui utilisent partiellement l'oxygène pour survivre, en particulier les entérobactéries; elles diminuent la pression partielle en oxygène et favorisent alors l'implantation secondaire de germes anaérobies stricts.

Puis l'allaitement maternel favorise l'installation et la prédominance des bifidobactéries. Au décours du sevrage, la composition de la flore se modifie, bifidobactéries et entérobactéries diminuant pour représenter moins de 1 % du microbiote adulte, alors que deux grands groupes deviennent dominants, les bactéries *Clostridium coccoïdes* et *Leptum*, et les bactéries *Bacteroides*. Une fois diversifiée, la composition de la flore se stabilise vers l'âge de deux ans.

Les grands groupes bactériens constituant la flore recouvrent néanmoins plusieurs centaines d'espèces, distinctes d'une personne à l'autre. Définir une flore normale est donc difficile et ce d'autant que nos connaissances sur les propriétés de ces bactéries sont encore limitées.

On s'est néanmoins interrogé sur le rôle des bactéries de la flore du nourrisson dans la survenue de maladies allergiques. Certains arguments épidémiologiques suggèrent en effet que des modifications du microbiote en période néonatale influent sur l'apparition d'allergies. Les enfants qui ont reçu

des antibiotiques dans la première année de vie auraient plus de risques de développer une allergie alimentaire. Les enfants nés par césarienne, pour lesquels la colonisation intestinale est déclenchée par des germes présents dans l'environnement et non par les bactéries maternelles, auraient une flore néonatale différente et un risque plus important de manifestations allergiques.

Mais, dans ces deux cas, les liens de cause à effet ne sont toujours pas établis. Il a également été suggéré que l'allaitement maternel protège des allergies en raison de l'effet bénéfique des bifidobactéries qui prédominent chez les enfants allaités. Cependant, cet effet protecteur n'est pas retrouvé dans toutes les études. En outre, si l'allaitement favorise la prédominance des bifidobactéries, il apporte de nombreux autres facteurs, tels des anticorps, qui participeraient aussi à l'effet protecteur.

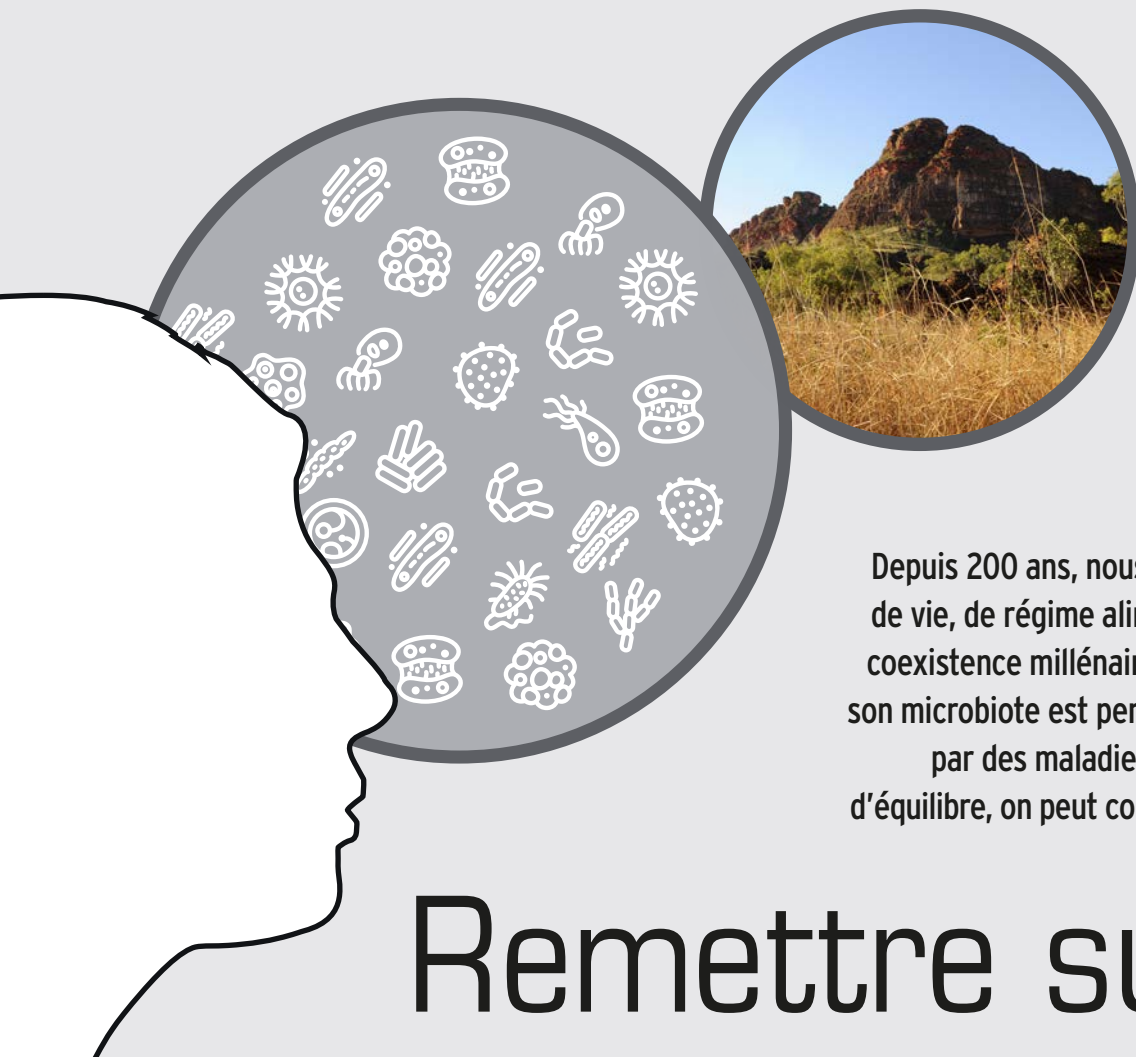
Deux groupes ont analysé la flore intestinale d'enfants devenus allergiques. Chez des enfants suédois et estoniens, ils ont montré que les allergiques ont été moins souvent colonisés par des bifidobactéries pendant la première année de vie. Ainsi, l'équipe d'Erika Isolauri, de l'hôpital de Turku en Finlande, a constaté que 22 enfants devenus allergiques avant 1 an étaient moins colonisés par les bifidobactéries à l'âge de 3 mois que les 54 enfants qui n'étaient pas devenus allergiques. Toutefois, ces études ne permettent pas de conclure que des altérations de la flore en période néonatale favorisent la survenue d'allergies.

Malgré ces résultats peu concluants, l'équipe d'Erika Isolauri a administré des microorganismes probiotiques (des bactéries alimentaires, le plus souvent des lactobacilles et des bifidobactéries, ayant un effet bénéfique pour la santé) pour stimuler l'immunité intestinale en période néonatale et ainsi prévenir les réactions allergiques. L'un de ces probiotiques, le *Lactobacillus rhamnosus* GG, réduit la gravité des dermatites atopiques et le nombre d'enfants atteints, quand il est donné à titre préventif aux femmes enceintes, puis aux nouveau-nés et à leur mère pendant six mois. Ces observations cliniques devront néanmoins être confirmées par d'autres études.

Le microbiote favorise la tolérance aux protéines alimentaires et est indispensable au développement postnatal du système immunitaire intestinal. Il déclenche à la fois une réaction inflammatoire modérée qui circonscrit les bactéries dans la lumière intestinale, et des mécanismes régulateurs qui favorisent une tolérance vis-à-vis de la flore elle-même et des protéines alimentaires. Ces bactéries ont-elles besoin les unes des autres pour exercer leurs effets? Comment ces effets varient-ils au cours de la vie et selon les situations? Pour répondre, immunologistes et microbiologistes doivent continuer à travailler ensemble et... se tolérer !

articles

- K. FUJIMURA *et al.*, Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation, *Nature Medicine*, vol. 22, pp. 1187-1191, 2016.
- B. MARSLAND et O. SALAMI, Microbiome influences on allergy in mice and humans, *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 36, pp. 94-100, 2015.
- A. TROMPETTE *et al.*, Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis, *Nat. Med.*, vol. 20, pp. 159-166, 2014.
- O. IWEALA et C. NAGLER, Immune privilege in the gut: the establishment and maintenance of non-responsiveness to dietary antigens and commensal flora, *Immuno. Reviews*, vol. 213, pp. 82-100, 2006.
- A. FARIA et H. WEINER, Oral tolerance, *Immuno. Reviews*, vol. 206, pp. 232-259, 2005.
- M. KALLIOMAKI et E. ISOLAURI, Role of intestinal flora in the development of allergy, *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 3, pp. 15-20, 2003.



Depuis 200 ans, nous avons changé de mode de vie, de régime alimentaire, d'hygiène... La coexistence millénaire de l'être humain et de son microbiote est perturbée, ce qui se traduit par des maladies. Pour prévenir la perte d'équilibre, on peut compter sur l'alimentation.

Remettre sur pied

Patrick VEIGA est responsable de l'équipe Microbes & foods for health, du département Life science, à Danone Nutricia Research.

Muriel DERRIEN est responsable de la thématique de recherche Microbiote du département Life science, à Danone Nutricia Research.

Christine M'RINI est directrice du département Life science, Danone Nutricia Research.

EN 10 000 ans, nous sommes passés du statut de chasseur-cueilleur à celui d'*Homo modernicus*. Notre mode de vie en a été bouleversé, plus particulièrement depuis la révolution industrielle, et notre microbiote aussi qui a beaucoup perdu en diversité. Pour quelles conséquences ?

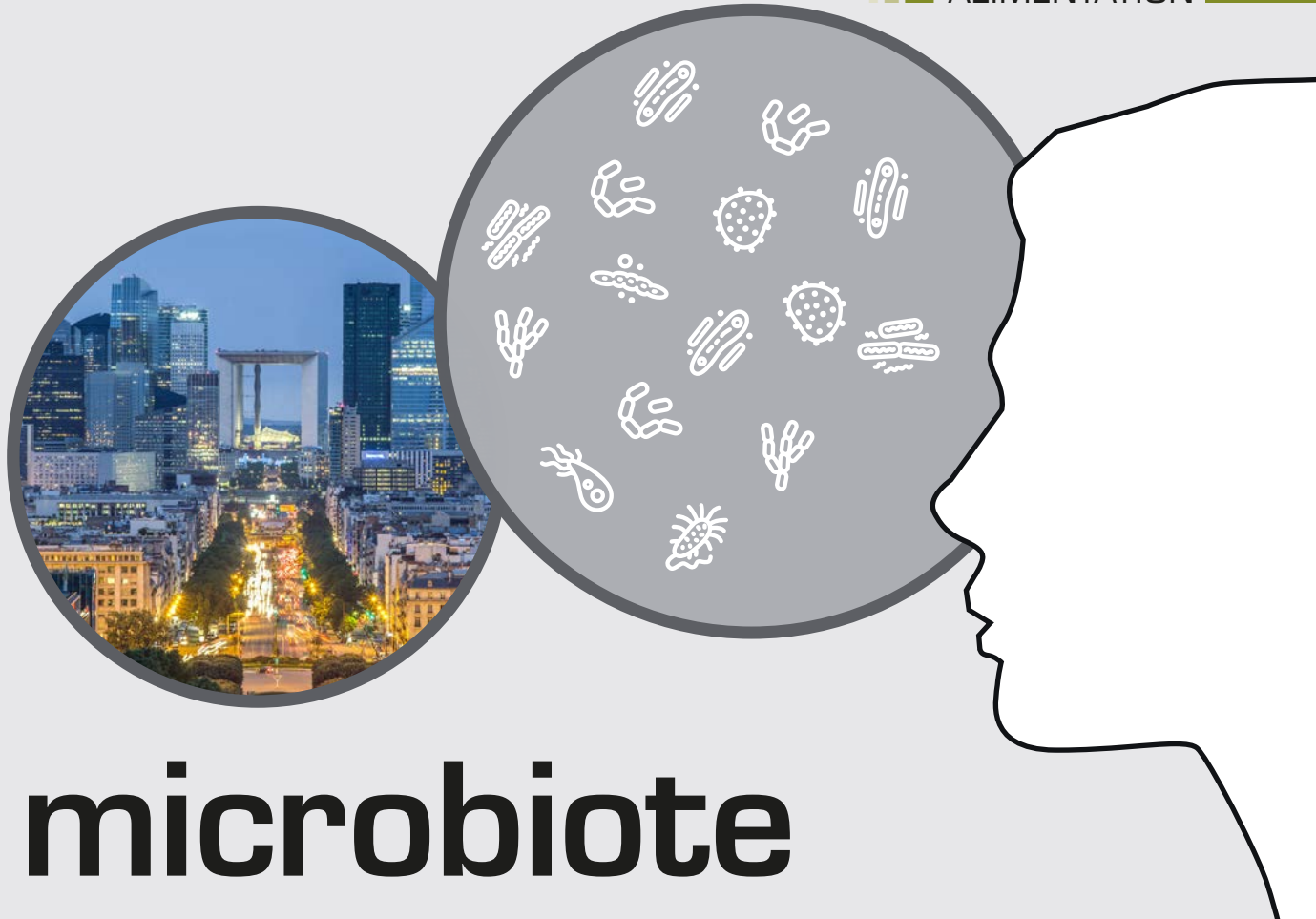
Commençons par une petite histoire. La bactérie marine *Zobellia galactonivorans* prolifère sur le nori, une algue rouge traditionnellement utilisée dans la préparation des makis. Ce végétal est riche en porphyrane, un polysaccharide particulier qu'exploitent les microorganismes grâce à des porphyranases, des enzymes qui dégradent ce sucre complexe. En 2010, une équipe française a révélé que chez les Japonais – grands consommateurs de sushis –, la bactérie intestinale *Bacteroides plebeius* a « capturé » un gène de porphyranase de la bactérie *Zobellia galactonivorans*. À l'inverse, ce transfert est absent du microbiote dans d'autres populations. Ainsi, au Japon du moins, *Bacteroides plebeius* peut exploiter une ressource de l'alimentation de l'hôte, qui en retour y gagne des métabolites à partir de cette ressource. C'est une stratégie gagnant-gagnant !

Cet exemple illustre la relation symbiotique ancienne qu'a développée l'être humain avec les bactéries de son environnement et celles qu'il héberge. De fait, nous tolérons jusqu'à 2 kilogrammes de bactéries dans notre tube digestif grâce à des stratégies immunitaires qui contrôlent leur prolifération. En retour, ces microbes nous apportent une quantité de bénéfiques. Pourtant, aujourd'hui, cet équilibre est menacé ou au moins fragilisé par de nombreux facteurs. Peut-on y remédier ?

Pour répondre, explorons l'intimité des liens entre microbiote et organisme humain. D'abord, ces bactéries représentent un réservoir d'activités métaboliques bien plus riche que celles recensées dans notre foie, l'organe humain pourtant le plus métaboliquement actif. Les enzymes produites par nos « invités » bactériens métabolisent des résidus du bol alimentaire qui ne sont peu ou pas absorbés dans l'intestin grêle. C'est notamment le cas des fibres dont la diversité exige une myriade d'enzymes différentes pour assurer leur dégradation.

Cette diversité correspond à celle des sucres (les briques de base des fibres) et à leur type d'enchaînement dans la structure des fibres qu'ils constituent. Certaines fibres sont plus fermentescibles – métabolisées par les bactéries – que d'autres. Aujourd'hui, et c'est le fruit de l'évolution, ces activités sont assurées en grande partie par les bactéries que nous hébergeons. Il s'agit en quelque sorte d'une « externalisation » des activités métaboliques complexes à nos partenaires bactériens.

Cette stratégie offre une flexibilité face à la variété de notre alimentation : quelle qu'elle soit, nous favorisons certaines bactéries, bénéfiques ou non. Par exemple, nous pouvons privilégier les bactéries capables de dégrader les fibres que nous ingérons. Le microbiote peut ainsi être assimilé à



le microbiote

une « usine métabolique » qui transforme une partie de ce que l'on mange en une source additionnelle de molécules cruciales pour le bon fonctionnement de la physiologie humaine, en assurant par exemple la production des vitamines, par exemple B et K.

Les métabolites du microbiote

Pour rester actif, le microbiote doit avoir accès à des sources de carbone, et les fibres en sont une. Elles sont transformées en acides gras à chaînes courtes (acétate, propionate, butyrate). Parmi eux, le butyrate joue un rôle clé pour la physiologie intestinale, car il est l'une des sources de carbone préférées des cellules épithéliales du côlon, celles qui tapissent l'intérieur de l'organe. Sans butyrate, ces cellules seraient en « carence » énergétique. C'est un exemple de la symbiose entre l'humain et les bactéries : le premier fournit à ses bactéries des fibres qui, en échange, les transforment en source de carbone pour les cellules épithéliales... On a montré récemment que le rôle du butyrate s'étend au-delà de cet aspect nutritionnel, puisqu'il intervient aussi dans la régulation des cellules du système immunitaire, en particulier des lymphocytes T régulateurs, les gardiens de la paix du système immunitaire.

Un autre exemple de transformation de molécules alimentaires par les bactéries en molécules

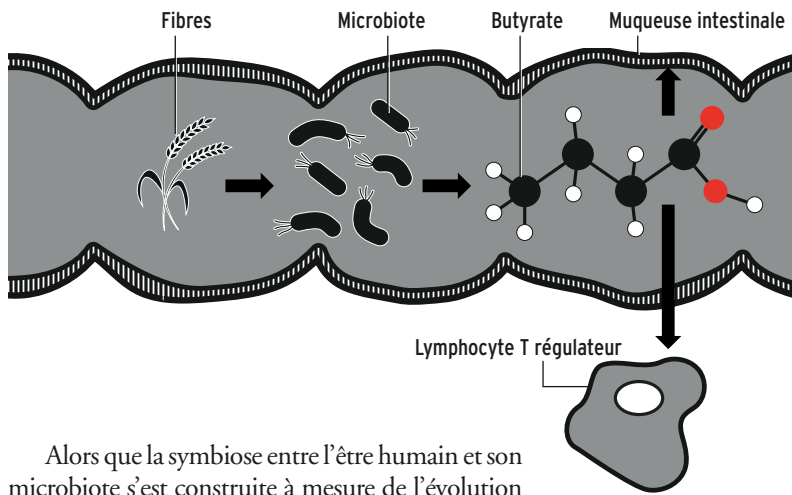
bénéfiques pour l'homme est celui des glucosinolates. Ces molécules sont caractéristiques des *Brassicaceae* (anciennement crucifères), une famille de plantes dont beaucoup figurent à notre alimentation : chou, navet, moutarde, radis, raifort, cresson... Les glucosinolates sont converties par le microbiote intestinal en isothiocyanates, par une enzyme, la myrosinase.

Les isothiocyanates nous sont utiles en ce qu'ils activent une cascade de gènes impliqués dans la réduction du stress oxydatif et dans la détoxification des noyaux cellulaires. L'activation de ces gènes expliquerait l'association positive entre la consommation de *Brassicaceae* et la protection contre différents cancers, maintes fois relevée dans des études épidémiologiques. Toutefois, la capacité du microbiote à convertir les glucosinolates en isothiocyanates varie selon les individus et il n'est pas improbable qu'une partie de la population soit plus exposée au risque de développer certains cancers à cause de son microbiote qui produirait moins d'isothiocyanates.

Aujourd'hui, les efforts de recherche se concentrent sur l'identification de l'ensemble des métabolites bénéfiques pour nous, hôtes de nos « invités » microbiens. Probablement une centaine voire des milliers de molécules produites par les microbes de nos intestins jouent un rôle dans le maintien de notre santé.

L'ESSENTIEL

- Le microbiote est essentiel pour les métabolites qu'il fournit à l'hôte.
- Depuis la révolution industrielle ainsi que l'invention des antibiotiques, il perd en diversité et en richesse.
- C'est l'une des causes possibles de l'augmentation de la fréquence de certaines maladies : allergies, diabète, obésité, inflammation chronique de l'intestin...
- L'alimentation, et notamment les produits fermentés et les fibres, a un rôle à jouer dans le rétablissement d'un microbiote sain.



LES FIBRES VÉGÉTALES, par exemple celles des céréales, sont dégradées par les bactéries du microbiote en acides gras à chaîne courte, notamment en butyrate. Cette molécule est essentielle à la protection de la muqueuse intestinale, mais aussi au contrôle des lymphocytes T régulateurs, les gardiens de la paix du système immunitaire.

Alors que la symbiose entre l'être humain et son microbiote s'est construite à mesure de l'évolution humaine, des changements récents dans notre style de vie moderne la remettent en cause. C'est le cas de plusieurs facteurs, dont les antibiotiques.

Les antibiotiques ont certes révolutionné la médecine moderne et sont devenus incontournables dans le traitement des infections bactériennes, mais ils peuvent entraîner des dégâts collatéraux en éradiquant une partie des bactéries résidant dans le tube digestif. Or ces bactéries commensales et non pathogènes contribuent au bon fonctionnement du microbiote.

On a longtemps cru que le microbiote était résilient et revenait systématiquement à un état semblable à celui d'avant la prise d'antibiotiques. Aujourd'hui, les données existantes remettent en cause ce paradigme. En réalité, les antibiotiques laisseraient dans l'écosystème microbien des « cicatrices » dont l'accumulation peut provoquer des effets indésirables à long terme. En effet, des études montrent que les enfants et les adultes ayant été exposés à un grand nombre d'antibiotiques pendant leur jeune âge, ont plus de risque de développer des maladies inflammatoires de l'intestin, des allergies et de l'obésité.

D'autres facteurs de la vie moderne auraient des répercussions sur l'équilibre du microbiote intestinal. Parmi eux, la naissance par césarienne. Cette pratique qui a sauvé de nombreuses vies empêche néanmoins l'inoculation du conduit digestif de l'enfant par le microbiote intestinal et vaginal de la mère. À tel point qu'aujourd'hui des chercheurs testent la possibilité d'inoculer les nourrissons nés par césarienne avec le microbiote vaginal de leur mère.

Par ailleurs, l'hygiène excessive, issue de la stérilisation à outrance de notre environnement, contribue à limiter les occasions de contact et de « réensemencement » de notre microbiote intestinal par de nouvelles bactéries de notre environnement. Les changements, apparus ces cent dernières années dans notre alimentation, ont eu un impact majeur sur la composition du microbiote des individus qui vivent dans les sociétés occidentalisées.

Nous nous concentrerons ici sur l'importance de l'alimentation, car si elle est bien une source

d'inquiétude au vu des consommations excessives ou inappropriées dans certains domaines, elle est aussi sans doute l'une des solutions les plus accessibles et les moins coûteuses à mettre en œuvre pour prévenir les déséquilibres du microbiote.

Prendre soin de son microbiote

Le « régime moderne » est caractérisé par une forte consommation de produits riches en sucres et en gras, et une plus faible consommation d'aliments à base de plantes (fruits et légumes frais ou céréales complètes). Compte tenu de l'importance de certains aliments en tant que précurseurs de molécules bénéfiques produites par le microbiote, ces changements, notamment ceux de ces dernières décennies, ont vraisemblablement eu des implications qui vont au-delà de l'aspect nutritionnel et qui pourraient être impliquées dans l'émergence de maladies à composante immunitaire. Des chercheurs ont estimé que pendant le paléolithique, qui a pris fin il y a quelque 10 000 ans avec l'invention de l'agriculture, la consommation quotidienne de fibres pouvait être supérieure à 100 grammes, alors qu'aujourd'hui elle atteint difficilement 20 grammes.

Des études chez l'animal ont montré qu'une alimentation appauvrie en fibres peut entraîner une réduction excessive du mucus intestinal qui tapisse et protège nos cellules intestinales. Le mucus est une ressource nutritionnelle pour certaines bactéries intestinales, qui profitent de l'appauvrissement en bactéries dépendant des fibres, pour fleurir dans un écosystème perturbé. Cette érosion du mucus engendrerait une plus grande vulnérabilité aux pathogènes.

En outre, la consommation amoindrie en fibres aurait pour conséquence la diminution de production d'acides gras à chaînes courtes et notamment de butyrate dont nous avons décrit le rôle essentiel. Ce déficit serait impliqué dans certaines maladies, telles que la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn... À cette aune, la consommation de fibres devient un enjeu de santé publique. Pour mieux cerner le problème, on doit encore déterminer les quantités de butyrate nécessaires *a minima* pour assurer le bon fonctionnement du microbiote. Cependant, la grande variabilité interindividuelle complique l'exploration. Toujours est-il que l'alimentation est un élément central dans la lutte contre la perte d'équilibre symbiotique entre l'homme et son microbiote.

À l'échelle de l'évolution, la révolution industrielle s'est déroulée hier, puisque à peine sept générations se sont succédé depuis. L'humanité a disposé de moins de deux cents ans pour s'adapter aux changements environnementaux liés à cette révolution. C'est très court, comparé à d'autres évolutions qui se sont déroulées sur des millénaires. On peut alors s'interroger : ces changements rapides sont-ils liés à l'émergence de maladies chroniques associées à des dysfonctionnements du système immunitaire,

telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, des allergies alimentaires toujours plus fréquentes, le diabète, l'obésité, certains cancers...

Toutes ces pathologies sont associées à des déséquilibres du microbiote intestinal. La nature des liens reste cependant mal connue. Les changements de microbiote sont-ils une conséquence de la maladie ou une cause? Pourquoi pas les deux? En effet, toutes ces maladies ont en commun une inflammation de bas niveau de la barrière intestinale. Or, même si on ne peut affirmer que le microbiote est à l'origine de ces maladies, on sait qu'un microbiote pro-inflammatoire contribuerait à les entretenir. Les traitements préventifs ou curatifs de ces maladies doivent par conséquent intégrer des solutions qui non seulement sont fondées sur le génome humain mais ciblent aussi le microbiote intestinal.

Certains spécialistes suggèrent que le microbiote intestinal « ancestral » serait plus favorable au maintien de la santé. Pour tester cette hypothèse, ils étudient en Afrique, en Amérique du Sud ou en Asie, le microbiote intestinal de populations qui n'ont pas adopté le mode de vie occidental et l'ont comparé à celui de populations occidentalisées. Résultat? Le microbiote des populations non occidentalisées est plus diversifié en espèces bactériennes et en capacités de dégradation de divers substrats : il est plus bénéfique.

Le microbiote est composé de nombreuses bactéries qui ont parfois des fonctions similaires, comme la dégradation de fibres, de protéines, de mucus... Cette redondance génétique et métabolique permet au microbiote de s'adapter au contenu du bol alimentaire et rend le microbiote intestinal plus résistant et résilient face aux perturbateurs de l'environnement.

Comparons un microbiote riche à une forêt tropicale et un microbiote pauvre à une plantation monoculture (bananeraie, hêtraie...). Vu d'hélicoptère, ces deux écosystèmes se ressemblent, mais le second serait ravagé par un parasite alors que le premier ne serait que perturbé. De même, les microbiotes peu diversifiés de nos sociétés occidentalisées seraient moins robustes et moins résilients. C'est une hypothèse de travail qui mérite des études approfondies.

Une hypothèse étonnante concernant ces microbiotes peu diversifiés a récemment été proposée par Martin Blaser, directeur du programme *Human Microbiome*, à l'université de New York. Dans son livre *Missing Microbes*, paru en 2014, il postule que la perte de diversité du microbiote observée chez les populations occidentalisées s'aggraverait de génération en génération. Sous la pression de nos modes de vie, les mères transmettraient à leurs enfants un microbiote toujours plus appauvri que celui qu'elles ont reçu.

Cette hypothèse est aujourd'hui reprise par d'autres chercheurs, notamment par Justin Sonnenburg, de l'université de Stanford, dont l'équipe a confirmé l'appauvrissement transgénérationnel du

microbiote chez des souris soumises à un régime faible en fibres. Compte tenu de l'importance de la diversité pour le bon fonctionnement d'un écosystème, ce résultat a de quoi inquiéter. Cette hypothèse, si elle est vérifiée chez l'être humain, signifierait que nos choix alimentaires ont un impact sur plusieurs générations *via* les modifications apportées au microbiote.

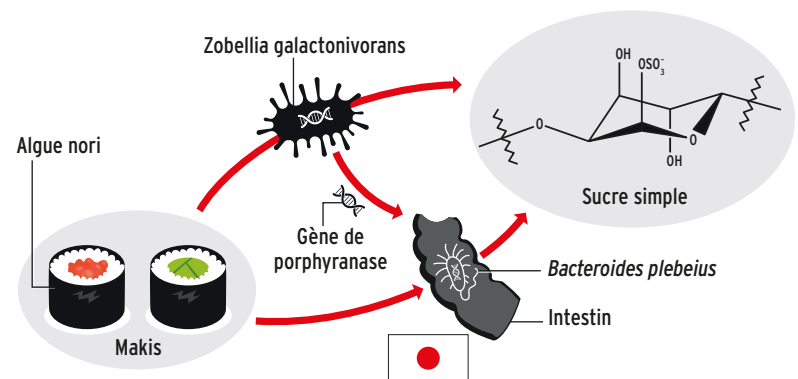
Favoriser la diversité alimentaire

Dans ce contexte, les microbiologistes ne peuvent que se réjouir des recommandations nutritionnelles faites par les agences nationales de nutrition recommandant la consommation de cinq fruits et légumes par jour. Toutefois, du point de vue du microbiologiste, ces recommandations devraient être précisées : ce n'est pas seulement la quantité de fruits ou légumes consommée qui importe, mais aussi leur diversité. Dans une étude récente, une équipe de l'Inra a révélé que la diversité du microbiote était corrélée à celle des aliments consommés.

Une autre façon d'augmenter la diversité du microbiote serait d'apporter des bactéries par l'alimentation. Elle en contient naturellement, par les bactéries présentes dans et à la surface de divers produits. Certains sont enrichis en microorganismes, dont des bactéries, après une fermentation. Ce procédé de transformation a été découvert fortuitement il y a 10 000 ans par des nomades qui l'ont adopté pour conserver les aliments plus longtemps et en améliorer le goût. La fermentation augmente également les valeurs nutritionnelles par rapport à l'aliment original grâce à la production de vitamines et d'autres nutriments par les ferments. Dans certains cas, elle rend même plus comestible un aliment! Ainsi, la fermentation des tubercules de manioc réduit fortement leur teneur en acide cyanhydrique, une molécule particulièrement toxique.

Pendant la fermentation, les bactéries ou les levures utilisent des sucres pour se multiplier et produire des métabolites, les plus abondants et fréquents étant l'acide lactique, l'acide acétique ou l'alcool selon le type de fermentation. Un exemple est la transformation du lait en yaourt par des bactéries lactiques. La production d'acide lactique augmente

LE NORI, l'algue qui entoure certains makis, héberge la bactérie *Zobellia galactonivorans*. Ce micro-organisme dégrade le porphyrane, un sucre complexe dont est constituée l'algue en sucres simples de l'algue grâce à des enzymes dédiées. Chez les Japonais, le gène de cet enzyme est passé dans le génome de *Bacteroides plebeius*, une bactérie du microbiote.



l'acidité du lait, ce qui entraîne la coagulation des protéines qu'il contient et inhibe la croissance de bactéries pathogènes.

La fermentation du lait s'est répandue dans les populations de façon concomitante à l'agriculture environ 8 000 ans avant notre ère pour conserver ce lait devenu plus abondant avec l'élevage. Le lait fermenté était alors un produit à haute valeur nutritionnelle puisqu'il est riche en protéines, en calcium, en vitamines et en autres micronutriments.

Une autre vertu associée à la fermentation du lait est sa meilleure digestibilité. En effet, le lait contient un sucre, le lactose qui, s'il n'est pas digéré dans la partie haute de l'intestin par la lactase humaine, arrive en trop grande quantité dans le côlon et est fermenté par les bactéries. Il en résulte un excès de gaz inconfortable. Certaines personnes ne produisent plus de lactase à l'âge adulte et ressentent un inconfort à la consommation de lait une fois passée l'enfance. Les produits laitiers fermentés, tels les yaourts, protègent le microbiote intestinal de cette arrivée importante de lactose grâce à deux mécanismes.

D'abord, les bactéries lactiques qui fermentent le lait consomment une partie du lactose qu'il contient. Ensuite, la lactase des ferments lactiques reste active dans l'intestin et continue le processus de dégradation du lactose *in situ*, dans nos intestins, et remplace en quelque sorte la lactase de notre enfance! Grâce à ces mécanismes, les personnes qui ne tolèrent pas le lait peuvent néanmoins consommer des produits laitiers fermentés.

Les bienfaits de la fermentation

Ces vertus de la fermentation du lait ont probablement contribué à son adoption par les éleveurs du néolithique, qui sinon auraient certainement abandonné la consommation du lait. Aujourd'hui encore, tous les bienfaits des yaourts n'ont pas été élucidés. Par exemple, une étude menée par une équipe de l'École de santé publique de l'université Harvard, aux États-Unis, a montré que la consommation de yaourts était associée à un risque moins élevé de diabète de type 2. Ces résultats, confirmés par d'autres, sont le centre d'intérêt de nombreux chercheurs.

La diversité des produits fermentés à travers le monde est incroyable: on en compte plus de 3 500! Dans les pays occidentaux, ce sont les yaourts, les fromages, le pain, la choucroute, le vin, la bière... Dans d'autres régions du monde, c'est le kéfir, un lait fermenté originaire du Caucase, le kombucha, un thé sucré fermenté né en Mongolie, le kimchi,

un plat traditionnel coréen composé de légumes fermentés... Ces produits sont de plus en plus disponibles dans les pays occidentaux.

Deux études menées aux États-Unis et aux Pays-Bas ont mis en évidence des associations positives entre la richesse du microbiote et la consommation régulière de produits fermentés. Ces études intéressent beaucoup la communauté scientifique, car elles suggèrent que la consommation régulière de produits fermentés pourrait stimuler la diversité microbienne.

Grâce à la fermentation, les bactéries procurent d'autres bénéfices. Si elles atteignent le côlon en étant actives, des bactéries produisant de l'acide lactique peuvent continuer à en fabriquer. Or ce composé est transformé par le microbiote en butyrate, une molécule que les cellules de l'hôte apprécient particulièrement.

Nous avons été les premiers à décrire ce phénomène chez l'être humain, grâce à une collaboration avec l'Inra. Nous avons montré que la consommation d'un produit laitier fermenté stimule des espèces bactériennes produisant du butyrate. Autres avantages attribués aux bactéries lactiques, elles favoriseraient un environnement plus acide du côlon qui inhibe la croissance des bactéries pathogènes sans nuire à celle des bactéries commensales.

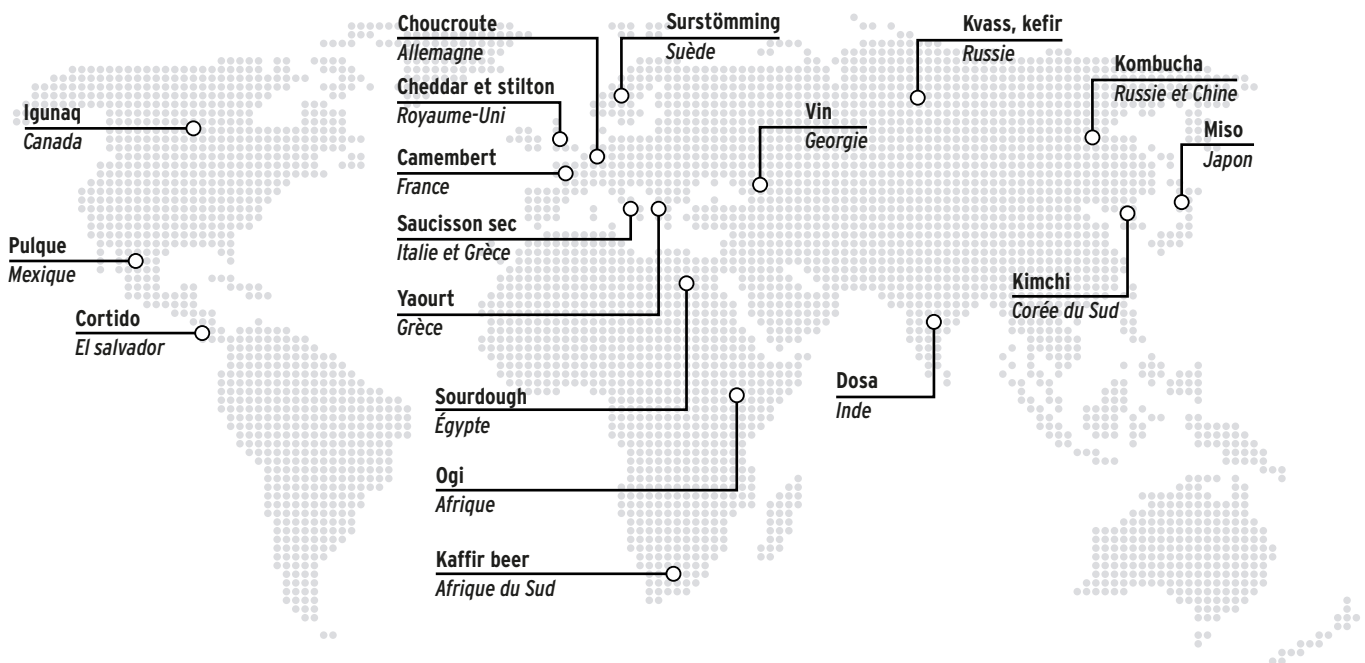
Le bactériologiste russe Élie Metchnikoff, Prix Nobel de médecine en 1908, avait déjà vu dans l'acide lactique une molécule clé pouvant participer au bon fonctionnement de l'écosystème digestif.

Certaines espèces de bactéries sont essentielles à la dégradation de substrats récalcitrants que d'autres ne peuvent dégrader. C'est le cas de *Ruminococcus bromii*, une espèce « clé de voûte », car elle est le cœur d'un système. De fait, elle peut dégrader l'amidon résistant et le décomposer en molécules plus simples, qui seront ensuite utilisées par d'autres bactéries intestinales. Ce processus de « nutrition croisée » entre bactéries, fréquent dans le microbiote intestinal, garantit une métabolisation optimale des nutriments.

La disparition de *Ruminococcus bromii*, à la suite par exemple d'une prise d'antibiotiques, aurait un effet dévastateur sur les bactéries qui dépendent des nutriments qu'elle fournit. À l'inverse, une stimulation de cette bactérie augmenterait la diversité du microbiote. Plusieurs équipes scientifiques à travers le monde s'intéressent à ce principe afin de mieux caractériser les bactéries « clés » et mieux comprendre comment leur présence varie selon les microbiotes.

Diverses études ont montré qu'un changement radical de régime alimentaire pendant quelques

La diversité
du microbiote
est associée à la consommation
régulière de produits
fermentés et de fibres



jours, par exemple une cure de courte durée, ne bouleverse pas drastiquement la composition du microbiote. Néanmoins, certaines espèces et fonctions du microbiote sont modifiées. Dans le cas d'un régime riche en graisses animales, des bactéries opportunistes et pro-inflammatoires, telle *Bilophila wadsworthia*, prolifèrent grâce aux acides biliaires qu'elles consomment et qui sont produits en plus grande quantité. En revanche, d'autres espèces pâtissent de ce régime. C'est le cas des bactéries Firmicutes qui métabolisent les polysaccharides végétaux, ces composés étant plus rares.

Cependant, alors que de nombreuses études ont évalué l'impact d'une intervention nutritionnelle à court terme, de quelques semaines à quelques mois, des données disponibles plaident pour une association sur le long terme du profil alimentaire et du microbiote. En d'autres termes, une alimentation améliorée ne serait profitable que sur le long terme. Reste à trouver les moyens efficaces d'inciter les citoyens à adopter une alimentation et un style de vie sains.

Une alimentation sur mesure ?

En la matière, l'un des défis sera de tendre vers une personnalisation des recommandations nutritionnelles, en tenant compte du microbiote intestinal, propre à chacun, et des facteurs environnementaux. Cela passera par l'élaboration d'algorithmes performants qui tiendront compte d'une multitude de variables liant l'alimentation, le génotype, le mode de vie et bien sûr, le microbiote. Récemment, une équipe israélienne a montré la validité de cette approche en développant un outil

statistique fondé sur des données individuelles collectées sur une grande cohorte. Ce programme prédit la réponse glycémique de chaque sujet en fonction du repas consommé. Les chercheurs se sont aperçus que certains individus peuvent consommer de la glace sans risquer de développer un diabète, alors que d'autres non !

Grâce aux progrès des techniques de séquençage, on peut d'ores et déjà collecter des informations sur des cohortes de plus de 1 000 personnes, ce qui était inconcevable il y a à peine cinq ans. Ainsi, depuis quelques années, de grandes cohortes sont suivies dans plusieurs pays : les chercheurs étudient la santé, le régime alimentaire, et notamment la composition et la fonction du microbiote intestinal. Le *big data* aura un rôle à jouer dans la préconisation des recommandations nutritionnelles en lien avec le microbiote.

En parallèle de ces travaux académiques, le grand public peut aussi recevoir des informations sur son microbiote, grâce à des initiatives fondées sur le financement participatif. Nées il y a plus de cinq ans aux États-Unis, ces initiatives ont fait des émules en Grande-Bretagne, aux Pays-Bas... Sur le plan scientifique, ces approches mettent au jour des associations entre style de vie, régime alimentaire et microbiote, sur un grand nombre de sujets, ce qui rend l'analyse plus robuste.

Sur le plan individuel, ce suivi au long cours offre un regard objectif sur son propre microbiote intestinal et indirectement sur la qualité de son régime alimentaire. Ce n'est pas anodin, car beaucoup de personnes imaginent, à tort, avoir un régime alimentaire sain. Bientôt, notre microbiote nous aidera à être notre propre nutritionniste ! ■

LA FERMENTATION est un procédé de transformation des aliments universel. On la rencontre sur les cinq continents à travers de nombreuses spécialités alimentaires.

articles

- M. DERRIEN et P. VEIGA, Rethinking diet to aid human-microbe symbiosis, *Trends Microbiol.*, vol. 25, pp. 100-112, 2016.
- M. DERRIEN et J. VAN HYLCKAMA, Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota, *Trends Microbiol.*, vol. 23, pp. 354-366, 2015.

livre

- M. BLASER, *Missing Microbes*, Henry Holt & Co., New York, 2014.

Les microbes font-ils grossir ?



Certains microbiotes intestinaux favorisent le développement de l'obésité et des pathologies associées, tel le diabète. Modifier leur composition pourrait aider à combattre ces maladies.

Philippe GÉRARD
est chercheur au laboratoire
Micalis (UMR 1319, Inra,
AgroParisTech),
à Jouy-en-Josas.

Prenez votre poids et divisez-le par le carré de votre taille, en mètres. Le nombre obtenu est votre indice de masse corporelle (IMC). Supérieur à 25, il trahit un surpoids. Au-delà de 30, il correspond à l'obésité. En 2005, environ 1,6 milliard d'adultes étaient en surpoids dans le monde et, parmi eux, au moins 400 millions étaient obèses. En France, l'enquête nationale ObEpi a révélé que 15 % des individus étaient obèses en 2012 (contre seulement 8,5 % en 1997), auxquels s'ajoutaient 32,3 % « seulement » en surpoids. Pour expliquer ce fléau de notre temps, on incrimine le mode de vie et des prédispositions génétiques. Mais jusque dans les années 2000, on a négligé un autre acteur, pourtant crucial dans le développement de cette pathologie et de ses complications : le microbiote intestinal, c'est-à-dire l'ensemble des bactéries qui peuplent notre tube digestif.

L'enjeu de comprendre les origines de cette maladie est important, car elle s'accompagne d'un risque accru de développer d'autres maladies telles que le diabète, l'athérosclérose, des pathologies hépatiques ou encore certains cancers. Certes, la modification du mode de vie au cours des dernières décennies, marquée par



L'ESSENTIEL

- Le microbiote intestinal de chaque individu est unique.
- Néanmoins, entre les personnes obèses et celles sans surpoids, on constate des différences dans sa composition.
- Des études chez la souris suggèrent que certaines bactéries favoriseraient le développement de l'obésité, tandis que d'autres en protégeraient.
- De nouvelles stratégies thérapeutiques sont envisagées, visant à favoriser la croissance de bactéries intestinales bénéfiques à l'aide de prébiotiques.

© Sebastian Kaulitzki/shutterstock.com

une alimentation plus riche et une diminution de l'activité physique, joue assurément un rôle dans le développement de l'obésité. De même, il ne fait plus guère de doute que des variants de certains gènes prédisposent à la maladie. Toutefois, il est aussi désormais admis que d'autres facteurs sont nécessaires pour expliquer l'augmentation constante de sa prévalence au cours des dernières décennies.

Parmi ces facteurs, l'implication du microbiote intestinal est une hypothèse apparue il y a une dizaine d'années. Depuis, de nombreuses études, la plupart fondées sur l'observation et l'utilisation d'animaux dépourvus de microbiote intestinal – des animaux dits axéniques –, ont montré la contribution de ce microbiote dans le développement de l'obésité et de pathologies associées. Plus récemment, des études effectuées chez l'homme ont confirmé que les personnes obèses hébergent un microbiote intestinal déséquilibré, ce qui ouvre la porte à de nouvelles stratégies visant à moduler ce microbiote afin de prévenir ou traiter l'obésité et les pathologies associées (voir *Le bonheur est dans la variété*, par J. Doré, page 22).

Stérile *in utero*, le nouveau-né se retrouve à la naissance en contact avec des bactéries qui, rapidement, colonisent son tube digestif. Lors d'un accouchement par voie naturelle, le microbiote fécal maternel constitue la source principale de bactéries colonisatrices (on observe d'ailleurs

des différences de microbiote entre enfants nés par voie basse ou par césarienne, mais aucun lien avec l'obésité n'a été observé à ce jour). Puis d'autres bactéries, provenant de la nourriture, de l'environnement ou du contact avec les parents, entrent en contact avec le nouveau-né et participent à la complexification progressive du microbiote de l'enfant. Ce n'est que vers l'âge de 2 ou 3 ans qu'un microbiote proche de celui de l'adulte est définitivement installé.

Un kilo de bactéries dans l'intestin

Chez l'adulte, la densité bactérienne est maximale dans le côlon distal, avec 10^{11} bactéries par gramme de selles. Au total, plus de 10^{14} bactéries colonisent notre tube digestif. Ces bactéries, environ mille espèces différentes, représentent approximativement un kilogramme de notre masse corporelle. À cela s'ajoute la présence d'eucaryotes unicellulaires (des organismes constitués d'une cellule présentant un noyau) tels que des levures ou des protozoaires dont l'importance, en termes de quantité et de fonction, est encore mal connue (voir l'entretien avec H. Sokol, page 36).

Jusqu'aux années 1980, la caractérisation du microbiote intestinal était réalisée à l'aide des seules techniques de culture, qui ne prenaient en compte que 30 % environ des microorganismes présents. Depuis, des outils moléculaires ont été développés et ont permis de montrer que trois

COMMENT LA FLORE INTESTINALE CONTRÔLERAIT LE STOCKAGE DES

La quantité de graisses stockée dans l'organisme pourrait être liée à la composition du microbiote intestinal. C'est ce que suggère une étude menée en 2004 chez la souris. Colonisées avec le microbiote intestinal d'une souris normale, des souris sans germes, de masse grasse inférieure à la normale, se sont mises à grossir, même avec un apport alimentaire réduit. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ce phénomène.

L'un d'eux est l'augmentation de la quantité de sucres simples absorbés par l'organisme. Certains sucres complexes ingérés ne sont pas digestibles par l'organisme. En revanche, les bactéries intestinales les coupent en sucres simples qui, eux, sont absorbés par les parois intestinales et rejoignent la circulation sanguine. Chez les souris sans germe qui viennent de recevoir un microbiote, l'afflux de sucres simples associé aboutirait à une augmentation de la synthèse des lipides dans le foie (voir la figure ci-contre).

L'utilisation de ces sucres complexes par le microbiote intestinal aboutit aussi à la production d'acides gras à chaînes courtes (butyrate, acétate,

propionate) qui constituent une source d'énergie pour notre corps (environ 10 % du total chez les omnivores, et jusqu'à 70 % chez les ruminants). Ces acides gras participent aussi à l'augmentation de la masse grasse des souris de l'expérience.

Par ailleurs, l'inoculation du microbiote intestinal inhibe sélectivement l'expression d'une protéine nommée Angptl4 (*Angiopoietin-like protein 4*) dans les cellules qui tapissent l'iléon, la dernière partie de l'intestin grêle. La protéine Angptl4 est un inhibiteur d'une enzyme, la lipoprotéine lipase, nécessaire pour le stockage des graisses dans le tissu adipeux (l'ensemble des cellules graisseuses de l'organisme).

La lipoprotéine lipase libère les acides gras de leurs transporteurs, ce qui leur permet d'atteindre les cellules graisseuses et d'y être stockés. Angptl4 circule dans le sang et empêche l'enzyme de libérer les acides gras, limitant ainsi leur stockage. En inhibant Angptl4, le microbiote favorise donc une activité plus élevée de la lipoprotéine lipase, et ainsi une augmentation du stockage de lipides dans les cellules graisseuses.

grandes familles rassemblent la plus large part des bactéries dominantes dans l'intestin : *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*.

Au sein de ces familles, la plus grande partie des espèces observées dans le microbiote fécal d'un individu lui sont propres, même si un petit nombre d'espèces (quelques dizaines) pourraient constituer un cœur phylogénétique partagé par la plupart des humains. Enfin, si la composition du microbiote intestinal varie d'un individu à l'autre, le profil des espèces dominantes semble stable pour un individu donné, sur des échelles de temps allant jusqu'à plusieurs années.

Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions physiologiques dont les répercussions pour l'hôte sont, pour la plupart, bénéfiques. Parmi ces grandes fonctions, la fermentation des substrats disponibles dans le côlon, le rôle de barrière à la colonisation par les microorganismes pathogènes, la synthèse de vitamines, le développement et la maturation du système immunitaire intestinal et les interactions avec les cellules épithéliales participent au maintien de la santé de l'hôte.

L'influence du microbiote intestinal sur la physiologie de l'hôte a en particulier été mise en évidence grâce à l'étude d'animaux dépourvus de microbiote intestinal. Des élevages de tels animaux dans des enceintes stériles existent depuis plus d'un demi-siècle. Les animaux présentent un certain nombre d'anomalies physiologiques

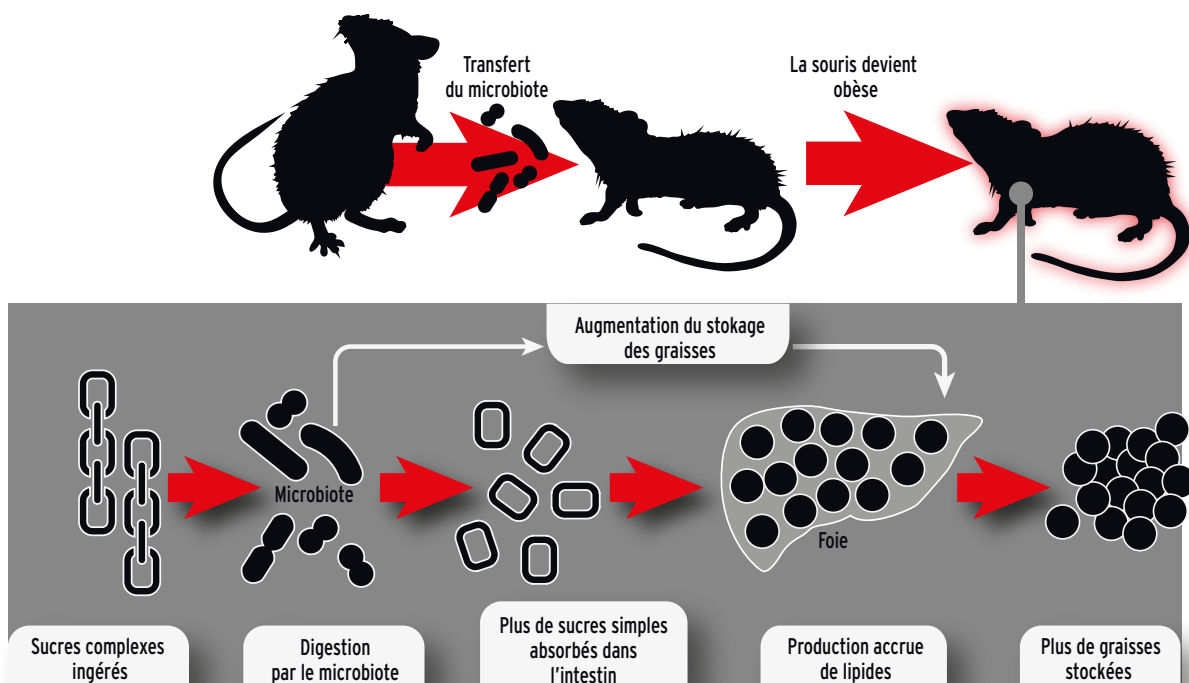
qui peuvent être corrigées en quelques semaines par l'inoculation d'un microbiote complexe et, parfois, d'une seule espèce bactérienne. L'observation de ces animaux a ainsi permis d'établir l'importance du microbiote intestinal pour le bon fonctionnement des organismes hôtes. Elle a aussi révélé l'implication de ce microbiote dans un nombre croissant de maladies, dont l'obésité et les pathologies associées.

Le gras des bactéries

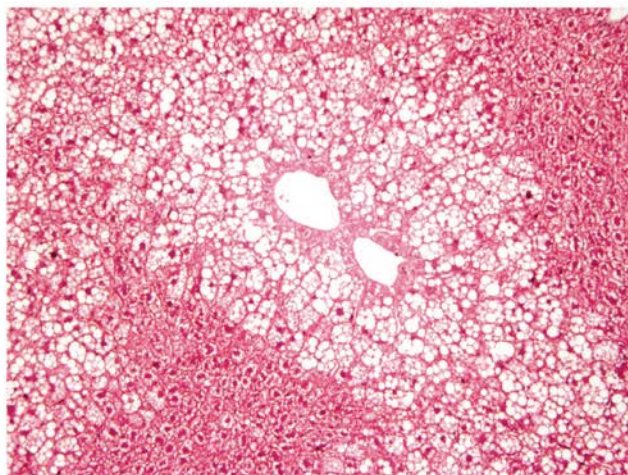
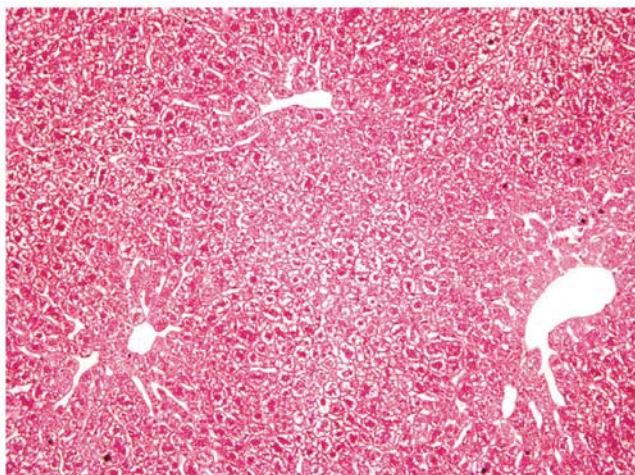
Dès 1983, Bernard Wostmann, de l'université Notre-Dame aux États-Unis, et ses collègues avaient observé que des rongeurs sans microbiote avaient besoin de 30 % de calories supplémentaires pour maintenir leur masse corporelle par rapport à des animaux normaux (avec microbiote). Cette observation était cependant passée inaperçue jusqu'à des travaux récents menés par l'équipe de Jeffrey Gordon, de l'université Washington de Saint-Louis, aux États-Unis – les premiers à proposer une implication du microbiote intestinal dans le développement de l'obésité.

En 2004, Jeffrey Gordon et ses collègues ont montré que la quantité de masse grasse présente chez des souris normales (donc avec microbiote) était supérieure de 42 % à celle de souris sans germes du même âge et de la même souche. De plus, la colonisation de ces souris axéniques par un microbiote intestinal aboutissait à une augmentation de 60 % de la masse grasse en

GRAISSES



TROUBLES MÉTABOLIQUES : LA FLORE INTESTINALE EST AUSSI IMPLIQUÉE



Le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans le développement non seulement de l'obésité, mais aussi des troubles métaboliques associés, telle une stéatose hépatique, une lésion du foie. C'est ce que montre l'implantation dans l'intestin de souris sans germes du microbiote soit d'une souris en bonne santé, soit d'une

souris présentant des troubles métaboliques, dont une stéatose hépatique. Contrairement aux premières (à gauche), les secondes ont développé une stéatose hépatique massive en réponse à un régime hyperlipidique, qui se traduit par l'accumulation de gouttelettes de lipides dans les cellules du foie (à droite, en blanc).

© Stephan Bouet, Atelier d'histologie, INRA

deux semaines malgré une réduction de la prise alimentaire. Les biologistes ont proposé plusieurs mécanismes pour expliquer comment le microbiote intestinal pouvait faciliter le stockage des graisses chez son hôte (voir l'encadré page 60).

D'une façon ou d'une autre, le microbiote intestinal semblait être un élément clé du contrôle de ce stockage – ce que plusieurs travaux ont confirmé quelques années plus tard. Jeffrey Gordon et ses collègues ont observé non seulement que les souris axéniques avaient une masse grasse moins importante que leurs congénères non stériles, mais qu'elles restaient minces en réponse à un régime riche en graisses. Les souris avaient beau ingérer des lipides, elles n'en stockaient pas plus.

Les bactéries jouent sur le sucre

De même, notre équipe à l'Inra de Jouy-en-Josas a montré que, soumises à un régime riche en graisses, les souris axéniques prenaient trois fois moins de poids que les souris normales nourries de la même façon. De plus, leur métabolisme des sucres et des graisses était différent : les souris axéniques ainsi nourries présentaient moins de sucres et d'insuline dans le sang et régulaient mieux leur glycémie (la concentration de sucre dans le sang). Elles avaient aussi moins de lipides dans le sang et plus de cholestérol dans le foie. Ces résultats mettaient en évidence l'importance du microbiote intestinal dans la régulation des métabolismes glucidique et lipidique chez l'hôte.

Quelles sont les bactéries intestinales responsables de ce phénomène ? Pour répondre à cette question, on a d'abord recherché si des souris génétiquement obèses (dont le gène de la leptine, une hormone régulant la satiété, avait été muté) hébergeaient un microbiote différent de celui de souris sauvages. La réponse fut positive : le microbiote des souris obèses présentait une proportion accrue de bactéries de la famille des *Firmicutes* et une plus faible proportion de *Bacteroidetes*, associées à une présence plus importante d'une autre famille, les *Archaea* méthanogènes. Il fallait donc à présent déterminer si les différences de composition du microbiote entraînaient des différences dans le métabolisme des aliments. Notamment, le microbiote des souris obèses extrayait-il de façon plus efficace l'énergie présente dans les aliments ? Plus le nombre de calories extraites est important, plus leur stockage sous la forme de graisses l'est aussi.

Là encore, la réponse fut positive. On a observé, d'une part, que le microbiote de souris génétiquement obèses présentait une plus grande proportion de gènes impliqués dans la digestion des sucres complexes et, d'autre part, que le nombre de calories résiduelles présentes dans les fèces de ces souris était plus faible que celui de souris minces, signe que les souris obèses récupéraient plus d'énergie des aliments que les souris minces.

Enfin, pour confirmer que des microbiotes distincts modulent de façon différente le métabolisme énergétique de l'hôte, les microbiotes de souris obèses ou de souris non mutées ont

été transférés chez des souris sans germes. L'augmentation de la masse de graisses s'est révélée plus importante chez les souris qui avaient reçu le microbiote de souris obèses : les souris receveuses avaient acquis des capacités de stockage des graisses comparables à celles de leurs donneuses obèses.

Plus récemment, notre équipe a observé que le type de microbiote implanté influe non seulement sur le développement de l'obésité, mais aussi sur les troubles métaboliques associés. Nous avons remarqué que lorsqu'on administre un régime riche en graisses à des souris normales, certaines, mais pas toutes, développent des troubles métaboliques fréquemment associés à l'obésité, tels qu'une résistance à l'insuline ou une stéatose hépatique – une lésion du foie liée à une accumulation de graisses dans les cellules hépatiques (voir la figure page ci-contre).

Afin de déterminer si le microbiote intestinal était responsable de ces réponses différentes au régime hyperlipidique, deux groupes de souris axéniques ont été colonisés soit avec le microbiote d'une souris qui avait développé une résistance à l'insuline et une stéatose hépatique, soit avec le microbiote d'une souris qui n'avait pas développé ces complications métaboliques.

Les deux souris donneuses avaient suivi un régime riche en graisses pendant 16 semaines et avaient le même poids. Le groupe ayant reçu le premier microbiote a alors développé une hyperglycémie et une hyperinsulinémie (les concentrations de sucres et d'insuline dans le sang étaient plus élevées que la normale), signes d'un dysfonctionnement du métabolisme des sucres. En revanche, les souris ayant reçu le second microbiote présentaient une glycémie normale. Les premières souris avaient aussi développé une stéatose, contrairement aux secondes.

Ainsi, un nombre croissant d'études utilisant des animaux axéniques et des transplantations de microbiote ont montré que celui-ci peut être une cause du développement de l'obésité et des pathologies associées. Les bactéries responsables de ces effets restent peu connues. Néanmoins, Liping Zhao et ses collègues de l'université de Shanghai, en Chine, ont récemment isolé une bactérie candidate dans l'intestin d'un patient obèse. Implantée seule dans le tube digestif de souris axéniques, cette bactérie, nommée *Enterobacter cloacae* B29, les rend obèses en réponse à un régime hyperlipidique, ce dont seul un microbiote complexe s'était révélé capable jusqu'à présent.

Microbiote et inflammation

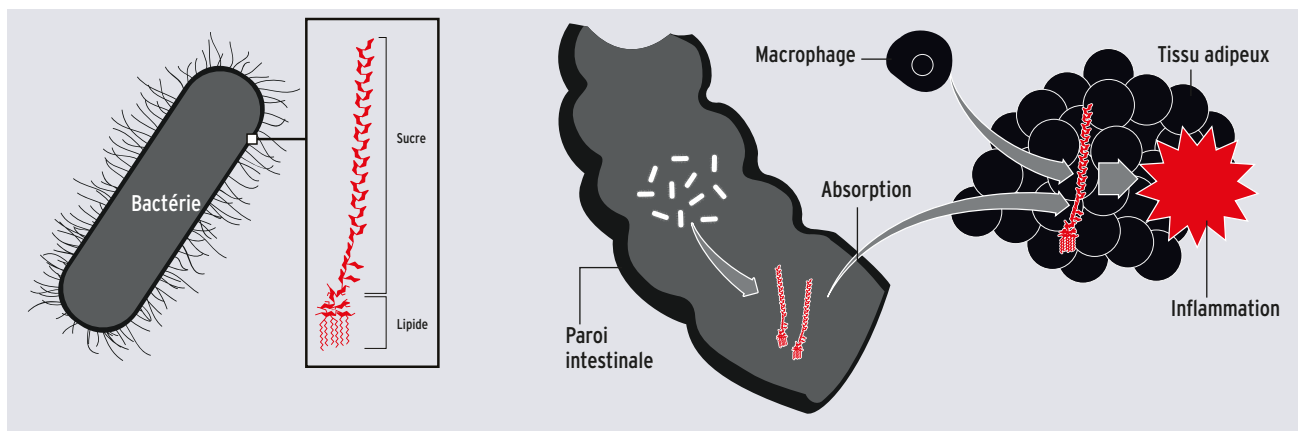
L'obésité, ainsi que ses complications métaboliques telles que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2..., est associée à une inflammation chronique peu intense. Cette constatation récente a conduit Patrice Cani, de l'université catholique de Louvain, en Belgique, et ses collègues à proposer un mécanisme liant le microbiote intestinal et cette inflammation systémique.

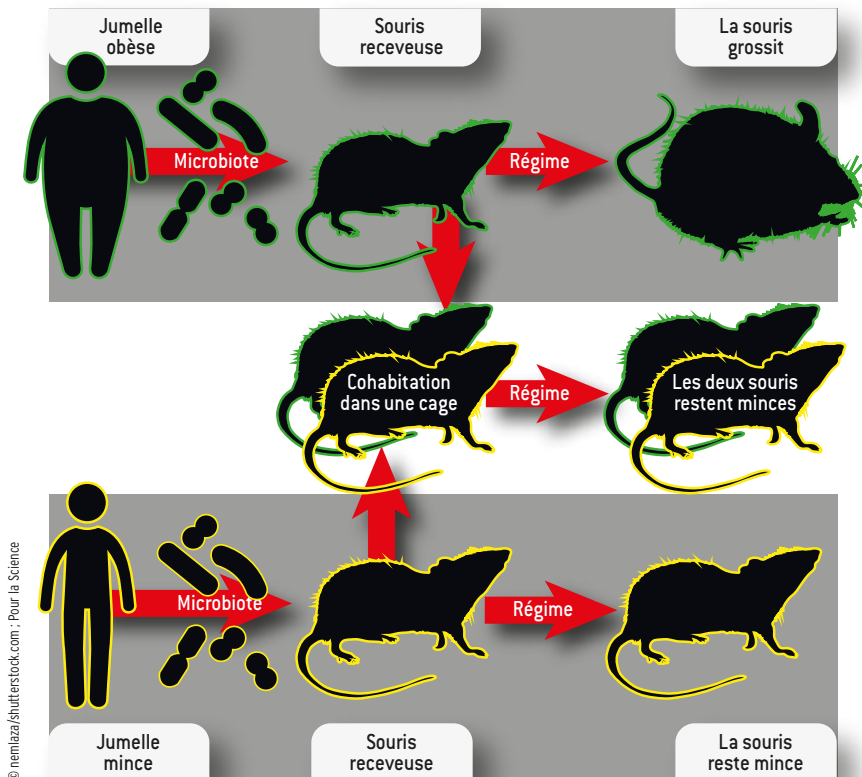
Leur hypothèse est que les lipopolysaccharides (notées LPS, ces molécules hybrides ont une partie lipidique et une autre « sucrée »), constituants de la paroi de certaines bactéries présentes dans l'intestin, agiraient comme un facteur déclenchant lors d'une alimentation riche en graisses. Les LPS sont parmi les molécules les plus inflammatoires. En temps normal, ils sont libérés de façon continue dans l'intestin à la mort des bactéries. Ils sont alors absorbés par les parois intestinales, puis transportés dans l'organisme. De par leur partie lipidique, ils atteignent les régions cibles des lipides - le tissu adipeux. Ils sont alors reconnus par

des cellules du système immunitaire - des macrophages - qui déclenchent une réaction inflammatoire. La concentration de LPS est cependant trop faible pour que l'inflammation soit détectable.

En revanche, plusieurs études chez la souris ont montré qu'un régime hyperlipidique, en altérant le microbiote intestinal, facilite l'absorption de LPS par la paroi intestinale et augmente sa concentration dans le sang. Cette augmentation pourrait entraîner une réaction inflammatoire chronique dans tout l'organisme, telle celle observée dans l'obésité et ses complications.

Chez l'homme, le lien de cause à effet n'est pas établi, mais plusieurs travaux suggèrent que les LPS pourraient jouer un rôle dans l'apparition des troubles liés à un mauvais métabolisme. Notamment, la concentration de LPS dans le sang est plus élevée chez des individus présentant un diabète de type 2.





LE MICROBIOTE INTESTINAL d'un humain mince peut protéger une souris de l'obésité. On le montre en transférant les microbiotes d'un couple de sœurs jumelles, l'une obèse, l'autre mince (cette différence s'explique par des microbiotes distincts), dans l'intestin de souris sans germes. Soumises à un régime pauvre en graisses et riche en fibres, les souris ayant reçu le microbiote « obèse » ont grossi (*en haut*), contrairement aux autres (*en bas*). Mais quand les souris cohabitaient, aucune ne grossissait (*au centre*) : manger les crottes des souris à microbiote « mince » a protégé celles ayant un microbiote « obèse ».

À l'inverse, l'équipe de Patrice Cani, à l'université catholique de Louvain, en Belgique, a montré que l'espèce *Akkermansia muciniphila* peut avoir un effet protecteur vis-à-vis de l'obésité. Cette bactérie, qui représente 3 à 5 % du microbiote intestinal chez une personne en bonne santé, se nourrit du mucus qui tapisse l'intestin. L'équipe avait observé que, soumises à un régime hyperlipidique, des souris avaient tendance à devenir obèses et que la proportion d'*Akkermansia muciniphila* dans leur microbiote diminuait fortement. Ils ont alors administré cette bactérie aux souris devenues obèses, ce qui a entraîné une perte de poids, en particulier de masse grasse, associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Ecce Homo

Les études chez l'homme ont aussi confirmé que les proportions des grandes familles bactériennes dans le microbiote intestinal diffèrent entre personnes obèses et personnes minces. À commencer par la première étude du lien entre microbiote intestinal et obésité chez l'homme, réalisée en 2006 par l'équipe de Jeffrey Gordon.

Les biologistes de l'université Washington ont comparé le microbiote d'humains obèses

et minces. Ils ont observé que les sujets obèses hébergeaient une moindre proportion de *Bacteroidetes* et plus de *Firmicutes* que les sujets minces, comme cela avait été décrit chez la souris. La composition du microbiote pouvait-elle changer lorsque les personnes obèses maigrissaient ? Pour le savoir, les biologistes ont soumis les 12 sujets obèses de l'étude à un régime hypocalorique, appauvri soit en lipides, soit en glucides. La perte de poids a permis de restaurer un profil bactérien similaire à celui des sujets minces, indépendamment du type de régime instauré. En outre, plus la perte de poids était importante, plus la proportion de *Bacteroidetes* dans leur microbiote augmentait. Ainsi, la proportion de ces bactéries dans le microbiote semblait liée au degré de surpoids. Avaient-elles un effet protecteur vis-à-vis de l'obésité ?

La réponse obtenue n'est pas claire : après cette première étude chez l'humain, de nombreux laboratoires ont à leur tour comparé le microbiote d'individus minces et obèses, et les conclusions étaient discordantes. Ainsi, une étude réalisée chez des vrais et des faux jumeaux adultes a confirmé que les sujets obèses présentaient une plus faible proportion de *Bacteroidetes* dans leur microbiote que les sujets minces. Mais cette fois, elle était associée à une plus grande proportion d'*Actinobacteria*, tandis que la proportion de *Firmicutes* ne différait pas entre obèses et non-obèses. À l'inverse, d'autres études n'ont pas observé de différence entre obèses et minces dans les proportions de *Bacteroidetes*, ou ont noté une plus grande proportion de cette population chez les individus obèses.

Plus récemment, une étude menée par le consortium international *MetaHIT* a porté sur une cohorte de 292 adultes danois comprenant 123 personnes non obèses et 169 obèses. Ce projet, coordonné par l'Inra, rassemblait 14 organismes de recherche et industriels européens (France, Allemagne, Danemark, Espagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni) et la Chine. Les chercheurs ont analysé le génome bactérien intestinal de ces individus grâce à une nouvelle technique, la métagénomique quantitative. Il ressort que deux groupes d'individus se distinguent selon le nombre de gènes microbiens différents de leur microbiote. Ainsi, environ un quart des individus sont « pauvres » en espèces bactériennes, avec un microbiome (l'ensemble des gènes du microbiote) constitué de moins de 500 000 gènes bactériens, tandis que le reste de la population héberge un microbiote plus diversifié comprenant 600 000 gènes en moyenne.

Et si l'on retrouve ces deux groupes aussi bien chez les individus obèses que chez les individus non obèses, les personnes pauvres en bactéries

intestinales ont un risque plus important que les personnes riches en bactéries de développer des complications liées à l'obésité : diabète de type 2, problèmes lipidiques, hépatiques, cardiovasculaires, voire certains cancers... Par ailleurs, une intervention nutritionnelle ayant pour objectif de réduire l'indice de masse corporelle de patients obèses s'est révélée plus efficace chez ceux hébergeant un microbiote riche en bactéries.

L'ensemble de ces résultats ne permet donc pas d'établir un type de microbiote intestinal associé à l'obésité, mais suggère plutôt qu'une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques contribue à l'établissement, chez un individu, d'un microbiote spécifique, qui pourrait alors favoriser ou non le développement d'une obésité. Par ailleurs, ces résultats ne permettent pas de déterminer si les différences de microbiote observées chez l'homme sont les causes ou les conséquences de l'obésité.

Quand manger des crottes fait maigrir

C'est ainsi que l'idée de transférer des microbiotes humains à des souris axéniques est apparue. En effet, si le microbiote intestinal est la cause de la prise de poids chez certains individus obèses, leur microbiote devrait également être capable de rendre des souris obèses ! Encore une fois, l'expérience a été effectuée par l'équipe de Jeffrey Gordon, en 2013. L'étude a été réalisée avec le microbiote de jumelles dont une seule des deux était obèse. Les microbiotes des sœurs jumelles ont donc été transférés à des souris axéniques. Les souris receveuses ont alors exprimé le même phénotype que les jumelles donneuses : les souris ayant reçu le microbiote de la jumelle obèse sont devenues obèses, tandis que celles ayant reçu le microbiote de la jumelle mince restaient minces (voir la figure page ci-contre). Plus étonnant encore, lorsque les souris ont été mises à cohabiter dans la même cage après le transfert de microbiotes, toutes restaient minces. Comment expliquer ce phénomène ?

Les souris sont coprophages, c'est-à-dire qu'elles mangent leurs crottes et peuvent ainsi échanger leurs microbiotes. Et dans ce cas précis, le microbiote issu de la jumelle mince est capable de supplanter celui de la jumelle obèse et de coloniser l'ensemble des souris. En particulier,

des bactéries de la famille *Bacteroidetes* et issues du microbiote de la jumelle mince se sont révélées capables de coloniser les souris qui avaient reçu le microbiote de la jumelle obèse. Ces bactéries pourraient donc être responsables de la protection observée.

Ces résultats indiquent qu'il existe non seulement un type de microbiote capable de rendre obèse, mais aussi un microbiote capable de protéger contre le développement de l'obésité et susceptible de remplacer le microbiote obésogène. On pourrait donc imaginer, chez des patients obèses, de remplacer le microbiote intestinal existant par un microbiote capable de limiter le développement de l'obésité.

Soigner avec du microbiote ?

Ce procédé, nommé transplantation fécale, est appliqué depuis des décennies à des patients atteints d'infections récurrentes à *Clostridium difficile*, une bactérie responsable de colites potentiellement mortelles. Dans ce cas, la transplantation fécale se révèle trois à quatre fois plus efficace que les antibiotiques ! Chez des patients obèses, la méthode a été utilisée pour la première fois à l'hôpital de Groningue, aux Pays-Bas. Le microbiote intestinal de donneurs minces a été infusé à des donneurs obèses souffrant d'un syndrome métabolique (un ensemble de symptômes liés à un mauvais métabolisme). Bien que ce traitement n'ait eu aucun impact sur le poids des patients receveurs, leur sensibilité à l'insuline a été améliorée, avec des effets perdurant six semaines après l'infusion du microbiote.

Si cette méthode n'est probablement pas amenée à être généralisée dans le traitement de l'obésité et des pathologies associées, elle montre qu'une modification du microbiote intestinal peut améliorer, chez l'homme, des paramètres physiologiques liés à ces pathologies. De ce fait, de nouvelles stratégies visant à moduler le microbiote intestinal, essentiellement nutritionnelles, pourraient voir le jour prochainement afin de combattre le développement de l'obésité. En particulier, l'utilisation de prébiotiques, c'est-à-dire de sucres complexes échappant à la digestion dans l'intestin grêle et favorisant la croissance ou l'activité des bactéries intestinales bénéfiques à notre santé, pourrait corriger les déséquilibres du microbiote associés à l'obésité et contribuer à une perte de poids, dans le cadre d'une prise en charge plus générale de la pathologie. ■

On ignore encore si les différences de microbiote observées chez l'homme sont les causes ou les conséquences de l'obésité

articles

• H. YAN *et al.*, *Regulated inflammation and lipid metabolism in colon mRNA expressions of obese germfree mice responding to Enterobacter cloacae B29 combined with the high fat, Diet*. *Front Microbiol.*, vol. 7, 1786, 2016.

• T. LE ROY *et al.*, *Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice*, *Gut*, vol. 62, pp. 1787-1794, 2013.

• V. RIDAURA *et al.*, *Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice*, *Science*, vol. 341, 1241214, 2013.

• N. DELZENNE *et P. CANI*, *Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition*, *An. Rev. of Nutrition*, vol. 31, pp. 15-31, 2011.

Le microbiote, maître du foie

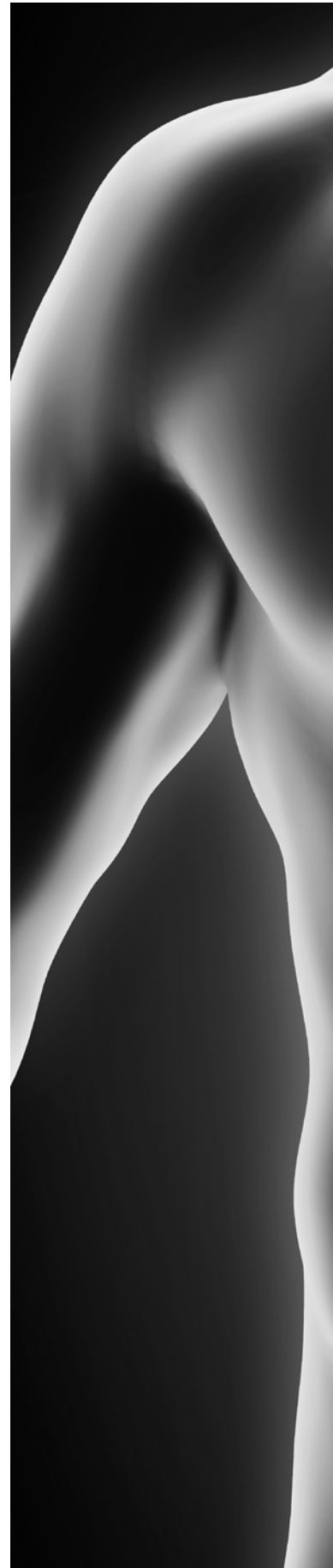
Laura WRZOSEK et Anne-Marie CASSARD travaillent dans l'équipe Microbiote intestinal, macrophages et inflammation hépatique (Inserm U996, DHU Hepatinov, Labex LERMIT) à Clamart, à l'université Paris-Sud/Paris-Saclay.

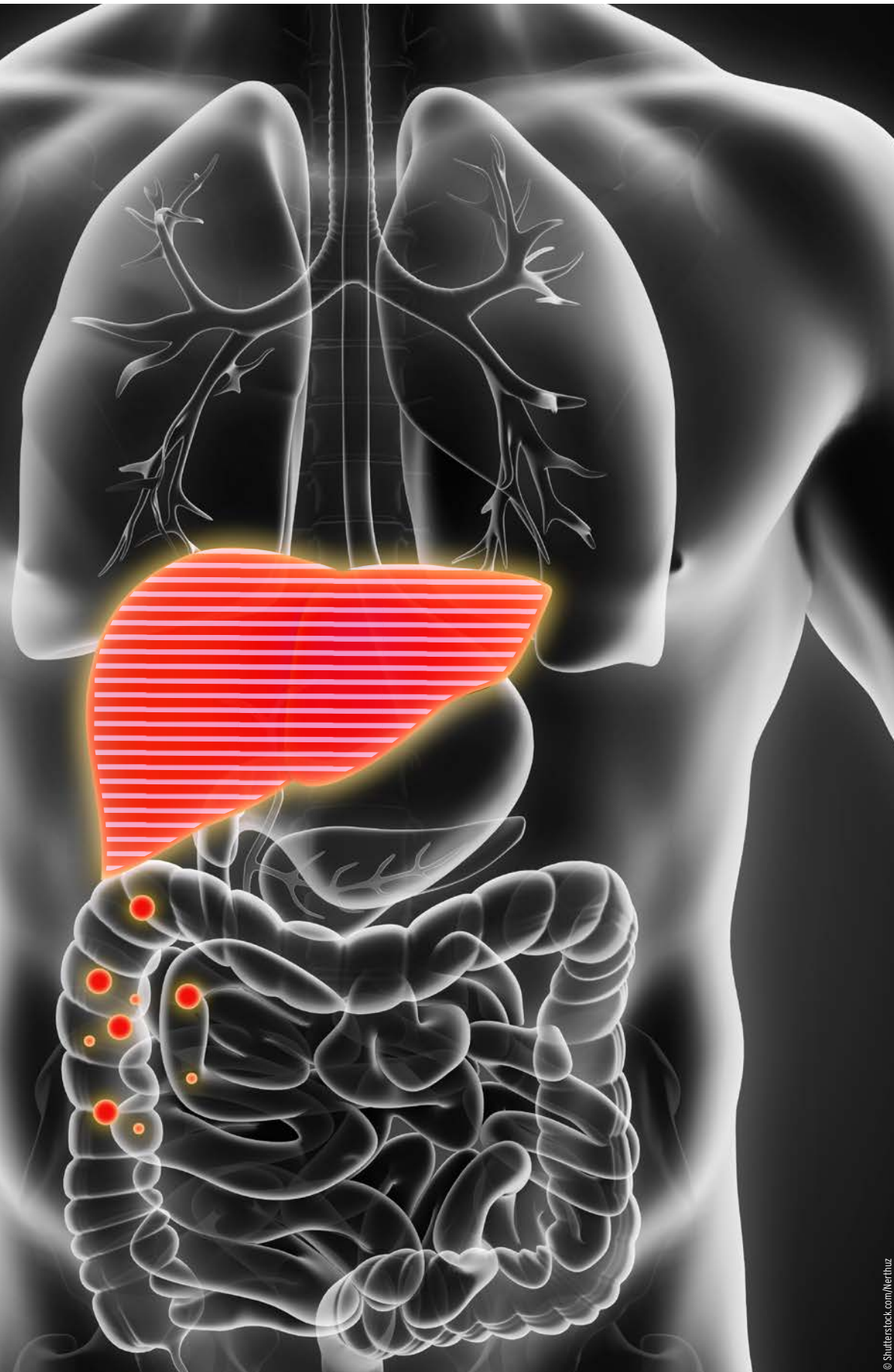
Gabriel PERLEMUTER travaille dans la même équipe et est également chef du service Hépatogastroentérologie et Nutrition (AP-HP), à l'hôpital Antoine-Béclère, à Clamart.

De plus en plus d'études montrent que le microbiote intestinal joue un rôle clé dans le bon fonctionnement du foie. Cette flore serait donc une porte d'entrée efficace pour traiter ou prévenir les maladies de cet organe.

Après la peau, le foie est l'organe le plus lourd du corps humain. Il le mérite tant ses fonctions sont nombreuses. Jugez plutôt. Il intervient dans le métabolisme des glucides, et notamment la fabrication, le stockage et la libération du glucose, ce qui lui confère un rôle central dans le contrôle de la glycémie. Le cholestérol y est produit, dégradé et transformé en acides biliaires. Le foie emmagasine les vitamines A, B₂, D, K et E, ainsi que le fer et le cuivre. Il synthétise plusieurs facteurs de coagulation et sert de « poubelle » aux vieux globules rouges et blancs. C'est également le foie qui détruit les toxines et les médicaments. Cela en fait un organe essentiel à la bonne santé de l'organisme. Pour ce faire, il est en situation de vigie pour garder un œil sur tout. C'est particulièrement vrai avec un autre grand axe du corps, le tube digestif.

De fait, le foie et le tube digestif sont intimement liés par des connexions anatomiques et physiologiques. En effet, le foie comporte une double vascularisation : il est à 25 % irrigué par l'artère hépatique, qui vient du cœur *via* l'aorte et à 75 % par la veine porte, un vaisseau qui relie l'intestin au foie. Il est ainsi continuellement exposé aux nutriments, toxines, antigènes alimentaires, microorganismes ou





L'ESSENTIEL

- Le foie a un accès direct au tube digestif via la veine porte.
- Il reçoit ainsi de nombreux produits bactériens du microbiote, voire des bactéries entières.
- Une déficience de la barrière intestinale se traduit par des dysfonctionnements hépatiques, la maladie alcoolique du foie et la stéatopathie métabolique.
- Des études chez la souris et l'être humain ont confirmé ces liens et l'importance du microbiote.
- C'est une nouvelle piste pour espérer un jour soigner les maladies du foie.

L'INTESTIN COMMUNIQUE directement avec le foie. Le microbiote influence donc sur le métabolisme de l'organe le plus actif de notre corps.

produits microbiens provenant du tube digestif. Ce sont ces liens entre foie et microbiote que l'on découvre aujourd'hui, notamment dans le développement de certaines maladies.

Foie et microbiote, deux poids lourds

Rappelons ce qu'est le microbiote (le nouveau nom scientifique de la flore intestinale). Il représente l'ensemble des microorganismes commensaux, c'est-à-dire non pathogènes, vivant dans un environnement spécifique. Il peut s'agir de bactéries, de virus, de parasites ou encore de champignons. À l'échelle de notre organisme, on trouve différents microbiotes, par exemple au niveau de la peau, de la bouche, du vagin... Le microbiote intestinal est le plus important d'entre eux, avec 10^{12} à 10^{14} microorganismes, soit 10 fois plus que le nombre de cellules constituant notre corps, pour un poids de 1,5 à 2 kilos ! C'est l'équivalent du foie !

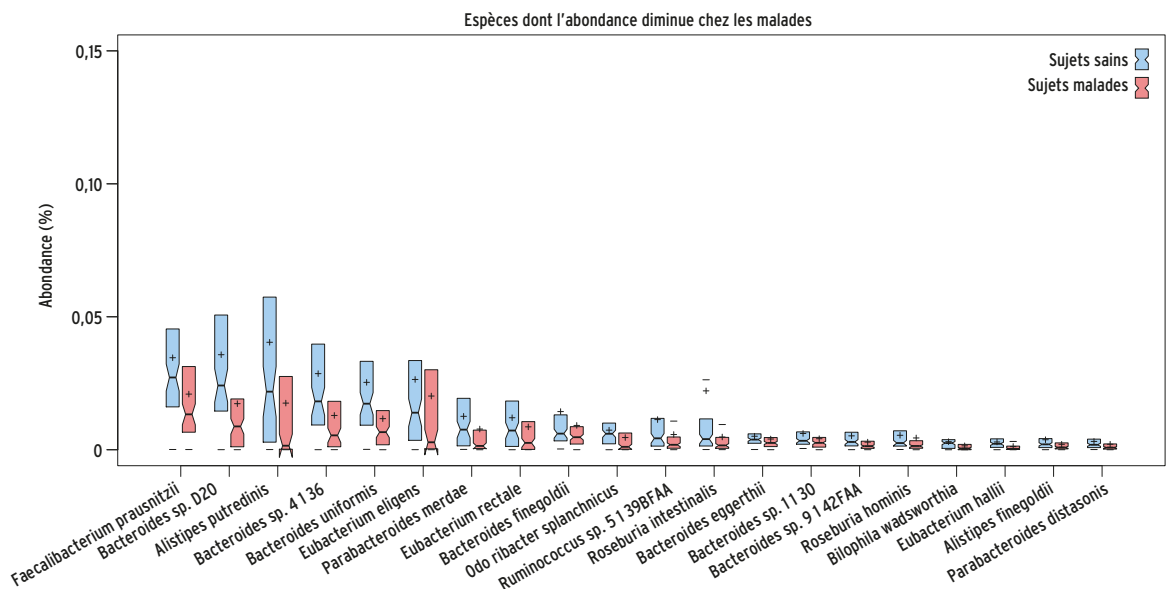
Aujourd'hui, le microbiote intestinal est au cœur de nombreuses études scientifiques en raison de son importance et de son implication dans le maintien de notre bonne santé, mais également dans de nombreuses pathologies. Dans ce contexte, l'étude du microbiote intestinal représente un énorme enjeu.

Après l'ère de la bactériologie classique, les techniques d'exploration du microbiote ont été révolutionnées ces dernières années grâce à l'avènement des techniques de biologie moléculaire qui permettent d'étudier non seulement les bactéries cultivables, mais surtout les bactéries non cultivables. La plus célèbre est la métagénomique qui permet d'analyser globalement l'ensemble des gènes d'une population composée d'espèces différentes. C'est un nouveau champ d'étude du microbiote qui s'est ouvert à la communauté scientifique, et les spécialistes du foie, les hépatologues, en profitent.

CIRRHOSE ET MICROBIOTE

La composition du microbiote est modifiée quand l'individu est atteint d'une cirrhose. C'est ce qu'ont montré Lanjuan Li et ses collègues, de l'université de Zhejiang, à Hangzhou, en Chine, et ses collègues. Ils ont analysé le microbiote de 98 malades (en rose) et l'ont comparé à celui de 83 sujets sains (en bleu), tous étant des Chinois de l'ethnie des Han. Les résultats, qui portent sur 5 382 817 gènes, montrent que certaines bactéries sont moins nombreuses chez les premiers que chez les seconds et que d'autres sont à l'inverse plus nombreuses. On retrouve cette

différence aussi bien au niveau des phylums (a et b) qu'au niveau des genres (*non représentés*) et des espèces (c et d, seules les 20 espèces les plus abondantes de chaque groupe sont représentées pour plus de clarté). Ainsi, au niveau des phylums, on constate que les *Bacteroidetes* sont moins nombreux chez les malades, alors que les *Proteobacteria* et les *Fusobacterium* sont plus abondants. Ces résultats sont un premier pas (il en reste encore beaucoup) pour soigner la cirrhose hépatique par des traitements ciblant le microbiote intestinal.



Selon des études récentes, une des étapes précoces dans le développement des maladies hépatiques serait une altération de la barrière intestinale. Elle se traduit par une augmentation de la perméabilité intestinale, accélérant ainsi l'exposition du foie au passage des produits d'origine digestive.

Deux foies, deux mesures

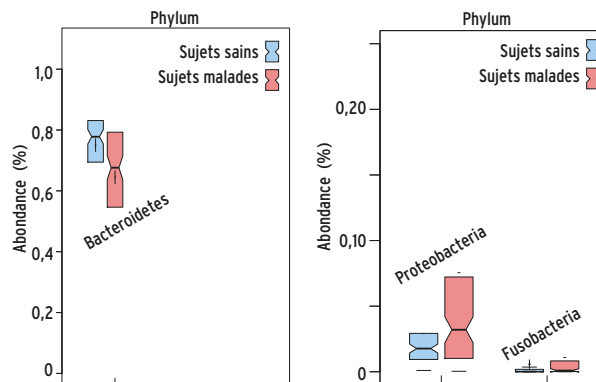
L'ensemble des lésions hépatiques observées à la suite de l'abus d'alcool (la maladie alcoolique du foie), du surpoids et de l'obésité (la stéatopathie métabolique, en anglais *non-alcoholic fatty liver disease*) peuvent être regroupées sous le terme d'hépatopathies métaboliques et nutritionnelles. L'obésité et la maladie alcoolique du foie constituent les premières causes de maladies hépatiques dans les pays occidentaux. Les lésions hépatiques qui les caractérisent couvrent un large spectre qui s'étend de la stéatose isolée (des gouttelettes lipidiques s'accumulent dans le foie), réversible

et bénigne, à l'inflammation hépatique puis à la fibrose, la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire, c'est-à-dire le cancer du foie.

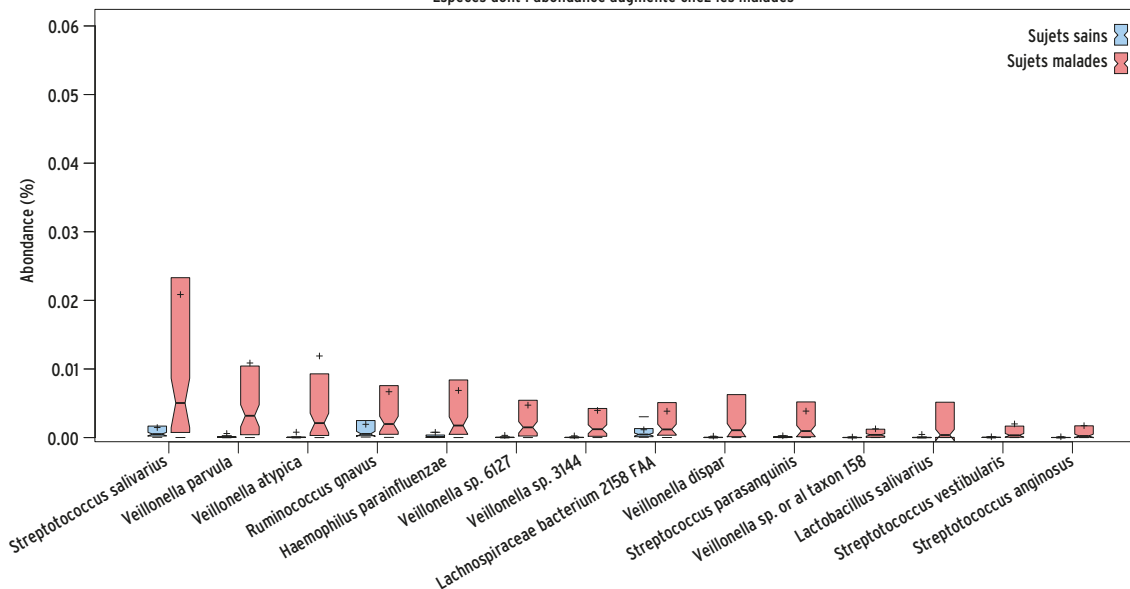
Nous ne sommes pas égaux face au risque de développer un surpoids ou une obésité. À apport calorique équivalent, certains individus garderont un poids normal, alors que d'autres auront tendance à grossir facilement. Cette inégalité se retrouve également pour le risque de développer une maladie hépatique, qu'elle soit liée au surpoids ou à une consommation excessive d'alcool. Ainsi, pour une consommation d'alcool équivalente en quantité et en durée, ou bien à surpoids équivalent, la majorité de la population ne développera que des lésions peu sévères, mais une minorité (environ 20 %) évoluera vers des stades plus graves de la maladie, à savoir une hépatite sévère, une fibrose, une cirrhose voire un carcinome hépatocellulaire.

De ces observations, on peut déduire que des facteurs secondaires, des cofacteurs autres

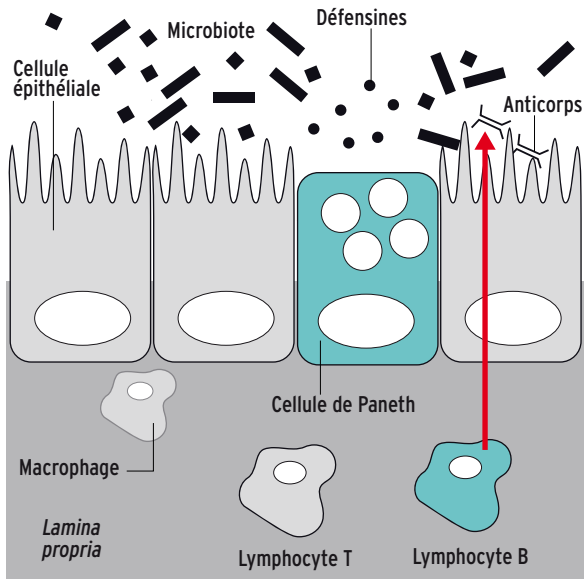
LA CIRRHOSE se traduit par un bouleversement du microbiote. Certaines bactéries sont moins nombreuses (*en rose, a et c*), d'autres sont plus abondantes (*en rose, b et c*). On ignore encore si ce déséquilibre est une cause de la maladie ou une conséquence.



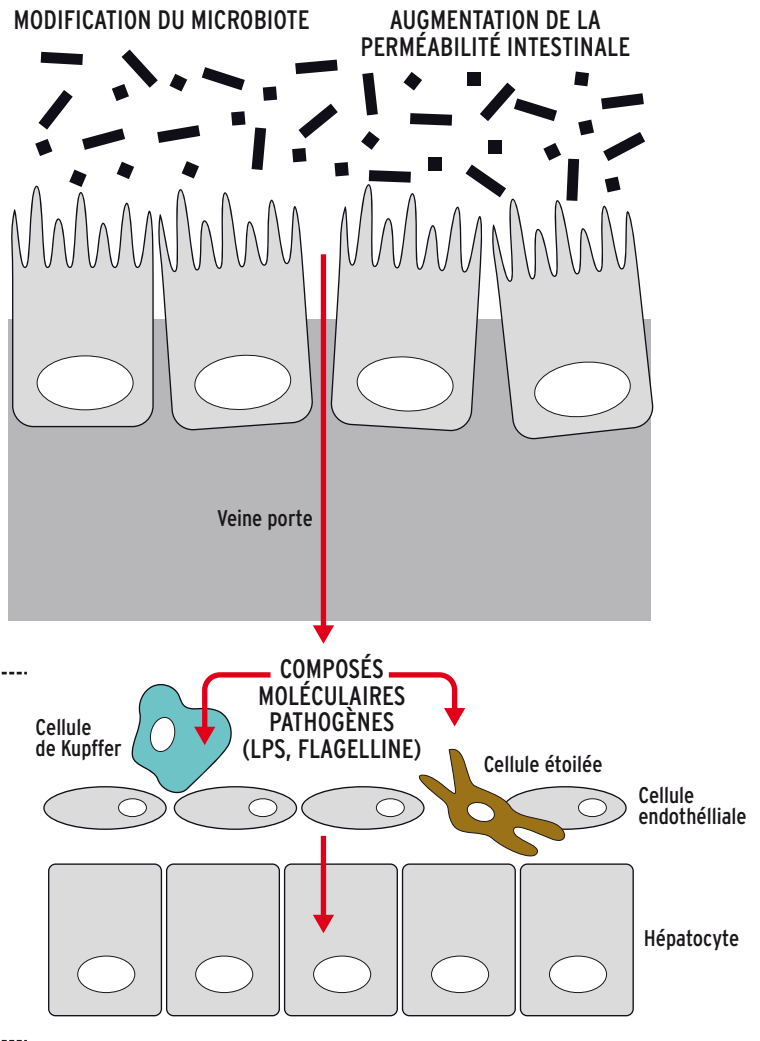
Espèces dont l'abondance augmente chez les malades



SUJET SAIN



SUJET MALADE



UN MICROBIOTE SAIN (à gauche) assure l'intégrité de la barrière intestinale. En revanche, un déséquilibre du microbiote peut favoriser, par divers mécanismes (à droite), une maladie du foie. Des composés microbiens peuvent activer des récepteurs TLR et NLR du système immunitaire inné, ce qui entraîne des conditions pro-inflammatoires propices à la maladie.

que l'élément principal (alcool, surpoids...), participent au déclenchement de la maladie et à son évolution. Ces dernières années, le microbiote intestinal est apparu comme un de ces cofacteurs influençant la susceptibilité au développement de la maladie alcoolique du foie et de la stéatopathie métabolique (liée au surpoids et à l'obésité).

Cette idée est renforcée par le fait que l'altération de la barrière intestinale observée dans ces pathologies constitue une voie d'entrée de composés bactériens au potentiel inflammatoire, voire de bactéries entières. Cette brèche de la barrière intestinale associée à une dysbiose, c'est-à-dire à un déséquilibre du microbiote intestinal, observée dans ces pathologies, fait du microbiote intestinal un cofacteur idéal dans les maladies hépatiques. L'étude du microbiote intestinal chez des patients atteints d'une pathologie hépatique couplée à l'utilisation de modèles animaux a permis de mettre en exergue l'importance du microbiote intestinal.

L'ensemble de ces résultats est à l'origine de nouveaux concepts validés par des études expérimentales. Elles montrent par exemple que l'on peut transmettre la sensibilité humaine à l'action délétère de l'alcool vers la souris par les bactéries intestinales. Elles suggèrent également qu'il existerait des profils de bactéries qui rendraient sensible à l'alcool ou, au contraire, des profils de bactéries qui protégeraient de l'action néfaste de l'alcool sur le foie.

Aux souris alcooliques anonymes

En poursuivant dans cette voie de recherche, on espère découvrir des bactéries protectrices qui pourraient être utilisées comme probiotiques pour améliorer l'état du foie des personnes souffrant de problèmes d'alcool. On peut aussi se demander si l'effet protecteur de ces bactéries serait en mesure de dépasser l'alcool et s'étendre aux autres causes de maladies du foie, telles les hépatites virales, auto-immunes ou liées au surpoids.

Pourquoi sommes-nous tous inégaux face au risque de développer une maladie alcoolique du foie sévère ? Même si l'identification du microbiote intestinal comme un facteur pouvant influencer sur le développement de la maladie alcoolique du foie est récente, dès les années 1990 les chercheurs avaient mis en évidence que l'utilisation d'antibiotiques, qui vont cibler les bactéries du microbiote intestinal, protégeait les rongeurs du développement de lésions hépatiques suite à une consommation d'alcool.

Le microbiote et l'alcool

Plus récemment, notre équipe a étudié à partir de selles le microbiote intestinal de patients ayant une consommation excessive d'alcool afin de décrire les populations bactériennes présentes. Nous avons observé des profils différents du microbiote intestinal en fonction de la gravité de la maladie alcoolique du foie. En d'autres termes, parmi les patients ayant une consommation excessive d'alcool, ceux présentant des stades sévères de la maladie avaient un microbiote intestinal différent de ceux ne présentant pas de lésions hépatiques graves. Cela restait encore descriptif.

Pour étudier la causalité et dépasser le stade de la simple corrélation, nous avons réalisé des expériences de transfert de microbiote humain chez des souris axéniques, c'est-à-dire des souris sans germe et donc totalement stériles. Les souris axéniques qui ont reçu le microbiote intestinal d'un patient ayant développé une maladie alcoolique du foie sévère ont elles aussi développé des lésions hépatiques après consommation d'alcool.

En revanche, les souris axéniques qui ont reçu le microbiote intestinal d'un patient ayant une consommation excessive d'alcool, mais sans atteinte hépatique sévère, n'ont pas développé de lésions hépatiques après consommation d'alcool. Ces résultats sont reproductibles chez la souris normale, non axénique et donc exposée à divers microorganismes et porteuse d'un microbiote « normal ».

Mieux encore, il était possible de guérir les souris ayant développé des lésions hépatiques (porteuses d'un microbiote de patient ayant une consommation excessive d'alcool atteint d'une maladie alcoolique du foie sévère) en changeant le microbiote délétère des souris pendant la consommation d'alcool par un microbiote protecteur, provenant d'un patient alcoolique mais sans atteinte hépatique.

De plus, nous avons observé chez la souris, comme chez l'homme, une inégalité face à la toxicité hépatique de l'alcool. En effet, certaines souris étaient résistantes à l'alcool alors que d'autres souris y étaient sensibles. Nous avons également montré qu'il était possible de prévenir l'apparition des lésions hépatiques dues à l'alcool chez la souris en modifiant le microbiote intestinal : les

souris initialement sensibles à l'alcool ont reçu le microbiote intestinal de souris résistantes à l'alcool et cela a permis de prévenir l'apparition de lésions hépatiques après consommation d'alcool.

Ces résultats montrent que le microbiote intestinal participe directement à l'induction de la maladie alcoolique du foie et soulignent l'important potentiel thérapeutique qu'il représente. Aujourd'hui, la grande majorité des études se sont attelées à décrire le microbiote intestinal. Le défi est maintenant de comprendre les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal modifie notre réponse physiologique à l'alcool pour proposer des traitements adaptés, basés sur l'utilisation de bactéries.

Le microbiote coupe-faim

La stéatopathie métabolique est la première cause de maladie chronique du foie dans les pays occidentaux. Elle touche environ 30 % de la population et jusqu'à 75 % des individus en surpoids. Si la plupart des patients restent asymptomatiques et ne développent qu'une simple stéatose, 20 % vont développer une inflammation hépatique qui peut elle-même se compliquer d'une cirrhose, voire d'un carcinome hépatocellulaire. Une augmentation de la perméabilité intestinale a été décrite chez les patients ayant une stéatopathie métabolique et plus particulièrement une inflammation hépatique.

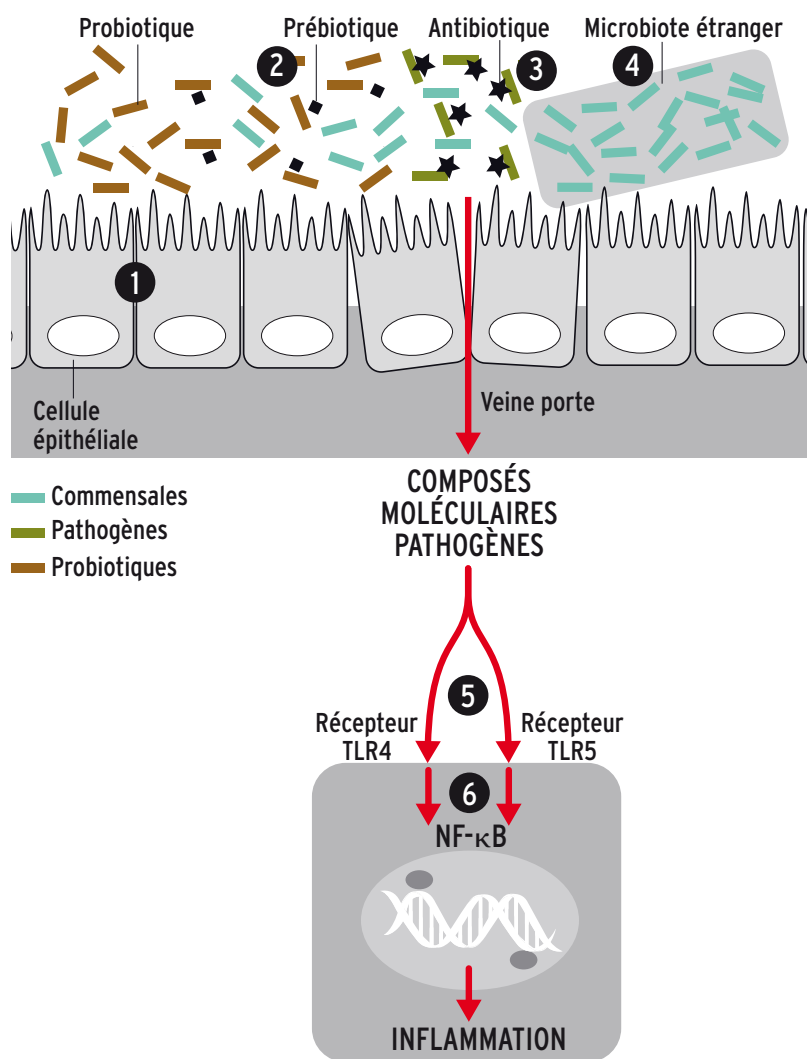
Chez des souris ayant une mutation du gène codant la leptine, connue comme étant l'hormone de la satiété, ce sentiment de satiété disparaît et ces souris développent une obésité. Des chercheurs ont transféré les selles de souris déficientes en leptine à des souris axéniques. Parallèlement, des selles de souris « normales » sans déficience génétique ont également été transférées à des souris axéniques. Les souris initialement axéniques qui ont reçu les selles des souris génétiquement obèses deviendront obèses alors qu'elles n'ont pas d'anomalies génétiques !

Certaines bactéries de notre microbiote intestinal participent donc bien à la prise de poids et à l'obésité. Un cercle vicieux s'installe : une anomalie génétique entraîne une dysbiose qui à son tour aggrave la maladie.

Les mécanismes sont loin d'être identifiés, mais on sait néanmoins que la diversité du microbiote est un facteur crucial pour la santé. En effet, en étudiant le microbiote intestinal, les chercheurs ont mis en évidence qu'il était possible de distinguer deux groupes d'individus : ceux ayant une richesse et une diversité bactérienne élevées et ceux ayant une diversité bactérienne plus faible, c'est-à-dire un microbiote intestinal comprenant moins d'espèces de bactéries. Les personnes en surpoids ont une diversité bactérienne plus faible que les individus de poids normal.

articles

- G. FERRERE *et al.*, Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice, *J. Hepatol.*, vol. 66, pp. 806-815, 2017.
- M. LLOPIS *et al.*, Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease, *Gut*, vol. 65, pp. 830-839, 2016.
- N. QIN *et al.*, Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis, *Nature*, vol. 513, pp. 59-64, 2014.
- B. CHASSAING *et al.*, Microbiota-liver axis in hepatic disease, *Hepatology*, vol. 59, pp. 328-339, 2014.
- E. LE CHATELIER *et al.*, Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers, *Nature*, vol. 500, pp. 541-546, 2013.
- T. LE ROY *et al.*, Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice, *Gut*, vol. 62, pp. 1787-1794, 2013.



DIVERSES STRATÉGIES thérapeutiques ciblant le microbiote et ses effets pourraient aider à prévenir ou à traiter les maladies du foie : les probiotiques (1), les prébiotiques (2), les antibiotiques (3), la transplantation fécale (4), des médicaments ciblant le système immunitaire, en particulier les voies de signalisation des récepteurs TLR (5) ou celle de NF-κB (6), qui toutes favorisent l'inflammation.

Aujourd'hui, avec le développement des techniques de séquençage à haut débit, en plus de pouvoir décrire les populations bactériennes présentes dans un écosystème donné comme le microbiote intestinal, il est possible de décrire l'ensemble des gènes (le métagénome) portés par cet écosystème.

Cette technique aidera dans un futur proche à révéler les mécanismes d'action du microbiote. La métagénomique a d'ores et déjà permis de mettre en évidence l'importance d'une richesse en gènes. Et là encore, les individus en surpoids ou obèses se distinguent des individus de poids normal par la faible diversité génétique de leur microbiote intestinal.

Les premières données ont rapporté chez la souris et les patients obèses une modification des ratios des phylums majoritaires, caractérisée par une augmentation des *Firmicutes* et une plus faible proportion des *Bacteroidetes*. Ce ratio s'inverse chez les malades soumis à un régime hypocalorique. Le transfert du microbiote intestinal de souris obèses à des souris non obèses entraînait une prise de poids et une augmentation de la capacité d'extraction des calories

des nutriments indiquant que le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle causal dans le développement de l'obésité. Des dysbioses ont également été décrites dans les pathologies hépatiques associées à l'obésité mais sans établir de véritable relation causale.

L'inégalité observée chez l'être humain vis-à-vis des maladies hépatiques associées à l'obésité a également été décrite chez la souris. En effet, il existe une hétérogénéité de la réponse des souris soumises à un régime hypercalorique : certaines développeront une insulino-résistance et des lésions hépatiques alors que d'autres, pourtant dotées du même fonds génétique, ne développeront pas ces complications.

Nous avons ainsi soumis des souris à un régime hyperlipidique et avons sélectionné deux souris au profil métabolique opposé : une souris a été définie comme répondeuse lorsqu'elle développait une insulino-résistance et une stéatose importante et une souris a été définie comme non répondeuse lorsque malgré un régime hyperlipidique, elle ne développait pas de désordres métaboliques. Le microbiote intestinal de ces deux souris a été transféré à deux groupes de souris axéniques qui ont été soumises à un régime hyperlipidique. Seules les souris ayant reçu le microbiote intestinal de la souris répondeuse ont développé une insulino-résistance et une stéatose, montrant le rôle causal du microbiote intestinal dans la genèse de l'hépatopathie.

Si les mécanismes par lesquels le microbiote intestinal entraîne un syndrome métabolique et des lésions hépatiques sont clairement associés à des mécanismes inflammatoires, la contribution d'espèces bactériennes particulières dans ces mécanismes reste à clarifier.

Le foie dompté par des microbes

Un lien très fort existe entre le microbiote intestinal et les maladies hépatiques, en particulier nutritionnelles. Même si la majorité des études n'ont décrit que des corrélations, certaines ont néanmoins prouvé qu'il existait une relation causale entre un microbiote intestinal spécifique et le risque de développer des maladies hépatiques.

Aujourd'hui, la communauté scientifique cherche à identifier des bactéries spécifiques impliquées dans ce risque et les voies métaboliques qu'elles modulent. Ainsi le microbiote intestinal pourrait constituer un puissant outil diagnostic permettant d'identifier des individus à risque. De plus, les prochaines avancées de la recherche pourraient permettre de proposer de nouveaux traitements ciblant le microbiote intestinal. Le foie sera alors assujéti au tube digestif et en particulier à l'intestin. Il sera dompté par le microbiote intestinal. ■

Dans quelle société souhaitons-nous vivre ?

Les algorithmes sont
probablement
le premier outil
à la mesure
de nos aspirations.

Cessons de les subir,
en cherchant
à les comprendre.

Serge Abiteboul et Gilles Dowek



192 p. - 17 €

Retrouvez toutes nos nouveautés sur notre site
www.editions-lepommier.fr



Christian Rémésy

Quel est le vrai problème avec le gluten ?

La vague du « sans gluten » est-elle un simple effet de mode ?
Pas seulement. Les maladies liées au gluten sont en augmentation et témoignent des dérives de notre alimentation.

■ Qu'est-ce que le gluten, au juste ?

Christian Rémésy : Le terme de gluten, souvent utilisé comme fourre-tout, désigne pourtant une chose précise : il s'agit de la matrice de protéines qui renferme des granules d'amidon dans les tissus des réserves nutritives des céréales.

Le gluten est constitué de plusieurs types de protéines, des prolamines pour la plupart. Il y a autant de types de gluten que d'espèces et de variétés de céréales. Ainsi, les prolamines du blé sont des gliadines et des gluténines, celles du seigle sont des sécilines, celles de l'orge des hordénines...

Les propriétés physiques des différents types de gluten (la viscoélasticité, par exemple) et leur digestibilité par les enzymes du corps humain sont variables. Une personne souffrant de la maladie cœliaque doit éviter le gluten du blé, du seigle et de l'orge, même si on mange peu de cette dernière aujourd'hui. Le cas de l'avoine n'est pas tranché.

■ L'essor du « sans gluten » paraît disproportionné. Est-ce un effet de mode ou un réel problème de santé ?

Christian Rémésy : L'effet de mode est sans doute supérieur aux facteurs

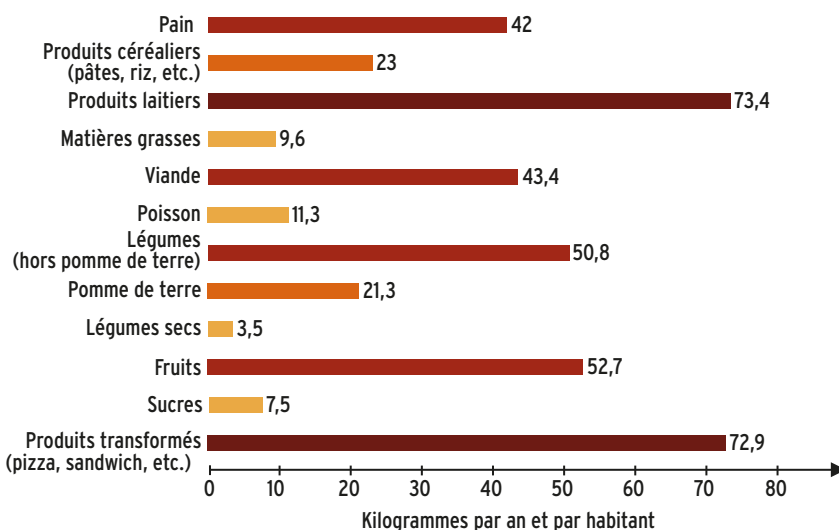
physiopathologiques. Une grande part de la population souffre à cause de mauvaises habitudes alimentaires et de produits de piètre qualité nutritive. Ces gens cherchent un coupable et, pour certains, le trouvent dans le gluten. Il n'est même pas sûr qu'un régime sans gluten ait un impact significatif sur leur santé.

Cependant, ce constat ne doit pas faire oublier que deux problèmes de santé bien réels sont liés au gluten : la maladie cœliaque, que l'on sait dépister, et l'hypersensibilité au gluten, dont la prise en charge est aujourd'hui difficile : nous n'en connaissons pas vraiment les mécanismes et nous ne savons pas la diagnostiquer.

On estime que la maladie cœliaque touche 0,5 à 1 % de la population occidentale. Ce chiffre est important et augmente régulièrement, en partie parce que le diagnostic est de plus en plus performant. Pour l'hypersensibilité, un sondage de 2009 indiquait que 30 % des Américains voulaient adopter un régime sans gluten. Toutefois, d'après Alessio Fasano, directeur du Centre de recherche sur la maladie cœliaque de l'université du Maryland, seuls 5 à 6 % de ces personnes seraient vraiment hypersensibles. Mais comment les distinguer de celles qui s'en sont juste persuadées ?

■ Comment l'ingestion de gluten influe-t-elle sur la santé ?

Christian Rémésy : D'abord, une hypersensibilité est le signe d'un problème



L'ALIMENTATION EN FRANCE est très industrialisée. Les produits transformés, riches en sucres et en graisses, et le manque de crudités fragiliseraient l'intestin grêle. La nature du gluten des variétés de blé moderne favoriserait l'hypersensibilité au gluten.



» Bio express

1943 Naissance à Laguérie (82).

1982 Thèse d'État sur l'influence de la disponibilité en glucides et en composés glucoformateurs sur le métabolisme intestinal et hépatique.

2005 Publication chez Odile Jacob de *Mangerons-nous demain ?*

2010 Publication chez Odile Jacob de *L'Alimentation durable pour la santé de l'homme et de la planète.*

de digestion des molécules du gluten. Une hypothèse communément admise est que cette condition est liée à une imperméabilité insuffisante de la paroi de l'intestin grêle.

Cette dernière est constituée de villosités, elles-mêmes hérissées de microvillosités. Ces replis de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent sont équipés d'enzymes qui terminent la digestion pancréatique et qui augmentent la surface d'absorption des nutriments. L'eau et les nutriments passent entre les cellules des villosités ou à travers leur membrane.

Lorsque la paroi est imperméable aux bactéries et aux molécules mal digérées, il n'y a pas de problème. En revanche, si des

molécules étrangères traversent la paroi, il peut y avoir une réaction immunitaire du système, une inflammation. On pense que dans le cas de l'hypersensibilité, les enzymes du pancréas puis celles de l'intestin grêle ne parviennent pas à digérer correctement les protéines du gluten, dont certains fragments traversent la paroi de l'intestin et déclenchent une inflammation. Mais nous n'en savons pas beaucoup plus.

■ Et pour la maladie coéliqua ?

Christian Rémésy : Le mécanisme est ici plus clair. Il s'agit d'une maladie auto-immune déclenchée par la gliadine du blé, principalement. Cette réaction entraîne une destruction des cellules des villosités

de l'intestin grêle. Les symptômes sont des diarrhées et une difficulté à absorber les nutriments, ce qui se traduit par une fatigue, une déminéralisation des os, un amaigrissement, etc.

Cette maladie touche des personnes ayant une prédisposition génétique. Et il est possible de la diagnostiquer par un prélèvement sanguin pour détecter les anticorps antigliadines, suivi d'une biopsie pour confirmer l'atrophie des villosités. Cependant, le patient ne doit pas avoir entamé un régime sans gluten, sans quoi il sera impossible de distinguer la maladie coéliqua d'une hypersensibilité au gluten.

Actuellement, la seule solution est de suivre un régime strict sans gluten, parce qu'il n'existe pas encore de médicaments contre la maladie coéliqua. Ce régime est difficile à suivre, le gluten étant utilisé en grandes quantités par l'industrie agroalimentaire pour ses propriétés viscoélastiques. C'est pourquoi on en trouve dans de nombreux produits dépourvus *a priori* de blé : les sauces, les glaces, le chocolat, la charcuterie...

■ L'homme mange du blé depuis près de 10000 ans. Pourquoi le problème a-t-il pris une telle ampleur ces dernières années ?

Christian Rémésy : Le problème du gluten est un symptôme de nos mauvaises pratiques alimentaires. Notre alimentation a beaucoup changé ces dernières décennies. Nous mangeons plus de produits d'origine animale, plus de sucres, de graisses et de produits transformés, et aussi moins de produits végétaux à l'état naturel (*voir la figure page ci-contre*). L'industrialisation de l'alimentation a permis d'augmenter les rendements, mais a aussi entraîné une baisse de la qualité de la nourriture et un déséquilibre nutritionnel de l'offre. Cela a conduit, entre autres, à une épidémie d'obésité dans le monde et à une augmentation des cas de diabète.

En ce qui concerne le gluten, les habitudes alimentaires modernes ont pu modifier l'état de la paroi intestinale et diminuer son imperméabilité à des peptides issus du gluten, augmentant ainsi les risques d'hypersensibilité au gluten. Une nourriture trop raffinée, trop riche en graisses et trop pauvre en fibres, fragilise en effet la paroi intestinale et risque de la rendre trop perméable.

■ Prenons un aliment typique à base de céréales : le pain. Qu'est-ce qui a changé dans la fabrication de ce produit ces dernières décennies ?

Christian Rémésy : Tout d'abord, les boulangers n'utilisent plus la même farine qu'avant. La filière blé-pain a sélectionné des variétés de blé tendre donnant des farines de forte valeur boulangère (aptitude du gluten à piéger le gaz carbonique et à faire lever la pâte). Les biologistes ont noté que cette sélection correspondait à des profils de gluten comportant des gluténines de très haut poids moléculaire et de viscoélasticité élevée, sans doute plus difficiles à digérer.

Par ailleurs, l'emploi de la levure s'est généralisé au XX^e siècle. Il est dommage que l'on ait abandonné le levain : il assure

Plus intéressant, on trouve maintenant des pâtes fabriquées à partir de légumes secs. Or on ne consomme pas assez de ces sources de protéines. Enfin, la prise de conscience par la société des problèmes liés au gluten facilite un peu la vie des personnes souffrant de la maladie cœliaque.

■ La population ne semble pas suffisamment informée. Quel regard portez-vous sur les médecins généralistes et les conseils qu'ils prodiguent ?

Christian Rémésy : Malheureusement, les médecins généralistes ne sont pas toujours bien informés des problèmes liés à l'alimentation, en particulier concernant le gluten. Et le problème est d'autant plus complexe que nous ne savons pas établir un diagnostic pour l'hypersensibilité au gluten. Alors, si

terrain, l'action des autorités sanitaires est d'assurer la sécurité microbiologique des aliments. Il n'y a pas d'obligation de valeur nutritionnelle, laissée au bon vouloir de l'industrie agroalimentaire. Cette dernière fournit aujourd'hui des produits sûrs d'un point de vue microbiologique, mais ne s'engage pas à produire des aliments sains sur le plan nutritionnel.

L'idée que la gestion de la santé passe en grande partie par une alimentation saine et équilibrée n'en est qu'à ses débuts. Le premier programme national nutrition-santé ne date que de 2001. Et il y a beaucoup de progrès à faire en matière de recommandations compréhensibles.

■ Par exemple ?

Christian Rémésy : Une frange trop importante de la population, mal informée, est victime des déséquilibres de l'offre



« Il est dommage que l'on ait abandonné le levain : il assure une fermentation à pH acide, ce qui active les enzymes qui scindent les molécules de gluten : il est pré-digéré ! »

une fermentation à pH acide, ce qui active des enzymes dont l'effet est de scinder les molécules du gluten. Une bonne fermentation panair conduit ainsi à une pré-digestion du gluten. Aujourd'hui, il y a un certain retour au levain, mais les boulangers n'utilisent pas toutes ses potentialités. Ils incluent quand même de la levure et ne laissent pas assez de temps au levain pour agir. En outre, la fermentation est conduite à froid, ce qui ralentit la pré-digestion du gluten par les enzymes.

■ Que pensez-vous des produits étiquetés « sans gluten » ?

Christian Rémésy : Il y a du bon et du moins bon avec l'arrivée de ces produits sur le marché. Remplacer du pain par du pseudo-pain contenant des ingrédients raffinés ou des additifs n'est pas forcément la bonne solution. Il y a toutefois des retombées positives. L'industrie agroalimentaire a cherché d'abord à remplacer la farine de blé par de la farine de maïs ou de riz pour faire du pain et des pâtes.

une personne a des soucis de digestion et pense que cela est lié au gluten, le corps médical a tendance à lui dire : « Si vous avez l'impression que vous digérez mal le gluten, faites un régime sans gluten, ça ne peut pas vous faire de mal. » Mais une telle approche manque de nuances et ne permet pas une remise en question de la globalité du régime alimentaire.

D'ailleurs, des personnes hypersensibles au gluten du blé, que la consommation de pain ou de biscuits rendrait malades, pourraient tout à fait manger des pâtes bouillies, car la cuisson à l'eau bouillante dénature les molécules du gluten et les rend ainsi beaucoup plus digestes. Les questions alimentaires sont complexes et les gens n'ont finalement personne auprès de qui s'en informer.

■ Que peut faire par exemple l'Anses, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'aliment, pour informer le public ?

Christian Rémésy : L'Anses émet des recommandations générales sur des questions nutritionnelles, mais, sur le

alimentaire. L'impact sur la santé est important et très coûteux sur le plan humain et sur celui des finances publiques. Il est urgent d'effectuer une transition vers une alimentation plus durable, plus efficace pour la gestion de la santé et la protection de l'environnement. Nous devons d'abord apprendre à manger mieux et plus équilibré en fonction de nos besoins : davantage de produits végétaux, moins de sucres, de graisses et de produits d'origine animale qui ont, par ailleurs, une empreinte écologique fortement négative.

Autre aspect de cette transition, il faut réformer l'industrie agroalimentaire pour donner la priorité à la qualité nutritive plutôt qu'à la productivité. Les questions autour du gluten illustrent particulièrement bien les limites des pratiques actuelles et soulignent la nécessité d'avoir une approche plus globale et d'engager une transition alimentaire raisonnée. ■

Propos recueillis par Sean BAILLY

Deux nouveautés pour les amoureux des mathématiques !

Mathématiques et Mystères

De Jean-Paul Delahaye

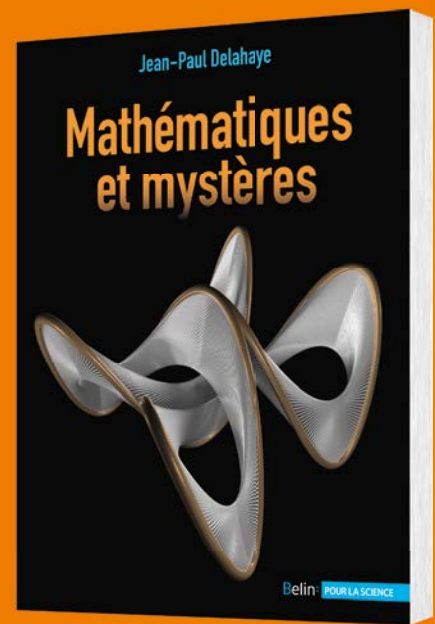
Conjectures, paradoxes, objets ou situations aux propriétés bizarres... Les mathématiciens explorent des sujets aussi passionnants que déconcertants.

En partenariat avec **SCIENCE**

Derniers livres parus du même auteur :

Merveilleux nombres premiers

La logique, un aiguillon pour la pensée



18,5 x 24,5 cm – 224 pages – 25 €



15 x 22 cm – 224 pages – 19 €

Le choix du meilleur urinoir

Et 19 autres problèmes amusants qui prouvent que les maths servent à quelque chose !

De Jérôme Cottanceau

Des réponses avec un brin de mauvaise foi et beaucoup de second degré, mais accessible à tous, à LA grande question : mais à quoi ça sert, les maths ?

LA référence pour décrypter l'arbre du vivant, entièrement actualisé !

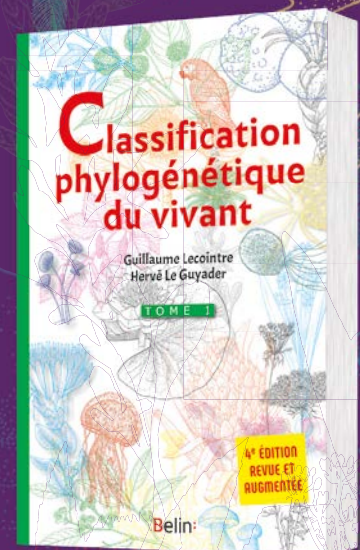
La classification phylogénétique du vivant

Tome 1 – 4^e édition

De Guillaume Lecointre et Hervé Le Guyader

Cette nouvelle édition d'un livre devenu une référence, véritable incursion dans l'arbre du vivant, a été profondément remaniée et actualisée. Ce tome 1 compte 13 arbres, des bactéries aux angiospermes.

Tome 2 à paraître en 2017 : en 16 arbres, l'ensemble des animaux (métazoaires).



18 x 28 cm – 584 pages – 43 €

Belin:

Inscrivez-vous à la newsletter sciences sur editions-belin.com

La clé de voûte du métabolisme

Le microbiote intestinal interagit avec les cellules de notre intestin pour influencer sur notre comportement alimentaire et notre santé. Quand le dialogue est perturbé, inflammation et troubles métaboliques sont au rendez-vous.

Rémy BURCELIN est professeur et directeur de recherche en physiologie animale à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (I2MC) de l'Inserm et de l'université Paul-Sabatier, à Toulouse.

L'ESSENTIEL

- Les bactéries intestinales participent à notre comportement alimentaire, cognitif et à notre bien-être métabolique.
- La flore bactérienne module les échanges entre le « cerveau » intestinal et le cerveau « entre les oreilles ».
- Des déséquilibres de la flore joueraient un rôle dans l'obésité, le diabète...
- Les mécanismes, qui impliquent notamment le système immunitaire, sont de mieux en mieux connus.

Nous ne sommes pas seuls... Des êtres microscopiques unicellulaires, les bactéries, habitent notre Terre depuis plus de 3 milliards d'années. Cette durée d'évolution expliquerait l'extrême diversité de ce monde microscopique et surtout son immense capacité à s'adapter à presque tous les environnements, même les plus hostiles. Nous qui sommes apparus sur la planète bien après ces microorganismes, nous constituons un de ces environnements!

Dès notre naissance, les bactéries colonisent notre corps « de la tête au pied ». Elles envahissent notamment notre système digestif où elles forment notre microbiote intestinal. Nous vivons donc en symbiose avec des milliards de milliards de bactéries, totalement inoffensives, et même bonnes pour notre santé. Ces microorganismes représentent un arbre de classification immense décomposé en phyla, classes, ordres, familles, genres et espèces. Ce qui correspond à plusieurs milliers d'espèces bactériennes. Dans notre corps, ce micromonde agit avec nos cellules pour se nourrir, se multiplier, survivre et se disséminer. Quels avantages en tirons-nous en retour?

Les bactéries intestinales participent activement à notre comportement – pas seulement alimentaire. Pour voir comment elles agissent, nous devons d'abord identifier les mécanismes moléculaires de l'interaction d'un organisme supérieur – le nôtre – avec le microbiote. Sur notre corps, des bactéries sont présentes au niveau de tous les épithéliums (les couches externes de cellules d'un tissu en contact avec le milieu extérieur), dont évidemment la peau, où, selon les

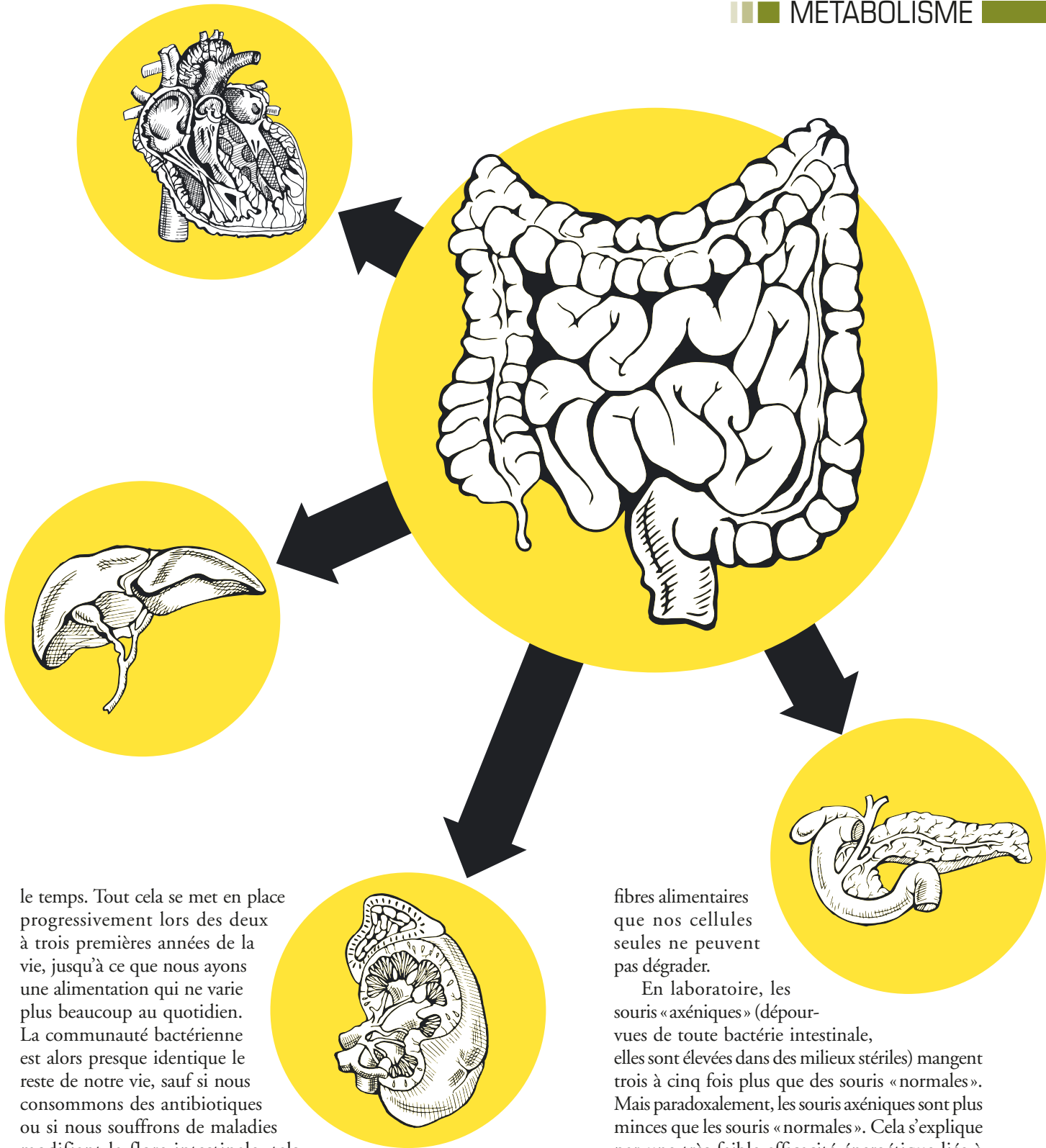
parties exposées à l'air, à la chaleur ou à l'humidité, des communautés bactériennes distinctes se développent. Sur les épithéliums pulmonaires, vaginaux ou encore intestinaux, il existe d'autres populations, également très différentes entre elles, car elles sont soumises à des conditions de nutrition, d'oxygénation, d'humidité et d'acidité qui diffèrent aussi.

Un bon kilo de bactéries

La majorité des bactéries vit dans notre intestin, notamment le côlon. Ce microbiote est composée à 90 % de deux phyla : les Firmicutes et les Bactéroidetes. Les phyla Protéobactéries et Actinobactéries sont minoritaires, mais sont probablement très importants pour notre organisme, car ils ont été sélectionnés pour ne cohabiter que dans notre intestin.

Chacun d'entre nous recèle environ 400 espèces bactériennes différentes, qui ont leurs propres gènes, bien que certains soient communs à diverses espèces. On compte entre 300 000 et 800 000 gènes bactériens par individu. Cette variété génétique dépasse largement la nôtre, nos cellules ayant quelque 20 000 gènes. Conséquence : si nous bénéficions de la présence de ces bactéries dans notre tube digestif, le potentiel génétique du monde microbien est tel qu'il est aussi capable de contrôler le fonctionnement de nos cellules pour servir ses propres intérêts, c'est-à-dire se multiplier et se disséminer.

Quelques heures après la naissance, divers groupes bactériens s'installent dans un ordre bien précis à l'intérieur de notre tube digestif, et s'organisent pour créer une « écologie » stable dans



le temps. Tout cela se met en place progressivement lors des deux à trois premières années de la vie, jusqu'à ce que nous ayons une alimentation qui ne varie plus beaucoup au quotidien. La communauté bactérienne est alors presque identique le reste de notre vie, sauf si nous consommons des antibiotiques ou si nous souffrons de maladies modifiant la flore intestinale, tels l'obésité et le diabète.

Chez le nouveau-né, l'efficacité énergétique, à savoir la faculté de stocker l'énergie ingérée, est faible, mais elle augmente durant l'enfance. Nous grandissons en ingérant énormément d'énergie... néanmoins, nous ne l'utilisons pas complètement, car nous ne « savons » pas le faire. La colonisation de l'intestin par le microbiote joue alors un rôle essentiel : elle nous permet de stocker plus d'énergie en permettant à l'intestin d'augmenter l'absorption des nutriments, mais aussi en récupérant l'énergie des

fibres alimentaires que nos cellules seules ne peuvent pas dégrader.

En laboratoire, les souris « axéniques » (dépourvues de toute bactérie intestinale, elles sont élevées dans des milieux stériles) mangent trois à cinq fois plus que des souris « normales ». Mais paradoxalement, les souris axéniques sont plus minces que les souris « normales ». Cela s'explique par une très faible efficacité énergétique liée à l'absence de bactéries intestinales.

Un surcroît d'énergie

Une part importante de ce que nous mangeons n'est donc pas absorbée directement par nos cellules et doit d'abord être digérée par nos bactéries intestinales pour que nous en bénéficions. Cette fonction de digestion par la flore agit-elle sur notre santé? Oui, elle régule notamment notre poids, défini par la différence entre l'énergie absorbée et celle éliminée.

Les mécanismes permettant au cerveau de contrôler la prise alimentaire sont très complexes et nécessitent de réguler la balance entre le déficit énergétique, d'où le besoin de manger, et l'excès d'énergie, qui correspond en particulier à celle stockée dans le tissu graisseux. Pour réagir à un manque d'énergie, c'est-à-dire à la réduction des stocks de graisses ou à la diminution trop importante du glucose circulant dans le sang, le cerveau ordonne à l'organisme de trouver de la nourriture. Celle-ci est alors digérée, absorbée par l'intestin, puis les nutriments s'accumulent dans le sang et remplissent les réserves énergétiques.

Au moment où nous nous alimentons, l'augmentation de la glycémie, la quantité de glucose dans le sang, est détectée par le cerveau (dans le crâne), qui envoie aux tissus périphériques des signaux nerveux et hormonaux, et favorise ainsi le stockage du glucose sous forme de glycogène dans le foie et les muscles, ou sa transformation en lipides dans le tissu adipeux. L'énergie accumulée est restituée plus tard selon les besoins, par exemple lors d'un exercice physique ou quand nous dormons, et surtout pour le maintien de la température de l'organisme tout au long de la vie.

Du plexi connecté au cerveau

Toutefois, ces dernières années, nous avons montré que les mécanismes physiologiques et les signaux nerveux et hormonaux contrôlant la distribution du glucose vers les tissus de l'organisme lors de l'alimentation débutent dans l'intestin... et non uniquement dans le cerveau. Non seulement l'intestin absorbe la nourriture, mais il détecte également la quantité et la qualité des nutriments tels le glucose et les lipides. Et l'organe qui informe le cerveau de l'absorption des nutriments est le système nerveux intestinal ou entérique. Il est composé de 300 à 600 millions de neurones qui entourent l'intestin et dont les ramifications nerveuses pénètrent dans l'intimité de l'intestin jusque dans les villosités. Ces dernières, dont la fonction est d'absorber les nutriments en augmentant considérablement la surface de contact entre le milieu intérieur de l'organisme et la lumière de l'intestin, sont constituées de cellules épithéliales, de cellules vasculaires, de cellules immunitaires et des prolongements nerveux des neurones entériques (voir *Repères*, page 6).

Ainsi, plusieurs réseaux de cellules nerveuses, notamment dans les plexi sous-muqueux et myentérique (contenant les muscles) de l'intestin, forment un « deuxième cerveau », connecté au « premier » cerveau – dans le crâne – *via* le nerf vague. Il est donc « lié » au centre de contrôle du comportement alimentaire, l'hypothalamus.

Les scientifiques ont mis en évidence, lors de l'absorption de nourriture, un système « réflexe » entre ces réseaux neuronaux et les organes régulateurs du métabolisme énergétique, tels que le foie, le pancréas, les muscles et les vaisseaux sanguins. Quand il absorbe des nutriments, l'intestin sécrète des hormones, nommées incrétines, qui amplifient le message nerveux vagal. Ce sont notamment le GIP (*Gastric inhibitory peptide*) et le GLP-1 (*Glucagon-like peptide one*), libérés par les cellules endocrines de l'intestin. Le GLP-1 stimule fortement le nerf vague lors de l'absorption du glucose. Ce nerf est directement connecté au cerveau, qui renvoie de nouveaux signaux favorisant la sécrétion d'insuline par le pancréas – c'est l'hormone qui, entre autres, annonce au cerveau que la glycémie augmente et qui stimule ainsi le rassasiement. De récentes études ont montré que le microbiote intestinal régule la libération du GLP-1 et la prolifération des cellules endocrines de l'intestin qui le sécrètent, renforçant donc la communication entre les « deux » cerveaux et l'arrêt de l'alimentation.

Incrétines et métabolisme

Plus intéressant encore : on a révélé que ce réflexe nutritionnel, et notamment le rôle des incrétines dans la régulation de la prise alimentaire, est altéré chez les patients diabétiques et obèses. Ce qui serait lié à leur microbiote intestinal. En effet, les compositions génétiques de la flore des patients obèses et de celle des diabétiques diffère de celle des personnes sans excès de poids. Dans leur microbiote fécal, on ne trouve pas le même nombre de gènes bactériens ni les mêmes espèces bactériennes.

Ces résultats importants concordent avec les pandémies de diabète et d'obésité qui sévissent aujourd'hui dans le monde entier et qui ne sont pas seulement dues à des prédispositions génétiques de l'être humain. Un changement des habitudes de vie, notamment alimentaires, est en grande partie responsable de ces épidémies. Or, la composition de notre flore dépend de nos comportements alimentaires.

Une part importante
de ce que nous mangeons
doit d'abord être
digérée par
nos bactéries
intestinales

Les mécanismes expliquant le rôle du microbiote sur les fonctions intestinales et notamment le système nerveux entérique ne sont pas bien connus. Toutefois, on sait que les bactéries intestinales sont essentielles au développement du système nerveux entérique à la naissance. La prolifération des neurones entériques et l'augmentation des connexions entre les cellules nerveuses sont réalisées les premières semaines à années de vie et ne sont efficaces qu'en présence du microbiote intestinal.

En 2011, l'équipe de John Cryan, à l'université de Cork, en Irlande, a montré que les décharges électriques, donc la communication, entre l'intestin et le cerveau étaient fortement réduites chez les souris axéniques, sans microbiote. Ainsi, chez ces dernières, l'envoi de l'information entérique vers le cerveau diminuait, ce qui suggère que les fonctions cérébrales décrites lors du réflexe entérique nutritionnel de prise alimentaire et de contrôle de la balance énergétique étaient aussi altérées. Les scientifiques ont donc supposé qu'un déséquilibre de la flore intestinale – nommé dysbiose – était

en cause dans différents troubles métaboliques, dont l'obésité et le diabète.

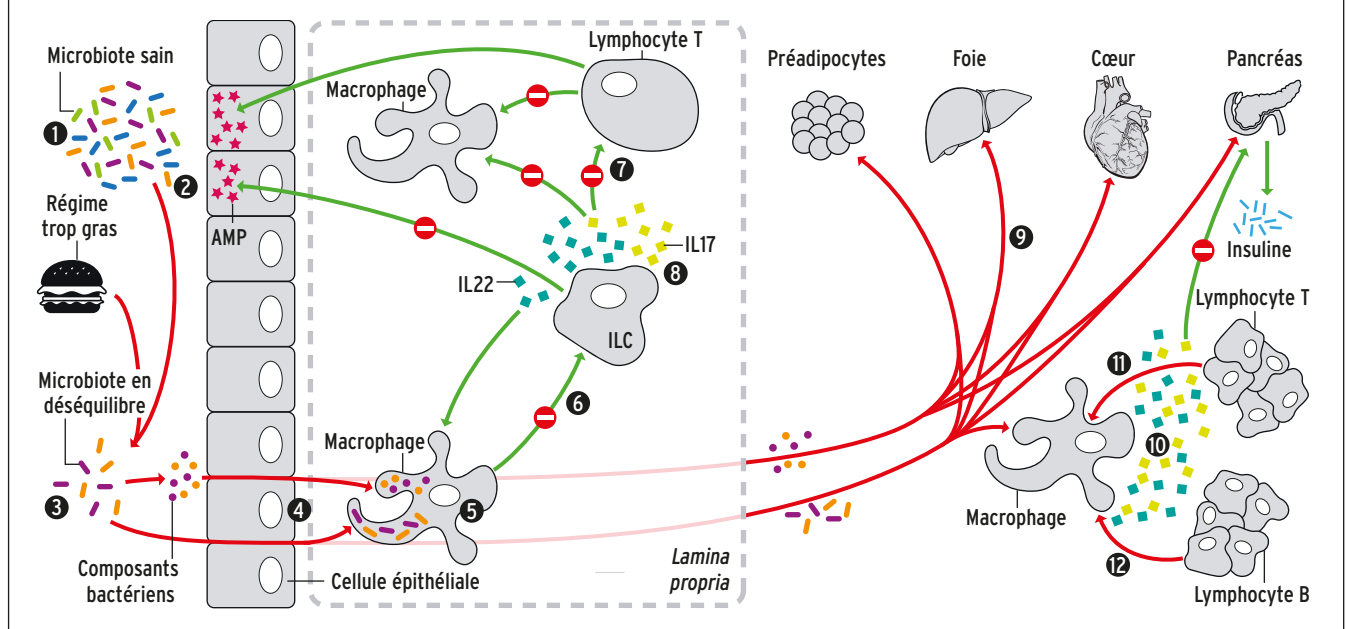
Pour le montrer, les chercheurs ont encore travaillé avec des souris de laboratoire axéniques. Ils les ont « colonisées » avec le microbiote intestinal de souris obèses et ont révélé qu'elles prenaient alors beaucoup plus de poids que des souris colonisées avec le microbiote de souris minces. La flore influe donc sur le comportement alimentaire et l'obésité. Différentes équipes ont obtenu des résultats semblables concernant l'apparition d'un diabète.

Des bactéries dans la graisse

On soupçonne que le microbiote intestinal a un rôle semblable chez l'homme. En 2011, Max Nieuwdorp, du Centre médical d'Amsterdam, aux Pays-Bas, et ses collègues ont transplanté les matières fécales d'un sujet non diabétique, *via* une sonde intra-intestinale, chez des individus diabétiques. Quelques mois plus tard, la glycémie de ces derniers était meilleure, leur diabète disparaissant. L'administration du microbiote humain sain aurait réduit l'impact du microbiote « dysbiotique ».

BACTÉRIES ET MÉTABOLISME : DES LIAISONS DANGEREUSES

Avec un microbiote sain (1), des molécules (dont les peptides antimicrobiens, notés AMP) ainsi que des cellules immunitaires interdisent (2) l'adhérence des microorganismes à la muqueuse intestinale et leur passage à travers (flèches vertes). Avec un régime trop gras, un microbiote différent s'installe (3), avec plusieurs conséquences (flèches rouges et panneaux). La fonction des cellules épithéliales et la production d'AMP sont entravées, ce qui augmente l'adhérence des bactéries à l'épithélium et la perméabilité de l'intestin (4). Les bactéries et leurs composants (le LPS et le peptidoglycane) traversent alors la couche épithéliale et rejoignent le tissu situé derrière, la *lamina propria*. Là, les bactéries sont ingérées par des macrophages (5) tandis que les interactions de ces cellules avec les ILC, des cellules lymphoïdes innées (6), et les lymphocytes T (7) sont entravées. En particulier, la coactivation des macrophages et des lymphocytes T est réduite, diminuant la production d'interleukines IL22 et IL17 (8). Au total, les défenses immunitaires innée et adaptative laissent libre la voie aux bactéries et aux composants bactériens qui rejoignent le tissu adipeux, le foie, le pancréas, le cœur (9)... Dans ces organes, ils déclenchent une inflammation. Dans le tissu adipeux par exemple cela se traduit par la prolifération de préadipocytes et de macrophages dont les cytokines (10) produites nuisent à l'efficacité de l'insuline. L'inflammation est encore aggravée par une infiltration accrue de lymphocytes T et B qui interagissent avec les macrophages (11 et 12).



Comment les bactéries agissent-elles ? Nous avons mis en évidence que des fragments de la paroi de certaines bactéries, tels que des lipopolysaccharides et des peptidoglycanes, circulent en plus grande quantité dans le sang des diabétiques et des sujets ayant une alimentation riche en graisses (voir la figure page précédente). Nous retrouvons aussi ces fragments, voire des bactéries entières vivantes, dans les tissus des patients, notamment dans leurs réserves de graisses. Or ces éléments déclenchent parfois une réaction inflammatoire, sans toutefois provoquer d'infection : ce sont bien des bactéries non pathogènes pour l'organisme, mais l'inflammation bloque l'action et la sécrétion de l'insuline, ce qui favorise le diabète. Les fragments bactériens stimulent aussi la prolifération de cellules souches adipocytaires, contribuant au développement du tissu graisseux et de l'obésité.

Métabolisme, psychiatrie et neurologie

Allons encore un peu plus loin... On sait que différents syndromes neurologiques ou psychiatriques sont associés aux maladies métaboliques : par exemple, les personnes diabétiques ou obèses ont plus de risques de souffrir de dépression ou de maladie d'Alzheimer. Leur microbiote intestinal influe-t-il aussi sur leur cerveau ?

En 2011, Sven Pettersson, de l'institut Karolinska, en Suède, et ses collègues ont montré que l'activité sociale, cognitive et exploratrice des souris axéniques différait de celle des souris normales. Sans microbiote intestinal, les souris reconnaissaient beaucoup moins aisément leurs congénères et étaient moins actives. Les microbiologistes ont mis en évidence que leur barrière hématoencéphalique, la muraille qui protège le cerveau des agents potentiellement délétères ou toxiques, était très perméable... Leur cerveau fonctionnait donc moins bien, d'où les perturbations cognitives. On suppose que le microbiote intestinal renforcerait ou maintiendrait l'intégrité de la barrière cérébrale.

En outre, différentes études ont révélé que la consommation d'antibiotiques sur de longues périodes, qui déséquilibre la flore intestinale, favorisait l'anxiété non seulement chez les souris, mais aussi chez l'homme. Par exemple, la gestion du stress diminue en l'absence de microbiote et l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien, l'axe physiologique libérant les hormones du stress, est altéré : les souris axéniques sont plus anxieuses.

À l'inverse, si une bactérie, *Bifidobacterium infantis* (qui existe notamment dans les probiotiques et que l'on a identifiée chez l'enfant) colonise – seule – une souris axénique, celle-ci est moins stressée. Mieux : si on colonise une

souris axénique avec le microbiote d'une souris « timide » ou « extravertie », elle change d'attitude et présente les comportements sociaux de la souris qui lui a donné sa flore intestinale.

D'autres travaux ont suggéré qu'il y avait un lien entre l'absence de bactéries intestinales et l'autisme. Chez les femmes enceintes, la prise d'antibiotiques sur de longues périodes pourrait augmenter le risque d'autisme chez leur enfant.

Le microbiote intestinal interviendrait donc dans le développement cérébral, même avant la naissance. La plupart des grands axes neurohormonaux de l'organisme, qui contrôlent nos émotions, nos réactions et nos attitudes, sont mis en place chez le fœtus et juste après la naissance. Un axe intestin-cerveau tout à fait fonctionnel à ces périodes réduirait l'incidence des maladies mentales.

Ces pistes de recherche sont prometteuses et en cours de développement avec les prébiotiques et les probiotiques. Un grand nombre de ces agents, qui stimulent le microbiote intestinal, non seulement amélioreraient la santé « physique », mais seraient aussi utiles pour prévenir certaines maladies mentales.

Dans l'ensemble, les premiers résultats suggèrent que l'administration de probiotiques et de certains prébiotiques provoque une diminution de l'anxiété et une amélioration globale du bien-être et de l'état mental d'un individu. En activant l'axe nerveux intestin-cerveau, la prise alimentaire modifierait le microbiote intestinal, ce qui expliquerait le bien-être que nous ressentons lors d'un bon repas.

Chocolat et microbiote

La flore intestinale serait aussi en cause dans les addictions alimentaires, notamment celle au chocolat. Elle inciterait l'organisme à ingérer un aliment donné. En effet, en digérant du chocolat, les bactéries libéreraient des molécules agissant sur l'axe intestin-cerveau et forçant l'hôte à consommer cet aliment. Les bactéries impliquées se multiplieraient encore davantage, augmentant à nouveau la consommation de l'aliment considéré... Cependant, le choix des probiotiques et des prébiotiques efficaces, et leurs conditions d'analyse chez l'homme ne font pas encore l'objet d'études scientifiques et cliniques suffisamment rigoureuses pour conclure à des remèdes miracles ! D'autres travaux sont encore nécessaires.

Une chose est toutefois certaine : nous ne pourrions pas vivre seuls. Les milliards de milliards de bactéries qui colonisent notre organisme nous sont vitales. Dans les prochaines décennies, nous serons peut-être aussi capables d'exploiter le potentiel génétique qu'elles représentent pour trouver de nouvelles thérapies. ■

articles

• R. BURCELIN, Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease, *Mol. Metab.*, vol. 5, pp. 771-781, 2016.

• A. VRIEZE *et al.*, Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome, *Gastroenterology*, vol. 143, pp. 913-916, 2012.

• J. BRAVO *et al.*, Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve, *PNAS*, vol. 108, pp. 16050-16055, 2011.

• R. DIAZ HEIJTZ *et al.*, Normal gut microbiota modulates brain development and behavior, *PNAS*, vol. 108, pp. 3047-3052, 2011.

La science-fiction passée au crible de la science !

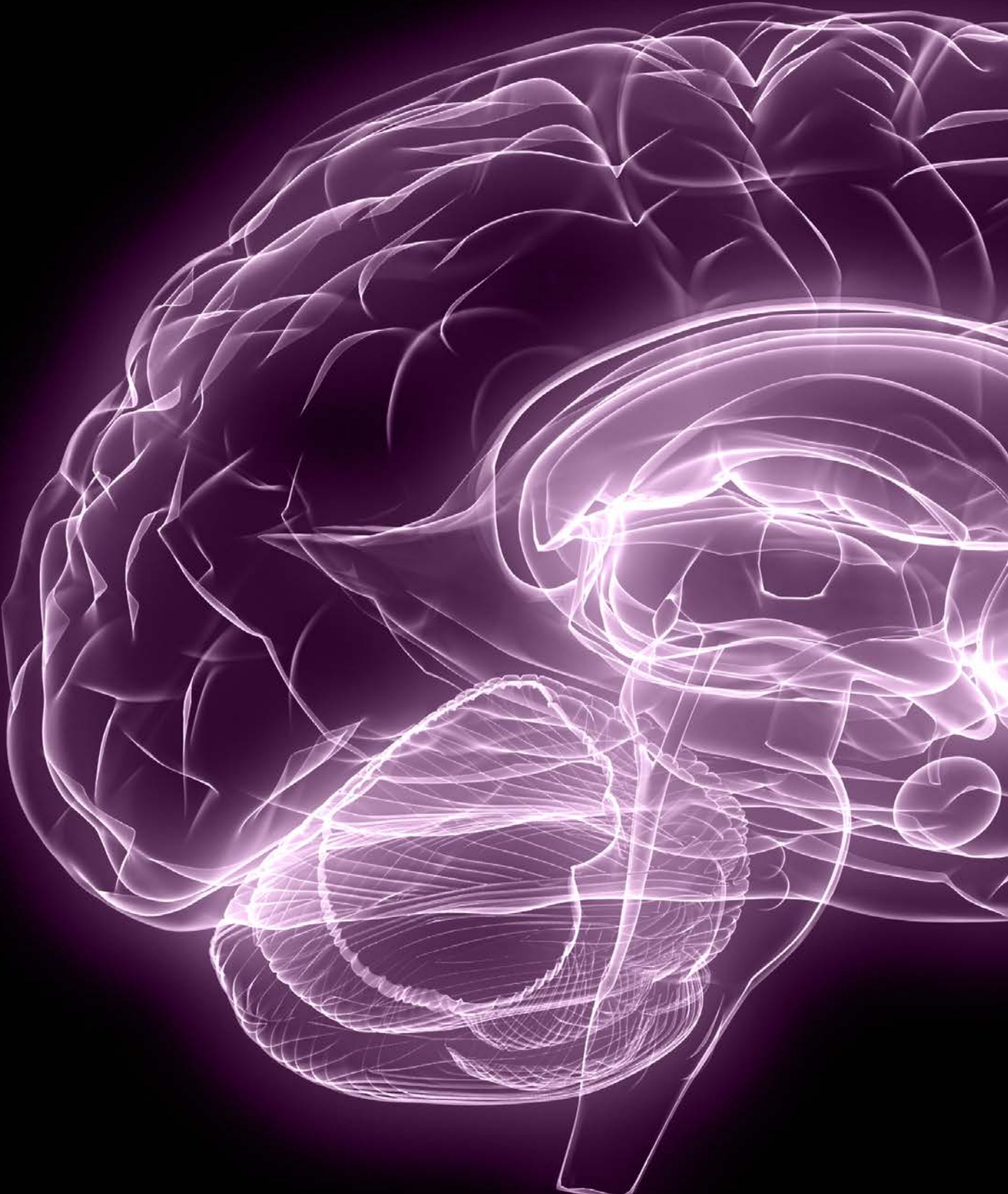


PAR LES
CHRONIQUEURS
DE LA RUBRIQUE
SCIENCE & FICTION
DE **SCIENCE**

Un ouvrage idéal pour
découvrir les sciences
qui gouvernent notre
monde... en compagnie
de Godzilla, Superman
et des extraterrestres !

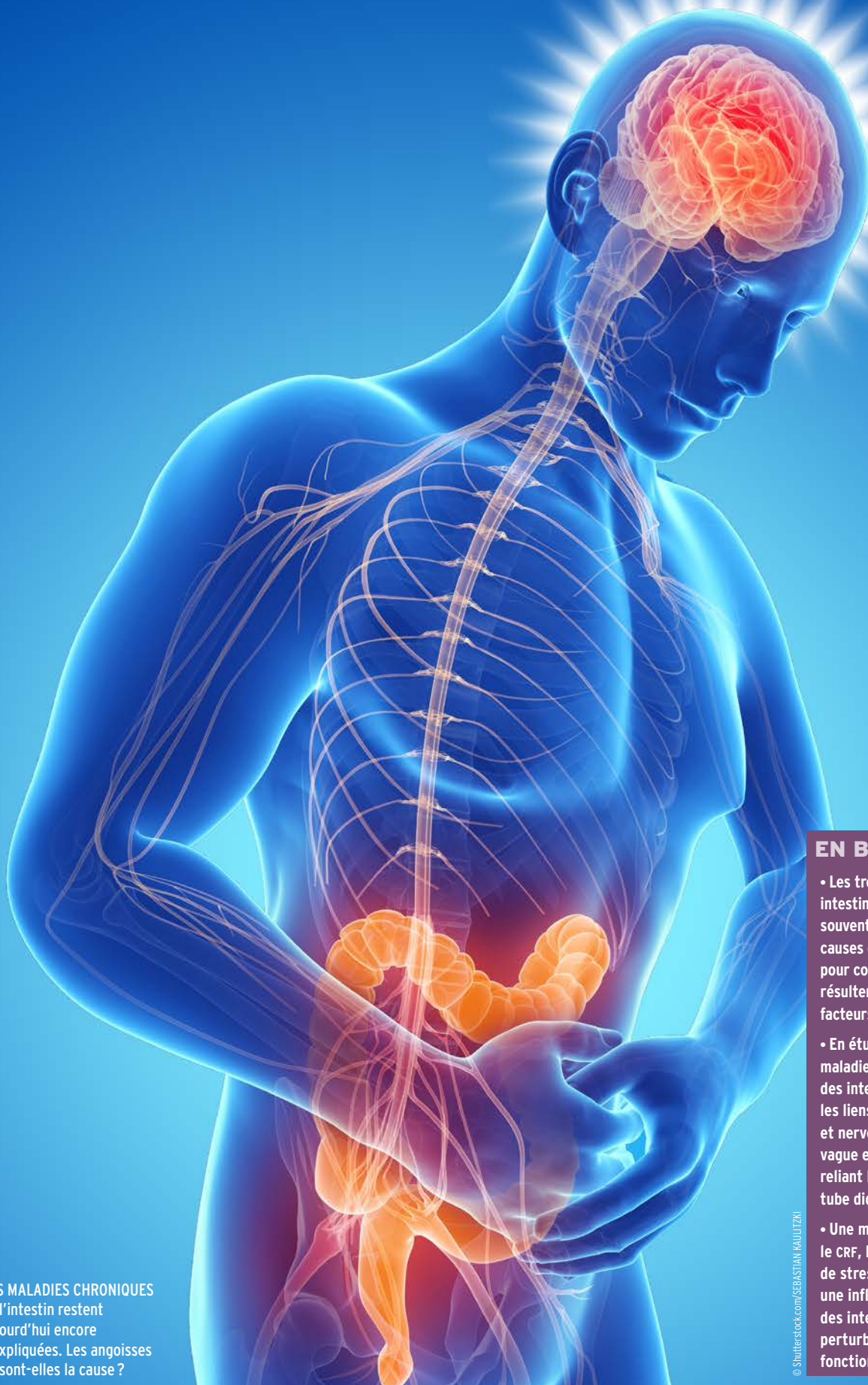
Belin:

Inscrivez-vous à la newsletter sciences sur editions-belin.com



UN DEUXIÈME CERVEAU ?

Les liens entre le microbiote, l'intestin et le cerveau sont toujours plus nombreux et confirmés. On découvre ainsi que les bactéries intestinales influent *via* les nerfs et le sang sur le bien-être mental et cérébral. Des déséquilibres du microbiote sont impliqués dans l'autisme, la maladie de Parkinson, la dépression, les troubles de l'humeur, l'anxiété... On imagine alors soigner la tête en visant le ventre.



DES MALADIES CHRONIQUES de l'intestin restent aujourd'hui encore inexplicables. Les angoisses en sont-elles la cause ?

EN BREF

- Les troubles intestinaux sont souvent les premières causes de plaintes pour consultation. Ils résultent parfois de facteurs psychologiques.
- En étudiant les maladies chroniques des intestins, on élucide les liens hormonaux et nerveux, *via* le nerf vague en particulier, reliant le cerveau au tube digestif.
- Une molécule, le CRF, libérée en cas de stress, provoque une inflammation des intestins et perturbe leur fonctionnement.

© Shutterstock.com/SEBASTIAN KAUTZKI

Le miroir de nos angoisses

Douleurs, ballonnements, diarrhées : le système digestif est souvent le premier à souffrir d'un stress trop important ou mal géré. Être attentif à ce signal d'alarme est essentiel pour éviter que le mal ne s'installe.

Un témoignage, livré sur un forum de santé : « Tous les jours, j'ai la boule au ventre le matin, l'envie de pleurer quand j'approche de l'entrée du bâtiment où je travaille, littéralement envie de vomir quand je parcours le couloir qui mène jusqu'à mon bureau, des diarrhées tous les jours où je bosse (eh oui !), des crises de larmes silencieuses dans les toilettes, un mal de dos persistant depuis ce jour d'août où j'ai repris après trois semaines de congé et où j'étais clouée au lit par des contractures musculaires venues de nulle part... Ce boulot ne m'intéresse pas, mais alors pas du tout, c'est quasi douloureux de le faire, car ce n'est jamais ce à quoi j'ai aspiré, ça m'ennuie intellectuellement, et ça n'a aucun sens réel pour moi... » Ce récit est emblématique de la façon dont notre corps exprime parfois les tensions nerveuses que nous accumulons.

On y retrouve, décrits dans le détail, des symptômes bien connus des spécialistes, et qui ont touché aussi des milliers de personnes venues inonder les consultations de généralistes plus d'un mois après les attentats de novembre 2015, pour des maux de ventres qu'elles ne comprenaient pas. Finalement, notre tube digestif est en première ligne dans les effets psychosomatiques liés au stress.

Il y a encore quelques années, un chercheur invoquant ce genre de lien de cause – un stress – à

effet – des troubles intestinaux – serait passé pour un charlatan... Mais aujourd'hui, la recherche et la médecine ont révélé que le stress, au sens large (un événement stressant et la réaction de l'organisme qui en découle), provoque des troubles organiques, à la fois fonctionnels, métaboliques, voire lésionnels, notamment dans le système digestif. C'est une forme de somatisation.

Le bon stress et le mauvais

Dès 1936, le médecin hongrois Hans Selye a défini la réaction de stress comme l'ensemble des réponses de l'organisme à une sollicitation de l'environnement, qu'il a nommé le « syndrome général d'adaptation ». Face à une contrainte extérieure ou interne à notre organisme, la réaction de notre corps est normale, physiologique, et permet de s'y adapter ou de la combattre. Mais si elle se prolonge, l'équilibre se rompt parfois entre nos capacités d'adaptation et les exigences du milieu. L'organisme s'épuise et la réaction de stress devient pathologique. C'est notre perception de la situation – nous considérons, ou pas, une échéance à respecter ou une douleur comme intenable ou frustrante – qui détermine si nous la vivons, ou pas, comme stressante. Nous ne réagissons donc pas tous de la même façon face à une difficulté ou une agression. Divers facteurs interviennent : le

Bruno BONAZ
est directeur de l'équipe
Stress et interactions neuro-
digestives à l'Institut des
neurosciences de Grenoble
et à la clinique universitaire
d'hépatogastroentérologie
du CHU de Grenoble.

type et la durée du stress, le contexte dans lequel nous nous trouvons au moment du stress... notre façon de s'adapter au stress (on parle de stratégie de *coping*), notre âge, notre sexe, nos gènes, et même des facteurs extérieurs, dits épigénétiques, qui modifient l'expression de nos gènes. Difficile donc de prévoir la réaction de stress de notre organisme!

Les maladies organiques ou fonctionnelles

Pourtant, les effets du stress sur la digestion sont maintenant bien connus tant chez l'homme que chez l'animal, et l'on commence même à identifier les acteurs moléculaires de ce lien entre l'esprit et le corps. Et ce, grâce notamment à l'étude de différentes pathologies intestinales, que l'on regroupe en deux grandes catégories : les maladies dites organiques, dont on connaît des causes, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, voir l'encadré page 91) et la maladie cœliaque (une intolérance au gluten); et les pathologies dites fonctionnelles, sans cause organique connue, telles que le syndrome de l'intestin irritable (anciennement nommé colopathie fonctionnelle, voir l'encadré page 90).

En France, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin concerneraient 200 000 personnes, tandis que le syndrome de l'intestin irritable, nettement plus répandu, affecte 10 à 20 % de la population. Mais la limite entre des pathologies organiques et fonctionnelles est floue et l'on assiste parfois à des chevauchements ou des passages d'un trouble à l'autre. Ainsi, 30 à 50 % des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin deviennent fonctionnelles à un moment donné de la vie du patient, et, inversement, certains patients dits fonctionnels développent parfois des troubles organiques. Et c'est sans compter tous les individus non malades ou ne se « plaindre » pas, qui présentent pourtant régulièrement les mêmes symptômes en situation de stress : douleurs abdominales, diarrhée, ballonnements ou gaz.

En suivant pendant plusieurs années 300 personnes atteintes de troubles digestifs fonctionnels, William Whitehead et ses collègues, de l'université Johns-Hopkins à Baltimore, aux États-Unis, ont montré qu'un événement de vie douloureux (séparation, deuil, situation financière critique, chômage...) provoquait souvent une

augmentation de ces symptômes. De plus, un malade sur deux rapportait qu'un stress était le plus souvent à l'origine des premières manifestations de sa pathologie.

Les effets d'un stress sur le tube digestif sont multiples : diminution du seuil de sensibilité viscérale – la digestion est ressentie comme douloureuse –, ralentissement de la vidange de l'estomac et du transit de l'intestin grêle, mais aussi accélération de l'activité du côlon et stimulation de la sécrétion colique, causant des diarrhées. Autre conséquence : une modification de la flore intestinale (l'ensemble des bactéries de nos intestins qui participent à leurs fonctions) et une augmentation de la perméabilité intestinale. Des fragments de bactéries, nommés antigènes, peuvent alors diffuser à l'intérieur du tube digestif et ainsi activer le système de défense immunitaire intestinal, qui déclenche une inflammation et des douleurs.

Des symptômes issus du cerveau

Tous ces symptômes trouvent leur origine dans le cerveau, la tour de contrôle des processus liés au stress. Ce dernier, qu'il soit « intéroceptif », à savoir lié à une infection, une inflammation ou une douleur, ou « extéroceptif », c'est-à-dire psychologique, met en œuvre un réseau cérébral étendu qui se divise en trois structures : les régions exécutives, dont l'hypothalamus (une région à la base du cerveau), qui déclenchent la réaction physiologique de stress ; les aires de coordination dans le système limbique, dont l'amygdale, qui gèrent les émotions ; et les régions de contrôle de haut niveau, dont le cortex préfrontal, responsables des modes de pensée rationnelle.

En réponse à une situation perçue comme une menace, le cortex préfrontal inhibe normalement l'amygdale, impliquée dans la réaction de peur, de sorte que notre organisme réagit au stress puis retrouve son état d'équilibre. Mais si le « danger » perdure ou dépasse nos stratégies d'adaptation, le cortex préfrontal ne peut plus indéfiniment modérer l'action de l'amygdale et la réaction de stress peut avoir des conséquences bien plus importantes, notamment sur nos intestins.

Trois systèmes neurohormonaux et neuroendocriniens entrent alors en jeu (voir l'encadré page ci-contre) : le système nerveux autonome, représenté par les systèmes sympathique et parasympathique, le système de défense immunitaire,

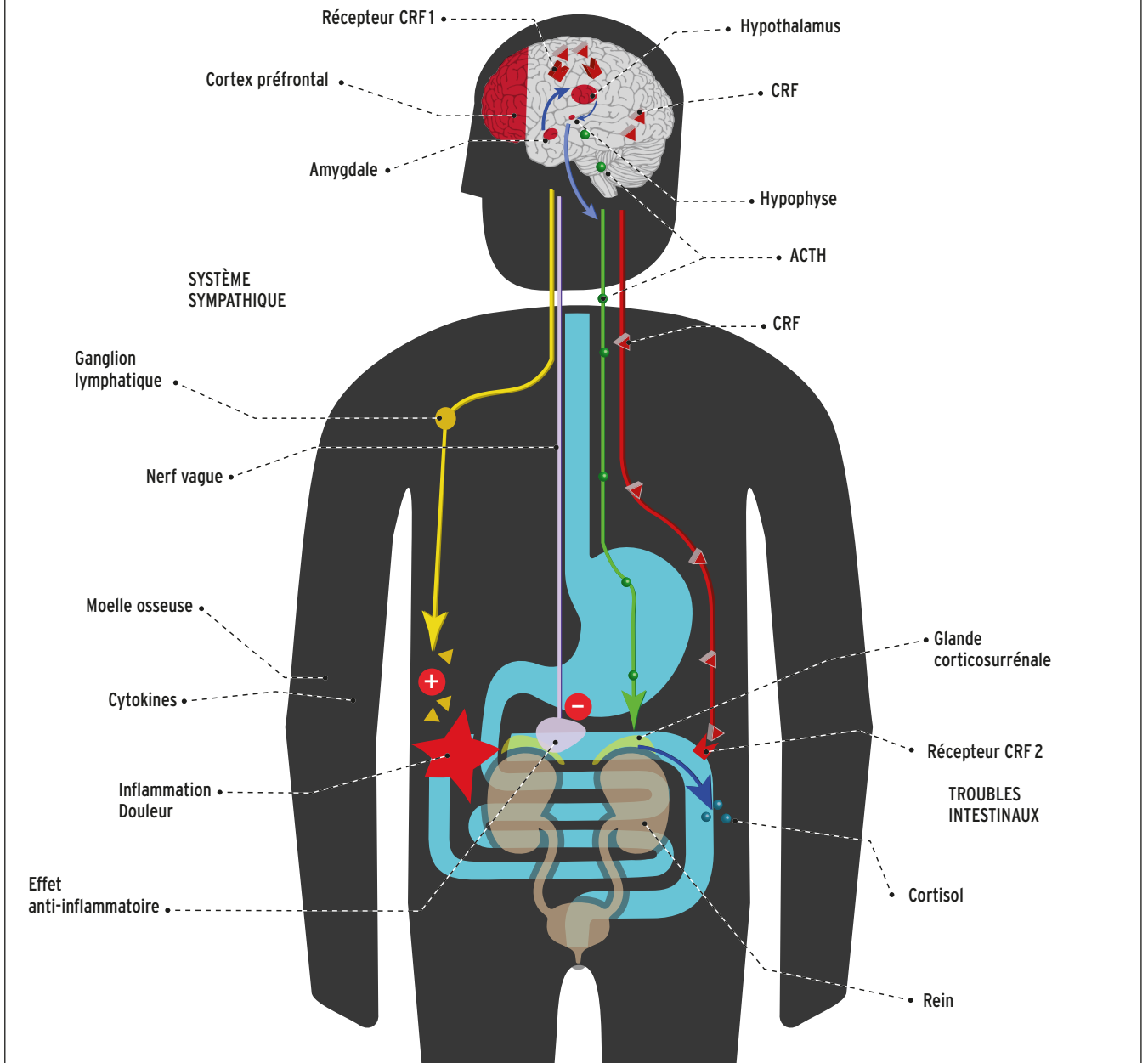
10 à 20 %
des Français
souffrent du syndrome de l'intestin irritable, sans en connaître la cause.
Ils présentent des troubles intestinaux chroniques douloureux

COMMENT LE STRESS ENFLAMME NOS INTESTINS

En situation de stress, l'organisme active trois grands systèmes liant le cerveau aux intestins, ce qui conduit à leur inflammation. L'activité de l'amygdale stimule le système nerveux sympathique, qui provoque une activation du système immunitaire (en jaune) : des molécules inflammatoires, telles les cytokines, sont libérées par différents tissus comme les ganglions lymphatiques. Cette inflammation engendre des douleurs intestinales. À l'inverse, le système parasympathique (en premier lieu, le nerf vague) est inhibé, ce qui amplifie l'inflammation et modifie le fonctionnement des intestins (en violet) : apparaissent alors diarrhée, ballonnements, crampes intestinales...

En outre, une molécule nommée CRF, libérée notamment par l'hypothalamus, active l'hypophyse qui sécrète à son tour l'ACTH.

Cette hormone passe dans la circulation sanguine (en vert) et provoque la libération, par les glandes surrénales, de cortisol et d'adrénaline. Ces molécules du « stress » ont des effets anti-inflammatoires. Si l'on parvient à surmonter le stress, leur action contribue à rétablir l'équilibre entre le cortex préfrontal et l'amygdale, ainsi que celui de la balance sympathovagale : le CRF n'est plus sécrété, les douleurs et troubles intestinaux disparaissent. Mais si l'angoisse perdure, les déséquilibres de ces trois systèmes se prolongent et l'organisme s'épuise... Le CRF, continuellement présent dans notre corps, agirait alors sur ses récepteurs CRF1 dans le cerveau, où il pourrait provoquer des troubles mentaux comme l'anxiété, ainsi que sur ses récepteurs CRF2 dans le tube digestif (en rouge), où il amplifierait les troubles intestinaux.



via l'activation du système nerveux sympathique, et l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (ou axe corticotrope), sécrétant différentes hormones du stress dont le cortisol et l'adrénaline.

Le stress a d'abord un impact sur le système nerveux autonome, composé de deux grands réseaux de nerfs. Le premier, le système nerveux sympathique, majoritairement excitateur, est capable de mobiliser les réserves d'énergie du corps pour faire face à un danger et d'augmenter la fréquence cardiaque ou la pression artérielle. C'est lui qui a permis à nos ancêtres de prendre leurs jambes à leur cou devant un ours, et qui nous permet aujourd'hui de bondir de côté quand une voiture manque de nous renverser. Le second, nommé système parasympathique, tend à ralentir la fréquence cardiaque, détendre les muscles, réduire la pression artérielle et augmenter la vidange intestinale. Il a principalement une fonction de retour au calme.

Un stress aigu stimule le système sympathique et inhibe globalement le système parasympathique, notamment le nerf vague, ralentissant la vidange de l'estomac (un composant du système parasympathique, toutefois, le nerf sacré, est activé. Il commande la partie terminale du tube digestif et la vessie, ce qui provoque une fréquente envie d'aller aux toilettes).

Douleurs intestinales : l'inflammation

Un des effets notables de l'activation excessive du système sympathique est une modification de l'activité du système immunitaire. En effet, les neurones du système sympathique innervent les organes lymphoïdes comme le thymus, la moelle osseuse ou les ganglions lymphatiques, où sont produites les cellules immunitaires de l'organisme. Stimulées par le système sympathique, ces cellules commencent à produire des

cytokines, molécules de signalisation capables de déclencher des réactions inflammatoires.

Habituellement, les viscères sont protégés de l'inflammation par le système parasympathique, et plus particulièrement par son principal composant, le nerf vague. Le plus long de l'organisme, il innerve l'ensemble des viscères et constitue un élément clé des relations entre le système nerveux central, le système endocrinien et le système immunitaire : on parle d'axe neuro-endocrinien-immunitaire. Il s'agit d'un nerf mixte, comprenant 80 % de fibres dites afférentes informant le cerveau de la situation périphérique, et 20 % de fibres dites efférentes permettant au cerveau de réguler la motricité et la sécrétion digestives.

Il a un effet anti-inflammatoire par ses afférences au cerveau, où il stimule l'axe corticotrope dont il sera question plus tard (qui, via la libération de corticoïdes, est anti-inflammatoire), et par ses efférences périphériques : il sécrète au niveau des viscères un neurotransmetteur, l'acétylcholine, qui se fixe sur des récepteurs (nommés récepteurs nicotiques de type α_7) à la surface des macrophages (des cellules immunitaires chargées d'absorber les débris des agents infectieux éliminés). Ce faisant, l'acétylcholine réduit la libération d'une importante molécule inflammatoire, le TNF α , par les macrophages. Le tube digestif est alors protégé des inflammations.

Comme nous l'avons dit, en cas de stress trop intense, l'activité du système parasympathique vagal est réduite au profit de celle du système sympathique, inflammatoire, et du parasympathique sacré. Ce déséquilibre de la balance «sympathovagale» provoque une réaction inflammatoire, des troubles digestifs, et évidemment une douleur intestinale.

La molécule de la somatisation intestinale

Enfin, le stress affecte le troisième grand système neurohormonal mentionné plus haut : l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien – encore appelé axe corticotrope. Face à un traumatisme, un événement difficile, des conditions de travail particulièrement pénibles, l'amygdale ou la stimulation des afférences vagales liée à une inflammation intestinale provoque la libération par le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus d'une neurohormone, le CRF (de l'anglais *corticotrophin-releasing factor*). Ce dernier commande à son tour la sécrétion par l'hypophyse de l'ACTH (de l'anglais *adrenocorticotrophic hormone*), laquelle entraîne la production de glucocorticoïdes par les glandes corticosurrénales. L'utilité de ce système est encore une fois de protéger le corps des dangers : mobilisation de glucose, activation de la fonction cardiovasculaire et préparation à l'activité physique,

LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

C'est une maladie fonctionnelle des intestins, sans cause organique, qui concerne 10 à 20 % de la population et représente 30 à 50 % des motifs de consultations auprès d'un gastroentérologue. La douleur abdominale est le principal symptôme qui amène une personne à consulter, les autres signes étant une distension abdominale et des troubles du transit (diarrhée, constipation ou alternance des deux). Les patients consomment beaucoup de médicaments... mais les traitements sont souvent décevants, les causes de la maladie demeurant floues et multifactorielles. On observe toutefois des troubles de la motricité digestive, une hypersensibilité viscérale et une micro-inflammation. Ce syndrome est actuellement assimilé à une altération des relations neurodigestives où le stress joue un rôle important dans l'apparition et l'exacerbation des symptômes. On a en effet observé chez les patients une anomalie de la balance sympathovagale. L'expérience clinique révèle que beaucoup de sujets sont anxieux ou angoissés : la pathologie résulte-t-elle d'un stress chronique ?

Les maladies inflammatoires de l'intestin

Représentées par la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, ce sont des affections inflammatoires chroniques atteignant le tube digestif, en particulier l'intestin grêle, le colon et le rectum. Elles débutent souvent de façon précoce, entre 15 et 30 ans, et évoluent par poussées entrecoupées de périodes de rémission dont la durée est variable. Elles se caractérisent par des douleurs abdominales, de la diarrhée (avec du sang dans les selles pour la rectocolite) et une altération de l'état général (fièvre, amaigrissement). Elles concerneraient en France 200 000 personnes. Le traitement médical ou chirurgical atténue la maladie sans la guérir.

En plus de facteurs immunologiques, génétiques, infectieux ou environnementaux, le stress semble jouer un rôle, les patients souffrant d'un dysfonctionnement de la balance sympathovagale. Les médicaments sont incomplètement voire pas efficace d'emblée, mal tolérés ou perdant leurs bénéfices dans le temps. Les traitements complémentaires comme les thérapies cognitives et comportementales ou l'hypnose pourraient être utiles, notamment associés aux médicaments. Enfin, la neurostimulation vagale, qui nécessite la pose d'électrodes sur le nerf vague dans le cou, a des propriétés anti-inflammatoires et atténue la douleur.

sont autant de réactions permettant de mieux fuir une menace ou de la combattre.

Même si cette séquence de réactions est essentielle pour faire face aux situations d'adversité, la libération de CRF en début de chaîne a des effets parfois indésirables sur notre système digestif. Car le CRF n'est pas seulement libéré par l'hypothalamus, il l'est aussi directement par l'amygdale, ce qui fait de lui à la fois une hormone et un neurotransmetteur cérébral, un agent de communication entre neurones.

Quels sont ses effets ? Injecté dans le cerveau d'animaux de laboratoire, il reproduit d'une part les effets d'un stress aigu, mais il provoque aussi des troubles intestinaux, comme des diarrhées. On sait maintenant qu'il se lie à des récepteurs particuliers nommés CRF1 et CRF2 ; le premier se retrouve un peu partout dans le cerveau, le second dans le reste du corps, en particulier les intestins. On vient également d'identifier trois urocortines, des molécules apparentées au CRF, qui seraient aussi libérées par différentes aires cérébrales en cas de stress et agiraient sur les récepteurs CRF1 et CRF2.

Ces molécules du « stress » sont aussi présentes dans le tube digestif. L'équipe d'Yvette Taché, de l'université de Californie à Los Angeles, a montré que le CRF relâché lors d'un stress inhibe la motricité gastrique et augmente la perméabilité intestinale (*via* son action sur les CRF2) : des substances potentiellement néfastes comme des antigènes peuvent sortir de l'intestin et provoquer des inflammations chroniques. Le CRF favorise aussi la motricité et la sécrétion colique (*via* sa fixation sur les CRF1), provoquant des douleurs abdominales. Le CRF et les urocortines auraient aussi un effet inflammatoire au niveau intestinal.

Ce système dit CRFergique central et périphérique joue donc un rôle crucial dans la réaction au stress. Différentes équipes, dont la nôtre à Grenoble, ont montré qu'il intervient manifestement dans les pathologies fonctionnelles et organiques du tube digestif, dans lesquelles il existe une anomalie de la balance sympathovagale. Nous avons notamment observé une

« suractivation » sympathique et une « sous-activation » vagale ; ces modifications de la balance sympathovagale dépendaient aussi de l'ajustement psychologique des patients. Même en période de rémission (quand ils n'ont pas de symptômes digestifs), les patients présentent des troubles de l'humeur, dépression ou anxiété... Comment expliquer ces difficultés mentales ? Elles seraient le signe d'une intense activité du CRF dans différentes régions limbiques du cerveau, ce dernier modulant alors leur état et participant donc probablement à certains troubles psychiatriques. Pour preuve, l'administration de molécules bloquant les récepteurs CRF1 dans des modèles animaux de la dépression atténue leurs symptômes mentaux.

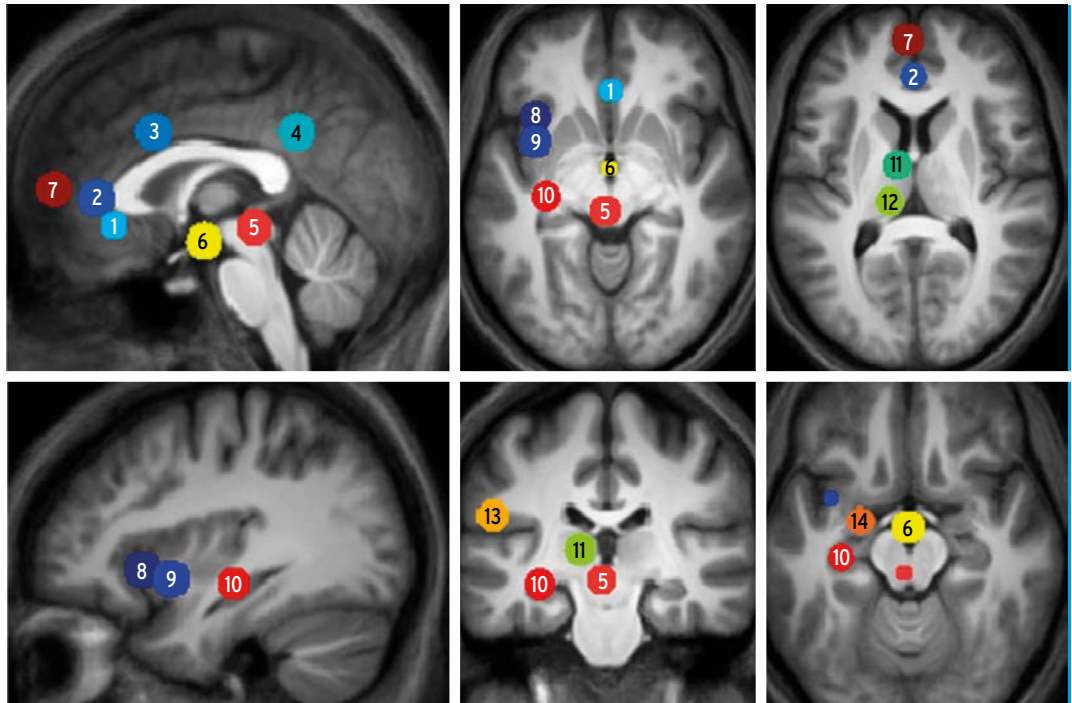
Pourquoi certains ont mal au ventre, et d'autres non

Nous avons tous pu observer qu'en situation de stress, chacun réagit à sa façon ; les douleurs abdominales ou le syndrome de l'intestin irritable ne touchent pas tout le monde de façon indifférenciée. Une des raisons de cette variabilité tient au fait que les mécanismes de somatisation du stress sur le plan viscéral agissent au sein de nombreuses boucles de rétroaction. Cette situation peut être comparée à celle d'un billard à plusieurs bandes : après un certain nombre de rebonds, il est impossible de savoir exactement où la boule se trouvera, car chaque écart se trouve amplifié par les rebonds suivants.

Dans notre cerveau et notre système digestif, c'est un peu la même chose. Les zones cérébrales impliquées dans les réactions au stress enclenchent certes des libérations d'hormones et de neurotransmetteurs ayant un effet sur l'intestin, mais ce dernier renvoie au cerveau des messages qui provoquent à leur tour une libération différente de ces mêmes molécules. Des effets rebonds multiples, donc.

Récemment, avec des collègues de Chambéry et de Louvain, en Belgique, nous avons étudié par imagerie fonctionnelle (IRMf) des patients atteints de la maladie de Crohn mis en situation

PARMI LES AIRES CÉRÉBRALES étudiées par imagerie fonctionnelle, plusieurs sont notablement plus actives chez des sujets atteints de la maladie de Crohn que chez des individus sains. Il s'agit du cortex cingulaire (1 à 4), de l'insula (8 et 9), de l'amygdale (14) et du thalamus (11 et 12). Dans d'autres zones, la suractivation est moins marquée : l'hippocampe (10), le cortex préfrontal (7) et le cortex somatosensoriel secondaire (13). Enfin, dans la substance grise périaqueducale (5) et l'hypothalamus (6), aucune différence n'a été observée.



de stress. Nous avons constaté que plusieurs aires cérébrales associées aux aspects sensoriels, cognitifs et émotionnels de la douleur et de l'évaluation des menaces sont plus actives que chez des individus sains (voir la figure ci-dessus).

Concrètement, rappelons-nous que le nerf vague, si important dans les effets inflammatoires du stress, envoie également au cerveau des messages sur l'état de nos viscères. Des neurones sensoriels adressent aussi au cerveau des messages nociceptifs sur la douleur ressentie. Le cerveau traite ces données et modifie en conséquence l'équilibre de l'activité du système sympathovagal. Mais pour cela il utilise des neurones qui se projettent sur des secteurs de la moelle épinière qui servent aussi à moduler les signaux douloureux que l'intestin envoie au cerveau !

On comprend vite que l'activité de ces circuits en boucle évolue souvent de façon imprévisible : l'activation d'un tel système pourrait provoquer une stimulation sympathique dans une situation ou renforcer l'activité vagale dans une autre... et donc déclencher, ou pas, des troubles digestifs.

Comment aller mieux ?

Tout dépend en fait de « l'ajustement » psychologique d'un individu. Pour lutter contre les événements de vie stressants, nous sommes amenés à développer des stratégies d'adaptation, soit de façon spontanée, soit en nous faisant aider par notre entourage ou des professionnels. Si l'adaptation est positive, notre organisme retrouverait rapidement un état d'équilibre (frontoamygdalien et sympathovagal), limitant les troubles intestinaux ;

si elle est négative, notre organisme s'épuiserait et le stress provoquerait différents troubles, via l'activation durable du système CRFergique.

D'ailleurs, plusieurs études ont montré que les traumatismes survenus tôt dans l'enfance ou l'adolescence, comme une séparation parentale, la perte d'un être cher, des abus émotionnels, physiques ou sexuels, provoquent des modifications du système nerveux central avec notamment un état hyper-CRFergique. Ce qui peut favoriser ultérieurement le développement de pathologies psychiatriques, fonctionnelles ou organiques comme les différents troubles intestinaux.

Comment aller mieux ? En essayant de s'adapter au stress, ce que les Anglo-Saxons appellent *coping*. Il existe trois types de méthodes. La première approche consiste à faire face à la difficulté et essayer de la résoudre rationnellement, ce qui en quelque sorte renforcerait l'influence du cortex préfrontal. Une telle démarche, centrée sur le problème, est souvent bénéfique. La deuxième réaction possible consiste à nier l'existence du problème et tenter de contrôler les émotions négatives qui nous envahissent. Une telle stratégie de répression des émotions est souvent délétère, car l'amygdale reste hyperactive et perpétue le malaise. Enfin, une troisième voie de sortie consiste à rechercher un soutien social, personnel ou professionnel, qui nous aide à retrouver un équilibre... et un transit intestinal non douloureux. Les maux de nos intestins sont souvent le signe d'un stress psychologique important : c'est à nous de prendre ensuite les bonnes décisions pour changer ce qui ne va pas. ■

articles

- S. PELLISSIER et B. BONAZ, The place of stress and emotions in the irritable bowel syndrome, *Vitam Horm.*, vol. 103, pp. 327-354, 2017.
- A. RUBIO et al., Brain responses to uncertainty about upcoming rectal discomfort in quiescent Crohn's disease - a fMRI study, *Neurogastroenterol Motil.*, vol. 28, pp. 1419-1432, 2016.
- S. PELLISSIER et al., Relationship between vagal tone, cortisol, TNF-alpha, epinephrine and negative affects in Crohn's disease and irritable bowel syndrome, *PLoS One*, vol. 9, e105328, 2014.
- B. BONAZ et C. BERNSTEIN, Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease, *Gastroenterology*, vol. 144, pp. 36-49, 2013.

internet

- Association François Aupetit (AFA) pour vaincre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique : <http://www.afa.asso.fr/>

ABONNEZ-VOUS À **POUR LA SCIENCE**



43%
d'économie

OFFRE INTÉGRALE

8,20€/mois

DURÉE LIBRE

- ✓ **Le magazine mensuel**
Pour la Science (12n°/an)
- ✓ **Le thématique trimestriel**
Dossier Pour la science (4n°/an)
- ✓ **L'accès illimité** aux archives
depuis 1996

BULLETIN D'ABONNEMENT

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Pour la Science - Service abonnements - 19 rue de l'industrie - BP 90 053 - 67 402 Illkirch cedex

PASD95

OUI, je m'abonne à *Pour la Science* formule intégrale :

En durée libre par prélèvement automatique de 8,20€ par mois et je complète l'autorisation ci-contre. **J'économise 43% par mois (IPV8E20)**

Pour une durée de 1 an et je joins mon règlement de 99€ au lieu de 173,45€ (prix de vente en kiosque) (11A99E)

Chèque à l'ordre du groupe *Pour la Science*

CB N° _____ Clé* _____

Expire le _____ *Les 3 derniers chiffres figurant au dos de votre carte bancaire

Date et signature obligatoires _____

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal _____ Ville : _____

E-mail obligatoire : _____

@ _____

J'accepte de recevoir les informations de *Pour la Science* OUI NON et de ses partenaires OUI NON

Délai de livraison: dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre réservée aux nouveaux abonnés, valable jusqu'au 31/07/17 en France métropolitaine uniquement. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site www.pourlascience.fr. Conformément à la loi "Informatique et libertés" du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant en adressant un courrier à *Pour la Science*. Votre abonnement en prélèvement est reconduit automatiquement et peut être interrompu par simple lettre.

MANDAT DE PRÉLÈVEMENT SEPA En signant ce mandat SEPA, j'autorise Pour la Science à transmettre des instructions à ma banque pour le prélèvement de mon abonnement dès réception de mon bulletin. Je bénéficie d'un droit de rétractation dans la limite de 8 semaines suivant le premier prélèvement. Plus d'informations auprès de mon établissement bancaire.

TYPE DE PAIEMENT : PAIEMENT RÉCURRENT

Titulaire du compte

Nom : _____

Adresse : _____

Code postal _____ Ville : _____

Désignation du compte à débiter

BIC (identification internationale de la banque) _____

IBAN

(Numéro d'identification international du compte bancaire)

Établissement teneur du compte

Nom : _____

Adresse : _____

Code postal _____ Ville : _____

Date et signature

Organisme Créancier

Pour la Science - 8 rue Férou - 75006 Paris

N° ICS FR92ZZZ426900

N° de référence unique de mandat (RUM)

Joindre un RIB

Partie réservée au service abonnement. Ne rien inscrire

Bien dans son ventre, bien dans sa tête

Valérie DAUGÉ,
Mathilde JAGLIN,
Laurent NAUDON et
Sylvie RABOT
sont respectivement
directrice de recherche,
doctorante et chargés de
recherche à l'institut Micalis
(UMR 1319), au centre
Inra de Jouy-en-Josas.

L'implication des bactéries intestinales dans certaines maladies mentales (autisme, dépression...) fait de moins en moins de doutes. Une question se pose alors : faut-il soigner ces maladies par le ventre plutôt que par le cerveau ?

L'expérience ne manque pas de surprendre : l'utilisation d'antibiotiques ou de prébiotiques (des composés qui stimulent l'activité ou la croissance des bactéries intestinales) diminue l'intensité de certains troubles neuropsychiatriques. Le microbiote influencerait donc sur le cerveau ! Ces liens s'observent-ils même dans un organisme sain ? Jouent-ils un rôle dans d'autres maladies du système nerveux central ? Par quels mécanismes les bactéries intestinales agissent-elles à distance sur le cerveau ? Depuis quelques années, les éléments de réponse s'accumulent et établissent de façon claire la connexion entre intestin et microbiote.

Un exemple ? L'encéphalopathie hépatique est une des maladies associées à des déséquilibres du microbiote, nommés dysbioses. Ce syndrome neuropsychiatrique se manifeste, entre autres, par de l'anxiété et des troubles de l'humeur et de la cognition. Il résulte principalement d'une insuffisance hépatique, mais il se caractérise aussi par une composition particulière du microbiote intestinal. Ce dernier produit en quantité excessive certaines substances, tel l'ammoniaque, qui ne sont plus détoxifiées par le foie et s'accumulent de façon anormale dans la circulation sanguine et le cerveau. C'est bien la preuve d'une influence du microbiote sur le cerveau. Il y en a bien d'autres !

Plantons le décor. Notre tube digestif abrite une communauté microbienne comptant près de cent mille milliards de bactéries. Composé d'environ un millier d'espèces différentes, ce « microbiote intestinal » représente une diversité génétique énorme. On le considère aujourd'hui comme

un véritable organe (voir *Une humanité partagée*, par É. Baptiste, page 18), situé à l'interface des aliments ingérés, qu'il contribue à digérer, et de la muqueuse intestinale. Il échange des signaux moléculaires avec cette dernière, ce qui lui permet *in fine* de communiquer avec tout l'organisme. Au cours des dix dernières années, le séquençage du génome du microbiote (le métagénome) et l'analyse des espèces chimiques qu'il produit ont progressé grâce à diverses avancées techniques.

Des animaux stériles

Pour étudier l'effet du microbiote intestinal sur le cerveau, les biologistes ont mis au point deux stratégies. La première se fonde sur des animaux dits axéniques, qui sont privés de ce microbiote ; on observe les dysfonctionnements de leur organisme et on tente de les corriger par l'inoculation d'un microbiote. La seconde stratégie, appliquée à la fois chez l'homme et chez l'animal, consiste à moduler le microbiote intestinal par l'administration d'antibiotiques, de prébiotiques et de probiotiques (des bactéries ou des levures qui ont divers effets sur le microbiote, dont elles corrigent les déséquilibres dans certains cas), puis à analyser les conséquences.

Chez les rongeurs axéniques, le principal dysfonctionnement est une hypersensibilité au stress (voir l'encadré page 96), constatée pour la première fois en 2004 par Nobuyuki Sudo, de l'université de Kyushu, au Japon, et ses collègues. Après avoir immobilisé des souris axéniques et des souris normales pendant une heure, les chercheurs ont montré que la concentration sanguine de corticostérone, une hormone liée

L'ESSENTIEL

- Le microbiote intestinal communique avec le cerveau par les voies sanguine et nerveuse. Il influe ainsi sur le comportement.
- Des déséquilibres du microbiote pourraient être en cause dans certaines maladies neurodéveloppementales ou psychiatriques, telles que l'autisme et la dépression.
- Des résultats préliminaires suggèrent que ces maladies pourraient être soignées en corrigeant ces déséquilibres.



LES SYMPTÔMES
de l'autisme, notamment
le manque de sociabilité,
pouraient être atténués
en agissant sur les
bactéries intestinales.

au stress, était doublée chez les animaux dépourvus de microbiote. Par la suite, ce résultat a été confirmé à plusieurs reprises, d'abord chez la souris à l'université McMaster au Canada et à l'université de Cork en Irlande, puis chez le rat par notre équipe à l'Inra.

Le microbiote semble donc avoir un effet modérateur sur la réponse au stress. Peut-on obtenir un effet déstressant en le modulant ? Deux études réalisées en 2011 et 2012 par Javier Bravo, de l'université de Cork, et ses collègues, et par Afifa Ait-Belgnaoui, de l'Inra, le suggèrent. Les chercheurs ont montré que l'administration de bactéries probiotiques à des rats et des souris atténue la libération de corticostérone provoquée par des situations stressantes.

Au niveau comportemental, la réponse au stress se traduit par divers effets : combat, fuite, comportements anxieux... Ces derniers ont été les plus étudiés, à l'aide de tests consistant à analyser la réaction de rongeurs placés dans des situations anxiogènes : forte luminosité, espace ouvert non protégé... Au cours de ces tests, la réponse comportementale des rongeurs axéniques diffère presque toujours de celle de leurs congénères. Les

comportements anxieux peuvent être augmentés ou atténués selon les rongeurs et les tests utilisés (ces comportements dépendent de multiples paramètres et ne varient pas forcément de la même façon que la concentration de corticostérone), de sorte que le sens de la régulation exercée par le microbiote fait débat. En revanche, l'inoculation d'un microbiote aux animaux axéniques conduit toujours à une normalisation du comportement anxieux, ce qui confirme l'existence de cette régulation.

Une influence sur les émotions

De façon générale, le microbiote influencerait la réactivité émotionnelle, comme le suggère une étude réalisée en 2013 par Kirsten Tillisch, de l'université de Californie à Los Angeles, et ses collègues. Des femmes ayant consommé durant un mois un produit laitier fermentés (donc enrichi en probiotiques) accordaient moins d'attention à des stimulus émotionnels négatifs, tels des visages exprimant la peur ou l'anxiété ; en outre, l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) a révélé que cette consommation modifiait l'activité de structures cérébrales impliquées dans la perception sensorielle et le contrôle des émotions.

DES BACTÉRIES DÉSTRESSANTES

Plusieurs expériences sur des rongeurs suggèrent que les bactéries intestinales modèrent la réponse au stress. En effet, placés en situation stressante, des souris ou des rats ont une plus grande concentration sanguine de corticostérone, hormone du stress équivalente au cortisol chez l'homme, s'ils n'ont pas de microbiote intestinal.

Cette hormone est synthétisée par les glandes surrénales, situées au-dessus des reins, à la suite d'une cascade de réactions déclenchée par une région du cerveau, l'hypothalamus. Elle a de nombreuses actions, qui permettent à l'organisme de se défendre face au stimulus stressant : augmentation de la pression sanguine, mobilisation des ressources énergétiques... Elle se lie aussi à des récepteurs spécifiques sur les neurones de l'hippocampe, une région du cerveau essentielle à diverses fonctions (apprentissage, mémoire, etc.). Un stress intense peut alors conduire à une concentration excessive de corticostérone et à une dégradation de ces fonctions.

Une piste pour diminuer la réponse au stress serait alors de moduler le microbiote intestinal. Plusieurs équipes y sont parvenues chez les rongeurs, grâce à l'administration de probiotiques.



LES COMPORTEMENTS anxieux sont une manifestation possible de la réponse au stress. Chez les rongeurs, on les quantifie grâce à divers dispositifs expérimentaux. Plus une souris est anxieuse, plus elle met de temps à descendre d'une plateforme (*ci-dessus*), et plus elle s'abrite dans les bras fermés d'un dispositif en croix (*ci-contre*).



En 2013, l'équipe de Timothy Dinan, à l'université de Cork, a montré que l'absence de microbiote détériore le comportement social. Par exemple, dans un test de sociabilité utilisant un dispositif à trois chambres, les souris axéniques préfèrent la chambre vide à celle hébergeant un congénère, et vont plus volontiers vers une souris qu'elles connaissent que vers une inconnue. Ce comportement traduit une motivation sociale moindre et une peur de la nouveauté. L'inoculation d'un microbiote rétablit chez ces souris un comportement social comparable à celui de souris normales. Nous avons abouti à la même conclusion chez le rat en 2014 : des rats axéniques mis en présence d'un congénère inconnu engagent moins de contacts sociaux que des animaux normaux.

Les mécanismes impliqués restent à préciser, mais diverses modifications chimiques du cerveau ont été observées. Les bactéries intestinales influent notamment sur la concentration cérébrale de plusieurs neurotransmetteurs (les substances assurant la communication entre neurones) tels que la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline, et sur celle de neurotrophines (des protéines favorisant la croissance et la survie des neurones). Ainsi, chez les animaux axéniques ou qui ont consommé des probiotiques, les concentrations de ces substances sont modifiées dans plusieurs régions du cerveau. La façon dont le microbiote influe sur ces concentrations est encore inconnue.

Ces études révèlent l'influence du microbiote sur le cerveau et les effets néfastes de ses déséquilibres. Certaines pathologies neurodéveloppementales ou psychiatriques humaines seraient-elles liées à de tels déséquilibres ? Nous avons vu que pour un syndrome neuropsychiatrique complexe, l'encéphalopathie hépatique, ce lien est établi. Un faisceau d'indices suggère une implication du microbiote dans d'autres pathologies, telles que les maladies du spectre de l'autisme et les troubles de l'humeur (voir l'encadré page 100).

Ainsi, plusieurs travaux ont révélé que le microbiote intestinal d'enfants autistes présentait des différences avec celui d'enfants témoins. L'activité métabolique du microbiote était également particulière, comme l'ont révélé les métabolites retrouvés dans les matières fécales et dans l'urine. Précisons cependant que dans ces études, beaucoup d'enfants autistes avaient reçu de façon répétée dans leur jeune âge des antibiotiques à large spectre, ou suivaient un régime alimentaire spécifique en raison de troubles gastro-intestinaux fréquents. Ces deux éléments ont pu causer un déséquilibre du microbiote intestinal sans rapport avec leur pathologie.

Néanmoins, l'hypothèse d'un rôle du microbiote dans l'autisme est accréditée par des résultats publiés en 2013 et obtenus par l'équipe de

Sarkis Mazmanian, de l'Institut de technologie de Californie, à Pasadena, sur un modèle de souris imitant les anomalies comportementales de la maladie : comportement asocial et stéréotypé, anxiété, déficit de vocalisations (assimilable à des troubles de la communication)... Le microbiote de ces souris présentait des particularités de composition et d'activité métabolique qui évoquaient celles des enfants autistes. Les chercheurs ont ensuite montré que la modification du microbiote intestinal peut améliorer les anomalies comportementales de ces souris : les symptômes de celles traitées avec une souche bactérienne de l'espèce *Bacteroides fragilis* se sont atténués, tandis que leur microbiote se normalisait.

Quelques résultats commencent à être obtenus chez l'homme. En 2000, les équipes de Richard Sandler, de l'hôpital pour enfants Rush, à Chicago, et de Sydney Finegold, de l'université de Californie à Los Angeles, ont mené un essai clinique chez un petit groupe d'enfants âgés de 4 à 7 ans et atteints d'autisme régressif (une forme d'autisme apparaissant tardivement, après l'âge de 18 mois). Les enfants ont reçu de la vancomycine, un antibiotique ciblant certains groupes de bactéries intestinales dont la composition est différente chez les personnes autistes (et chez les modèles de souris autistes). Leurs anomalies comportementales se sont alors atténuées et leur capacité à s'exprimer s'est améliorée. Ces résultats étayaient l'hypothèse d'une implication du microbiote intestinal dans l'autisme. De nombreux autres essais cliniques seront cependant nécessaires pour la confirmer.

Des antibiotiques contre la dépression ?

Qu'en est-il des troubles de l'humeur, telle la dépression ? Plusieurs travaux ont montré que la composition du microbiote intestinal est bouleversée chez des rongeurs présentant un comportement de type dépressif, provoqué soit par une séparation de leur mère dans la petite enfance, soit par la mise hors service de leur système olfactif à l'âge adulte (par l'intermédiaire d'une opération chirurgicale au cerveau). Chez l'homme, une équipe de la faculté de médecine d'Izumo, au Japon, a découvert en 2012 qu'un antibiotique, la minocycline, atténue les symptômes dépressifs, tels que la tristesse, les insomnies, l'anxiété, etc. Malheureusement, aucune analyse du microbiote intestinal n'a été réalisée dans cette étude, de sorte qu'on ignore si l'effet bénéfique est dû à une modification du microbiote ou aux propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices de la minocycline (qui limite la mort des neurones et le stress oxydant).

D'autres essais cliniques ont montré que la consommation de bactéries probiotiques atténue

le niveau d'anxiété et améliore l'humeur ou l'état émotionnel d'individus à tendance dépressive. Cet effet favorable des probiotiques a aussi été observé sur des modèles animaux de dépression. Par exemple, l'administration du probiotique *Bifidobacterium infantis* à des rats rendus « dépressifs » par une séparation précoce de leur mère améliore leur comportement. Parallèlement, plusieurs paramètres perturbés par la séparation redeviennent normaux, tels que le fonctionnement du système immunitaire et la concentration de noradrénaline (un neurotransmetteur dont le déficit serait une des causes de la dépression) dans le tronc cérébral, où elle est synthétisée.

Là encore, de nombreux essais cliniques devront être réalisés pour établir l'efficacité des probiotiques dans le traitement de la dépression. Ces études préliminaires ont tout de même conduit l'équipe de Timothy Dinan à proposer de définir une nouvelle classe de probiotiques, les psychobiotiques : il s'agirait de microorganismes vivants qui améliorent les symptômes de patients souffrant d'une maladie psychiatrique, en produisant dans leur intestin des molécules susceptibles d'interagir avec le cerveau.

Des ponts entre intestin et cerveau

Les mécanismes qui lient ces maladies aux bactéries intestinales restent à élucider, mais on connaît plusieurs moyens par lesquels le microbiote influe sur le cerveau. Deux catégories de molécules seraient en cause : d'une part, celles produites par l'activité métabolique des bactéries et libérées dans l'intestin (il s'agit par exemple d'acides gras issus d'un processus de fermentation) ; d'autre part, celles qui constituent l'enveloppe des bactéries, leurs cils ou leurs flagelles (des prolongements cellulaires dotés de fonctions sensorielles ou motrices). L'action de ces molécules sur le cerveau peut être directe ou indirecte. Dans le premier cas, elles passent dans le sang ou activent les voies nerveuses innervant la muqueuse intestinale. Dans le second, elles provoquent la libération par la muqueuse de certains composés, qui à leur tour passent dans le sang ou activent les voies nerveuses.

Les bactéries intestinales libèrent dans l'intestin des molécules très variées, susceptibles d'être transportées par le sang jusqu'au cerveau. Un déséquilibre du microbiote, provoqué par exemple par une infection ou un traitement antibiotique,

aboutit parfois à une production excessive de certains de ces composés, qui deviennent alors toxiques pour l'organisme. C'est le cas dans l'encéphalopathie hépatique, où l'ammoniaque et les acides gras à chaîne courte fabriqués par le microbiote concourent, avec d'autres composés, au dysfonctionnement cérébral. En 2010, l'équipe de Derrick MacFabe, de l'université de Western Ontario, au Canada, a reproduit chez le rat des troubles comportementaux assimilables à ceux de l'autisme en injectant dans le cerveau des acides gras à chaîne courte d'origine bactérienne, l'acétate et le propionate.

Certaines des molécules synthétisées par les bactéries sont identiques aux neurotransmetteurs humains. Activent-elles les terminaisons nerveuses de la muqueuse intestinale ? On l'ignore, mais l'implication des voies nerveuses dans la communication entre le microbiote et le cerveau est avérée. Les bactéries intestinales agissent sur le système nerveux entérique, un ensemble de neurones situés dans la paroi intestinale et connectés au cerveau par

l'intermédiaire du nerf vague. Ainsi, chez la souris, plusieurs expériences ont montré que l'administration de bactéries probiotiques diminue l'excitabilité d'une population de ces neurones, les neurones sensoriels entériques. Deux études réalisées en 2011 par les équipes de Premysl Bercik, de l'université McMaster, au Canada, et de Javier Bravo ont aussi révélé, toujours chez la souris, qu'une section du nerf vague empêchait les probiotiques d'atténuer un comportement anxieux.

Les mécanismes moléculaires par lesquels les bactéries intestinales agissent sur les terminaisons nerveuses entériques restent à préciser. Certains seraient en tout cas indirects : selon plusieurs études, le microbiote module l'activité des cellules endocrines de la muqueuse intestinale. Ces cellules sécrètent des petites protéines qui influent sur les neurones, les neuropeptides. Les neuropeptides modulent par exemple la satiété ou l'anxiété, agissant localement sur le système entérique, mais aussi à distance sur le cerveau grâce à leur passage dans le sang.

Les cellules endocrines de l'intestin présentent de fins prolongements, qui sont en contact direct avec les bactéries. En culture cellulaire, l'activation de récepteurs situés sur ces prolongements par des molécules de l'enveloppe bactérienne provoque la

Certaines des
molécules
synthétisées
par les bactéries
sont identiques aux
neurotransmetteurs
humains

Tous les papiers se recyclent,
alors trions-les tous.

**C'est aussi
simple à faire
qu'à lire.**

La presse écrite s'engage pour le recyclage
des papiers avec Ecofolio.



Dictionnaire des maladies mentales liées au microbiote

Le microbiote intestinal jouerait un rôle dans plusieurs troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques.

TROUBLES AUTISTIQUES

Ils se manifestent par une altération qualitative des interactions sociales et de la communication, ainsi que par le caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités.

TROUBLES DE L'HUMEUR

Ils sont de plusieurs types. La dépression se caractérise par des épisodes de détérioration de l'humeur accompagnés d'une faible estime de soi ou d'une perte de plaisir ou d'intérêt dans

des activités habituellement ressenties comme agréables pour l'individu; on mesure la sévérité des symptômes grâce à des questionnaires à choix multiples, tels que l'échelle de dépression de Hamilton. Les troubles bipolaires sont définis par la fluctuation anormale de l'humeur, oscillant entre joie et irritabilité, entre dépression et euthymie (état où l'humeur est normale, sans dépression ni euphorie).

TROUBLES ANXIEUX

Ils sont caractérisés par un sentiment d'inconfort physique et psychologique qui nuit aux activités familiales, professionnelles et sociales. En font partie les troubles paniques (qui se manifestent par de fortes crises d'angoisse et par

une perte de contrôle de la situation, survenant de façon inattendue), l'agoraphobie (la peur de la foule), les phobies sociales, les troubles obsessionnels compulsifs, les états de stress post-traumatique, l'anxiété généralisée et les troubles anxieux déclenchés par une affection médicale ou une intoxication.

TROUBLES DES CONDUITES ALIMENTAIRES

Ces troubles complexes sont caractérisés par des habitudes alimentaires anormales, une crainte intense de prendre du poids et une grande préoccupation par rapport à l'image corporelle. Ils comprennent l'anorexie, la boulimie et d'autres troubles prenant des formes diverses.

sécrétion de cholécystokinine, un neuropeptide. D'autres travaux montrent que l'administration d'un mélange de probiotiques et de prébiotiques à des rats augmente la concentration sanguine d'un autre neuropeptide, le neuropeptide Y.

Le microbiote module d'autres types d'activités dans les cellules endocrines de l'intestin. Chez les rongeurs, la consommation d'une souche probiotique de *Lactobacillus acidophilus* augmente le nombre de récepteurs sensibles aux opiacés et aux cannabinoïdes à la surface de ces cellules. Cela provoque une baisse de sensibilité à la douleur, témoin d'un effet sur le cerveau dont les mécanismes sont à éclaircir.

De l'influence néfaste des cytokines

Outre les systèmes nerveux et endocriniens, les bactéries intestinales font aussi réagir les cellules immunitaires qui peuplent la muqueuse. Dans certains cas de déséquilibre du microbiote ou d'invasion par des bactéries pathogènes, ces cellules produisent des molécules, les cytokines, qui entraînent des inflammations. Ces cytokines atteignent parfois le cerveau, où elles déclenchent une seconde production de cytokines pro-inflammatoires, cette fois par les cellules dites microgliales. Il s'ensuit une inflammation du tissu nerveux, qui s'accompagne de perturbations du comportement, telles qu'une perte d'intérêt pour l'environnement physique et social, une perte d'appétit ou des altérations cognitives.

Inversement, des études chez le rat ont montré que certaines bactéries probiotiques entraînent une baisse de la concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et un ralentissement de la dégradation des neurotransmetteurs dans le cortex cérébral. Toujours chez le rat, le probiotique

Lactobacillus farciminis atténue l'augmentation des concentrations cérébrales de cytokines pro-inflammatoires consécutive à un stress. Ce probiotique limiterait l'accroissement de la perméabilité intestinale entraîné d'ordinaire par le stress, et donc l'accessibilité des composés bactériens aux cellules immunitaires productrices de cytokines.

Notre connaissance du rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie des maladies neurodéveloppementales et psychiatriques est encore sommaire. Les progrès passeront par une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels ce microbiote dialogue avec le cerveau. Un accent particulier devra être mis sur l'étude de la période néonatale, cruciale tant pour l'établissement du microbiote intestinal que pour la maturation du cerveau. Nous l'avons vu, des rongeurs dépourvus de microbiote ont une sensibilité exacerbée au stress, qui peut être atténuée par l'inoculation d'un microbiote; cependant, cette intervention n'est efficace que si elle a lieu peu après la naissance. À l'âge adulte, la normalisation de la sensibilité au stress n'est plus possible, suggérant que le microbiote agit sur le développement de certaines structures cérébrales.

Par ailleurs, les analyses du microbiote intestinal de patients souffrant de maladies neurodéveloppementales ou psychiatriques sont aujourd'hui trop peu nombreuses. Leur développement, permis par l'essor des techniques de séquençage du métagénome, sera déterminant pour mieux connaître la physiopathologie de ces maladies et pour concevoir de nouvelles thérapies fondées sur la correction des déséquilibres du microbiote. Les travaux effectués chez les rongeurs avec des probiotiques et des prébiotiques sont encourageants. Il pourrait aussi être intéressant de transplanter des microbiotes. ■

articles

• L. KEEFER *et al.*, Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain, *Gastroenterology*, vol. 5085, 00225-0, 2016.

• M. CRUMEYROLLE-ARIAS *et al.*, Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats, *Psychoneuroendocrinology*, vol. 42, pp. 207-217, 2014.

• J. A. GILBERT *et al.*, Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders, *Cell*, vol. 155, pp. 1446-1448, 2013.

Dans l'**inter**êt de la science

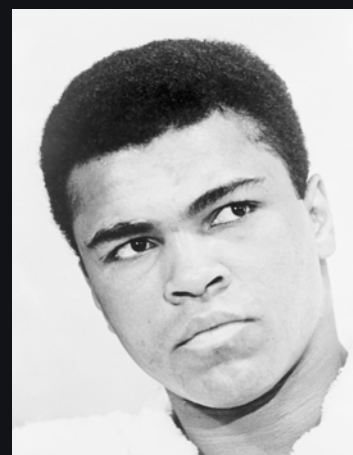
mathieu
vidard

la tête au carré
14:05-15:00



**france
inter**venez
franceinter.fr

Parkinson : le cerveau, mais aussi



Ivana SCHÖDER,
Alice PRIGENT et
Pascal DERKINDEREN
travaillent au service
de neurologie du CHU de
Nantes (Inserm U1235).

Quand on parle de la maladie de Parkinson, on pense irrémédiablement à une atteinte du cerveau. Pourtant, depuis quelques années, on découvre des connexions de cette pathologie avec le système digestif et avec le microbiote. Ces liens ont favorisé l'émergence de nouvelles méthodes de diagnostic, plus aisées à pratiquer sur des personnes vivantes !

PLUSIEURS CÉLÉBRITÉS sont ou ont été atteintes par la maladie de Parkinson. Les gazettes ont fait état des atteintes au cerveau des acteurs Michaël J. Fox et Robin Williams, de la créatrice Sonya Rykiel, du boxeur Mohamed Ali et du cuisinier Paul Bocuse. Aujourd'hui, il conviendrait d'ajouter les liens de la maladie avec le système digestif.

Un papyrus égyptien du XII^e siècle avant notre ère décrit un roi bavant, un symptôme dans lequel certains voient le signe de la maladie de Parkinson. Ce n'est pas le seul document historique lié à cette atteinte dont on peut voir la trace dans la Bible, dans un traité de médecine indienne du X^e siècle avant notre ère, dans les écrits de Galien au II^e siècle... Cette maladie ne sera décrite précisément qu'au XIX^e siècle (par James Parkinson) et étudiée par Charcot. Dès le début du XX^e siècle, des traitements sont proposés... L'histoire de la maladie de Parkinson est longue, mais, quelle que soit l'époque, elle reste associée au cerveau, et uniquement à cet organe. Et pourtant...

Depuis une quinzaine d'années, un autre organe est au centre d'un nombre croissant d'études sur cette maladie : il s'agit du tube digestif. De fait, et on l'ignore souvent, cet organe est également touché par la maladie. Qui plus est, ce foyer pourrait être impliqué dans la progression générale de la maladie et serait une source potentielle de marqueurs diagnostiques et de l'évolution de la maladie. Alors, la maladie de Parkinson est-elle aussi une maladie digestive ?

Avant de répondre, récapitulons ce que l'on sait. La maladie de Parkinson est une maladie du mouvement qui touche 120 000 personnes en France. Elle se traduit par une difficulté à répéter rapidement des gestes, par une augmentation du tonus et

le ventre ?



L'ESSENTIEL

- Depuis sa découverte, et sa première description, la maladie de Parkinson est toujours associée au cerveau.
- Elle s'accompagne néanmoins de troubles digestifs. Certains ont même situé l'origine de la maladie dans l'intestin.
- Ce n'est pas le cas, mais des liens avec l'intestin sont avérés, et l'on s'interroge sur le rôle du microbiote dans le déclenchement de la maladie.
- Ces liens ouvrent également de nouvelles pistes pour établir le diagnostic.

par un tremblement. Ces signes moteurs sont la conséquence d'une perte accélérée des neurones à dopamine (un neurotransmetteur important des circuits moteurs) de la substance noire. Cette petite structure pigmentée, d'environ 400 000 neurones, est située dans le tronc cérébral (qui fait la jonction entre moelle épinière et cerveau).

Trahi par les corps de Lewy

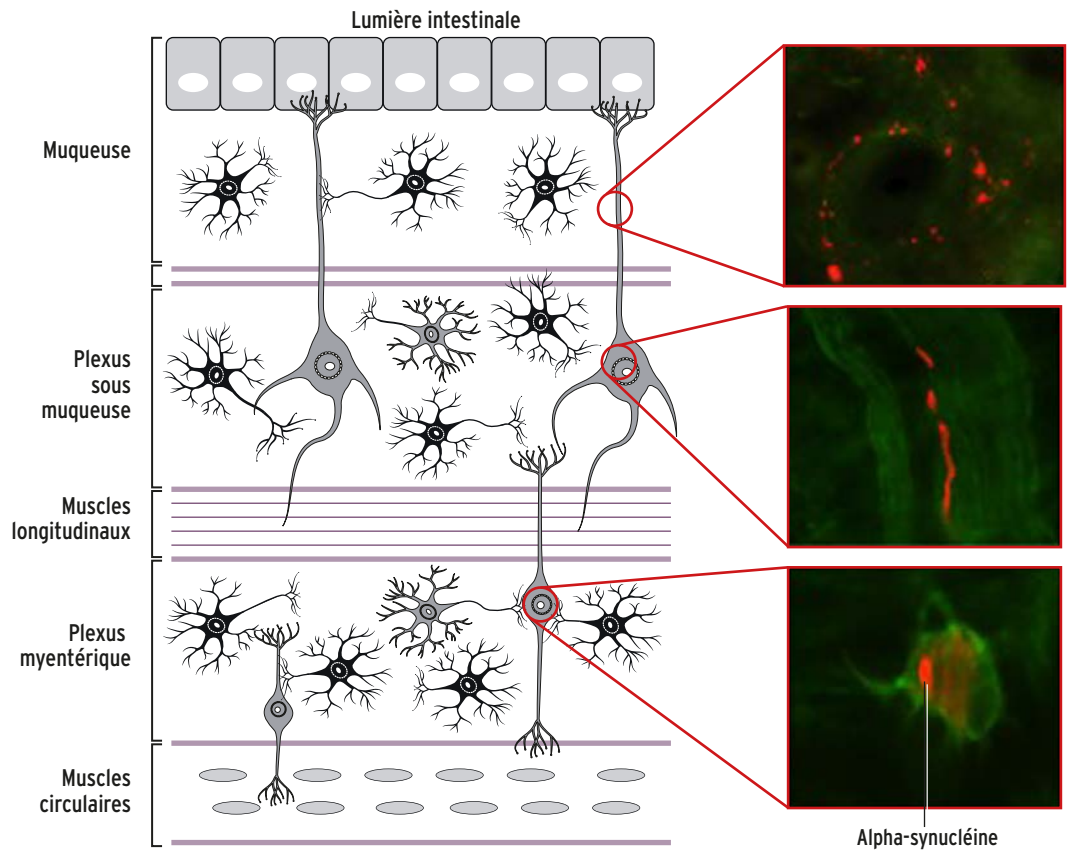
Les premiers symptômes de la maladie apparaissent à partir d'une perte de 50 % des neurones de la substance noire. L'analyse au microscope des neurones « survivants » révèle qu'ils recèlent des dépôts anormaux, nommés corps de Lewy. Ils sont essentiellement constitués d'une protéine, l'alpha-synucléine, dont le rôle physiologique est encore débattu. Il est cependant vraisemblable que cette protéine, qui peut passer d'un neurone à un autre, soit impliquée dans la diffusion et l'extension de la maladie.

La maladie de Parkinson ne se limite pas à une atteinte des mouvements, car les patients atteints par la maladie présentent de nombreux autres symptômes, regroupés sous le terme de signes ou de symptômes non-moteurs. Parmi ces signes, les troubles digestifs sont particulièrement fréquents et gênants. De fait, un ralentissement du temps de transit est observé chez la quasi-totalité des patients parkinsoniens que ce soit au niveau de l'estomac ou du colon.

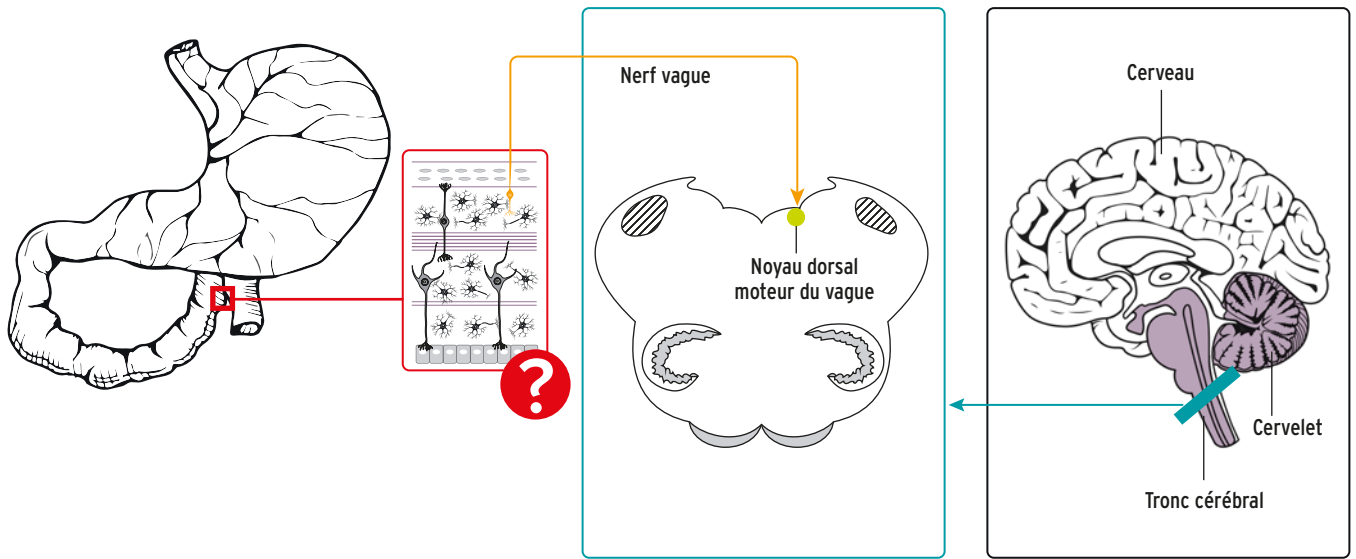
Plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque de développer une maladie de Parkinson était plus important chez les patients constipés et ce, plus de 10 à 15 ans avant l'apparition des signes moteurs. Ces signes digestifs seraient la conséquence de l'atteinte de deux structures clés pour la motricité du tube digestif au cours de la maladie de Parkinson, le noyau dorsal moteur du vague et le système nerveux entérique, c'est-à-dire de l'intestin.

Le noyau dorsal moteur du vague est une petite structure située dans le bulbe rachidien, dans la partie basse du tronc cérébral. Le neurotransmetteur principal y est l'acétylcholine. Les fibres nerveuses issues de ce noyau empruntent un trajet cervical puis thoracique pour gagner l'abdomen où elles se connectent, via des synapses, aux neurones du système nerveux entérique pour venir activer la motricité digestive et donc favoriser le transit dans son ensemble. Des corps de Lewy sont observés à la fois dans les neurones du noyau dorsal moteur du vague et dans le système nerveux entérique des patients touchés par la maladie de Parkinson (voir la figure ci-dessous).

Ces corps de Lewy s'accompagnent d'une perte de neurones dans le noyau dorsal moteur du vague, mais pas dans le système nerveux entérique. La part respective de ces deux structures dans la survenue des troubles digestifs au cours de la maladie de Parkinson reste à préciser.



LA MALADIE DE PARKINSON se traduit par la présence de corps de Lewy (des agrégats de protéine alpha-synucléine révélés en rouge dans les photographies) dans les neurones de l'intestin, et ce dans les diverses couches de l'organe.



© Shutterstock.com/Alexander_P_oxygen_8

L'anatomiste et neuropathologiste allemand Heiko Braak a décrit de façon très précise la progression des lésions de la maladie d'Alzheimer. Il a utilisé la même approche dans la maladie de Parkinson en étudiant les cerveaux autopsiés de 41 patients parkinsoniens. Heiko Braak a montré que la totalité des cerveaux étudiés, sans exception, avaient des corps de Lewy dans le noyau dorsal moteur du vague. Il en a conclu que cette petite structure était un passage obligé du processus pathologique.

L'hypothèse de Braak

Une étude complémentaire menée sur 5 sujets a révélé que le système nerveux entérique et le noyau dorsal moteur du vague contenaient des corps de Lewy de façon isolée chez un des sujets. Ces observations ont conduit Heiko Braak à proposer l'hypothèse qui porte désormais son nom et selon laquelle le système nerveux entérique est le premier maillon d'une chaîne d'événements neurodégénératifs menant au système nerveux central dans la maladie de Parkinson. En d'autres termes, la maladie de Parkinson commencerait dans le tube digestif.

Dans son scénario, Braak suggère qu'un neurotoxique ingéré puisse être l'événement initiateur qui déclencherait la formation de corps de Lewy dans les neurones digestifs, dont les plus proches ne sont situés qu'à quelques micromètres de la lumière digestive (voir la figure ci-dessus).

L'alpha-synucléine pathologique des corps de Lewy progresserait ensuite le long des axones des neurones, via le nerf vague jusqu'au noyau dorsal moteur du vague pour en fin de compte pénétrer dans le système nerveux central. Pour séduisante qu'elle soit, cette hypothèse centrée sur le système nerveux entérique est largement débattue et a été remise en question par plusieurs études.

Si l'on doit n'en retenir qu'une, l'étude de Thomas Beach, du Banner Sun Health Research Institute, dans l'Arizona, aux États-Unis, est probablement la plus informative. Le neuropathologiste a pu analyser en détail le cerveau et les intestins de 466 personnes décédées et atteintes de maladie de Parkinson. Résultat ? Il n'a trouvé aucun patient chez qui le système nerveux entérique était touché sans que le système nerveux central ne soit atteint lui aussi. Dans ces conditions, difficile d'affirmer l'antériorité de l'intestin dans la maladie.

Ces données ainsi que celles issues d'autres travaux, remettent en cause l'hypothèse de Braak. Bien qu'intéressante, elle est probablement un peu trop simpliste ou stéréotypée pour rendre compte du développement d'une maladie aussi complexe et hétérogène que la maladie de Parkinson. Dès lors, comment la reconnaître ?

Un diagnostic plus facile

Le diagnostic de maladie de Parkinson est avant tout clinique. Ce sont les symptômes rapportés par le patient et l'examen clinique qui autorisent le diagnostic. Les examens complémentaires, en particulier l'imagerie cérébrale, n'apportent que relativement peu d'information. Idéalement, seule l'analyse en microscopie d'une petite zone de la substance noire qui montrerait une perte de neurones et des corps de Lewy permettrait de poser un diagnostic formel de la maladie.

Toutefois, les biopsies de cette zone sont impossibles chez le sujet vivant, car elle est enfouie profondément dans le système nerveux central et inaccessible en routine. Que des lésions identiques à celles du cerveau soient présentes dans les intestins des patients parkinsoniens a donc suscité un grand intérêt car, à l'inverse du

L'INTESTIN INTERVIENDRA dans la maladie de Parkinson, mais par quel biais (en rouge) ? Selon l'hypothèse de Braak, un agent neurotoxique ingéré déclencherait l'apparition de la maladie dans les neurones du système nerveux entérique : elle se propagerait ensuite via le nerf vague (en orange) vers le noyau dorsal moteur du vague (en vert), dans le tronc cérébral. Cette idée a été infirmée, mais un déséquilibre du microbiote, à travers des mécanismes inflammatoires, contribuerait bien au développement de la maladie.

cerveau, le tube digestif est facilement accessible chez un individu vivant. Avec l'aide d'un endoscope, on peut aisément procéder à des biopsies, ces techniques étant utilisées en routine par les gastro-entérologues, par exemple pour dépister le cancer colorectal ou un ulcère duodénal.

Dans le contexte de la maladie de Parkinson, l'analyse d'une simple biopsie digestive pourrait mettre en évidence des corps de Lewy et donc conduire à un diagnostic de la maladie chez des patients vivants. Dans une étude pilote menée au laboratoire, nous avons montré que l'analyse des biopsies digestives permettait de détecter des corps de Lewy chez près de 75 % des patients atteints de maladie de Parkinson. Ces anomalies n'étaient pas présentes chez des sujets sains ni chez des patients souffrant d'autres maladies neurodégénératives.

Forts de ces premiers résultats encourageants, peut-on envisager de diagnostiquer et de suivre l'évolution de la maladie de Parkinson (par exemple l'effet de traitements) à partir d'une simple biopsie digestive ? Une limite à notre technique est posée par la nécessité de disséquer rapidement les biopsies. Ce peut être un problème pour des études à grande échelle, car cette dissection prend du temps et requiert un personnel particulier.

Biopsies et paraffine

Pour remédier à ces difficultés, d'autres approches ont été proposées, comme celle consistant à inclure les biopsies directement dans un bloc de paraffine, qui permet une analyse plus standardisée et différée des biopsies. Toutefois, cette technique est moins sensible que la nôtre et est incapable de distinguer de façon satisfaisante les patients parkinsoniens des sujets indemnes de maladie neurodégénérative. Des études complémentaires, fondées sur d'autres techniques de détection des corps de Lewy, sont en cours de développement. Une simple biopsie digestive réalisée en routine sera peut-être bientôt suffisante pour diagnostiquer la maladie de Parkinson...

La proximité anatomique du microbiote et des terminaisons des neurones entériques, qui ne sont séparés que de quelques micromètres, a logiquement conduit plusieurs équipes à étudier la flore digestive des sujets parkinsoniens.

Les résultats de plusieurs études (finlandaise, nord-américaine, japonaise...) ont été publiés récemment. Ils ont tous mis en évidence des différences dans la composition de la flore digestive

entre les parkinsoniens et des sujets témoins du même âge. Même si les résultats étaient parfois divergents, ils montraient globalement que la flore digestive des parkinsoniens contenait plus de bactéries capables de générer une inflammation que celle des témoins indemnes de maladie neurologique.

Ce résultat interpelle lorsque l'on sait que l'inflammation est reconnue depuis de nombreuses années comme étant un facteur potentiellement aggravant de la maladie de Parkinson. Ces résultats intéressants posent plus de questions qu'ils n'en résolvent et il reste encore à déterminer si les modifications du microbiote intestinal observées chez les patients parkinsoniens jouent un rôle dans le développement de la maladie.

Des éléments de réponse ont été apportés très récemment.

Timothy Sampson, de l'institut de technologie de Californie, à Pasadena, aux États-Unis, et ses collègues ont évalué le rôle du microbiote intestinal dans un modèle de souris transgéniques. Ces rongeurs développent une maladie proche de celle de Parkinson avec une atteinte de la motricité, des signes digestifs ainsi que des lésions voisines des corps de Lewy observés chez l'homme.

Dans l'expérience, les souris transgéniques (toutes atteintes donc) recevaient soit la flore digestive de patients parkinsoniens soit celle de sujets témoins. De façon remarquable, les souris qui avaient reçu le microbiote des patients parkinsoniens ont développé des signes moteurs et digestifs plus rapidement et plus sévèrement que les souris traitées avec du microbiote de témoin.

En outre, les signes d'inflammation étaient plus marqués dans le cerveau des souris traitées par le microbiote de parkinsoniens. L'ensemble de ces résultats suggère donc fortement que le microbiote intestinal joue un rôle dans la progression et la sévérité de la maladie et que ces effets seraient la conséquence d'une augmentation de l'inflammation.

Bien qu'enthousiasmants, ces résultats doivent encore être confirmés par d'autres équipes et en utilisant d'autres modèles de souris « Parkinson ». Ils ouvrent néanmoins la voie à une stratégie thérapeutique intéressante qui permettrait de ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson en agissant directement sur le microbiote digestif. On pourra alors dire que la maladie de Parkinson est bien une maladie digestive. ■

La flore digestive des parkinsoniens contient plus de bactéries pro-inflammatoires que celle de sujets sains

articles

• C. ADLER et T. BEACH, *Neuropathological basis of non-motor manifestations of Parkinson's disease*, *Mov. Disord.*, vol. 31(8), pp. 1114-1119, 2016.

• A.-G. CORBILLÉ *et al.*, *Evaluation of alpha-synuclein immunohistochemical methods for the detection of Lewy-type synucleinopathy in gastrointestinal biopsies*, *Acta Neuropathologica Communications*, vol. 4(35), pp. 1-7, 2016.

• T. SAMPSON *et al.*, *Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease*, *Cell*, vol. 167(6), pp. 1469-1480, 2016.

• L. KALIA et A. LANG, *Parkinson's Disease*, *Lancet*, vol. 386(9996), pp. 896-912, 2015.

• P. DERKINDEREN *et al.*, *Parkinson disease : the enteric nervous system spills its guts*, *Neurology*, vol. 77(19), pp. 1761-1767, 2011.

• T. LÉBOUVIER *et al.*, *The second brain and Parkinson's disease*, *The European Journal of Neuroscience*, vol. 30(5) pp. 735-741, 2009.



Offre PASSION

POUR LA
SCIENCE

Le magazine mensuel
Pour la Science (12 n^{os})
+
Le hors-série trimestriel
Dossier Pour la Science (4 n^{os})

79€ seulement
1 AN - 16n^{os}

VOS AVANTAGES ABONNÉ

- ✓ 27 % d'économie et plus par rapport au prix en kiosque
- ✓ L'envoi des magazines en avant-première
- ✓ La garantie de ne manquer aucun numéro

BULLETIN D'ABONNEMENT

A retourner accompagné de votre règlement à :
Service Abonnement
19 rue de l'Industrie - BP90053 - 67402 Illkirch Cedex

POUR LA
SCIENCE

OUI, je m'abonne à **Pour la Science** (12 n^{os}/an) + **Dossier Pour la Science** (4 n^{os}/an) :

- 1 an • 16 numéros • 79€ au lieu de 108,50€ **27 % de réduction!** P1A79E
- 2 ans • 32 numéros • 148€ au lieu de 217€ **31 % de réduction!** P2A148E



PASD95B

J'indique mes coordonnées :

Nom : _____
Prénom : _____
Adresse : _____

CP : _____ Ville : _____
Tél. : _____
Pour le suivi client (facultatif)

Je choisis mon mode de règlement :

- Par chèque à l'ordre de **Pour la Science**
- Par carte bancaire

Numéro de carte _____

Date d'expiration _____

Clé _____
(les 3 chiffres au dos de votre CB)

Signature obligatoire

Mon e-mail pour recevoir la newsletter Pour la Science (à remplir en majuscule). _____@_____

Grâce à votre email nous pourrions vous contacter si besoin pour le suivi de votre abonnement. À réception de votre bulletin, comptez 5 semaines pour recevoir votre n° d'abonné. Passé ce délai, merci d'en faire la demande à pourlascience@abopress.fr

J'accepte de recevoir les informations de Pour la Science OUI NON et de ses partenaires OUI NON

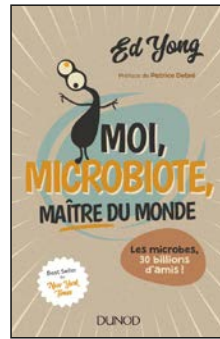
Délai de livraison: dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre réservée aux nouveaux abonnés, valable jusqu'au 31/07/17 en France métropolitaine uniquement. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site www.pourlascience.fr. Conformément à la loi "Informatique et libertés" du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant en adressant un courrier à Pour la Science.

Les Bactéries, des amies qui vous veulent du bien

Notre intestin est l'endroit sur la Terre où la densité est la plus élevée. Les 100 000 milliards de bactéries qui peuplent notre tube digestif sont des amies qui ne nous veulent que du bien : elles nous protègent contre l'obésité, les allergies, les maladies digestives, des maladies cardiaques, certains cancers... Dans cet ouvrage, les auteurs nous exhortent à réhabiliter ces mal-aimées, à les choyer et à les préserver, elles qui contrôlent toute notre santé.



Gabriel Perlemuter et Anne-Marie Cassard, (320 pages, 19,50 euros), Solar, 2016.



Ed Yong, (392 pages, 22 euros), Dunod, 2017.

Moi, microbiote, maître du monde

À travers des histoires incroyables, l'auteur à l'humour aussi étendu que les connaissances nous invite à regarder les animaux et leur mode de vie sous un nouveau jour. On découvre alors le rôle majeur du microbiote (microbes, bactéries, levures, champignons, virus) sur les êtres vivants. Cette découverte a complètement bouleversé notre conception du vivant : l'évolution n'aurait pu être possible sans l'alliance nouée entre les animaux et le monde des microbes.

L'Homme malade de lui-même

Les activités humaines bouleversent l'environnement (réchauffement climatique, démographie, destruction de la biodiversité, pollution, antibiotiques) et modifient notablement notre santé. Ainsi, en soixante ans, l'incidence de maladies allergiques ou du diabète ont doublé, voire triplé... L'auteur montre, exemples à l'appui, l'impact de l'Homme sur sa propre santé et accorde une place particulière aux bactéries de nos intestins, indispensables à notre survie.



Bernard Swynghedauw, (248 pages, 19,50 euros), Belin, 2015.

Les Bactéries, une chance pour l'humanité ?

Pourquoi s'intéresser aux microbes ? D'abord parce que les bactéries sont 5 millions de trillions de trillions sur Terre (les humains ne sont que 7 milliards). Ensuite parce que, toutes microscopiques qu'elles soient, les bactéries nous rendent d'innombrables services... dont celui de préserver notre honorable espèce ! Les recherches actuelles révèlent à quel point nos destins sont liés. L'auteur explique comment elles sont devenues nos « compagnes » et pourquoi on devrait les inscrire sur la liste du patrimoine de l'humanité !



John Herrick, (122 pages, 7,90 euros), Le Pommier, 2016.

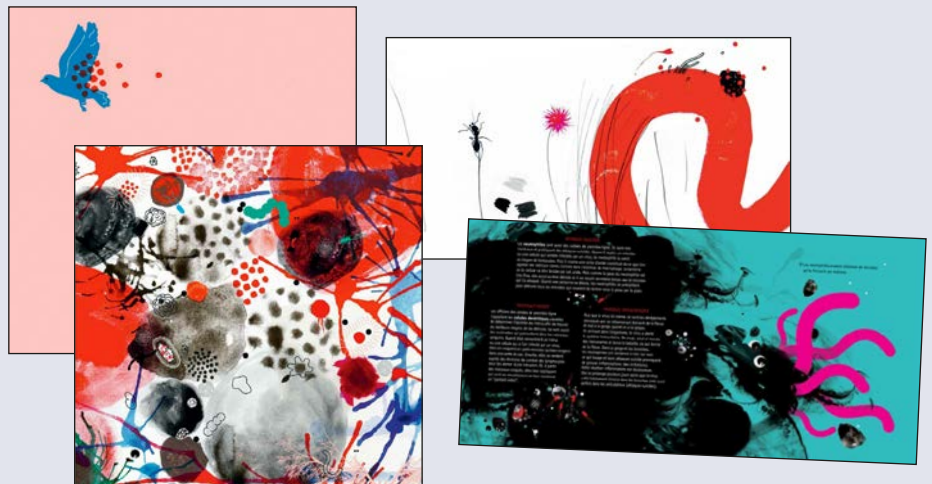
LE LIVRE JEUNESSE



La Guerre secrète des microbes

Florence Pinaud (auteur) et Stéphane Kiehl (illustrateur), (88 pages, 15,90 euros), Actes Sud, 2016.

Microbes, bactéries, champignons, virus... Ce documentaire dit tout sur ces organismes invisibles à l'œil nu qui rivalisent d'ingéniosité pour investir notre corps. Certains sont inoffensifs, et même bénéfiques à notre santé, d'autres peuvent nous rendre malades. D'où viennent-ils ? De quelle façon se développent-ils ?



Rebondissements

» p.110

Des actualités sur des sujets abordés dans les *Dossiers* précédents



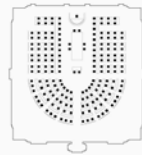
Données à voir

» p.114

Les informations se comprennent mieux lorsqu'elles sont mises en images



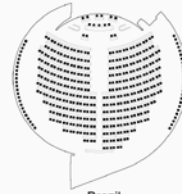
Argentina



Australia



Botswana



Brazil



Cambodia



Colombia

Les incontournables

» p.116

Des livres, des expositions, des sites internet, des applications, des podcasts... à ne pas manquer



Rendez-vous

Spécimen

» p.118

Un animal étonnant choisi parmi ceux présentés sur le blog *Best of Bestioles*



Art et science

» p.120

Comment un œil scientifique offre un éclairage inédit sur une œuvre d'art



DOSSIER 94 EVOLUTION

Un petit pas (très ancien) pour l'humanité

Homo sapiens a posé la première fois le pied sur le continent américain il y a 24 000 ans, soit 10 000 ans plus tôt qu'on ne l'imaginait.

Depuis son berceau africain, l'humanité a conquis le monde, le Dossier n° 94: *La saga de l'humanité* en racontait plusieurs étapes. Pour certaines, le scénario est encore débattu. C'est le cas de l'arrivée des hommes modernes sur le continent américain via la Beringie (un isthme entre la Russie et l'Alaska qui émerge pendant les périodes glaciaires). Lauriane Bourgeon, de l'université de Montréal, au Canada, et ses collègues apportent des éléments décisifs pour clore la controverse.

Tout se joue dans les grottes du Poisson bleu, dans le nord du Yukon, près de la frontière entre le Canada et l'Alaska. Là, à la fin des années 1970, l'archéologue Jacques Cinq-Mars avait mis au jour de rares outils et des ossements d'animaux (cheval, caribou, bison, orignal...). Si les analyses dataient les ossements de quelque 25 000 ans, au moment du dernier maximum glaciaire, l'âge des outils n'avait pu être déterminé avec certitude, et rien ne prouvait qu'ils étaient contemporains des restes animaux. Sur la base d'arguments sédimentologiques, la date de 15 000 ans fut retenue pour situer l'arrivée d'*Homo sapiens* en Amérique.

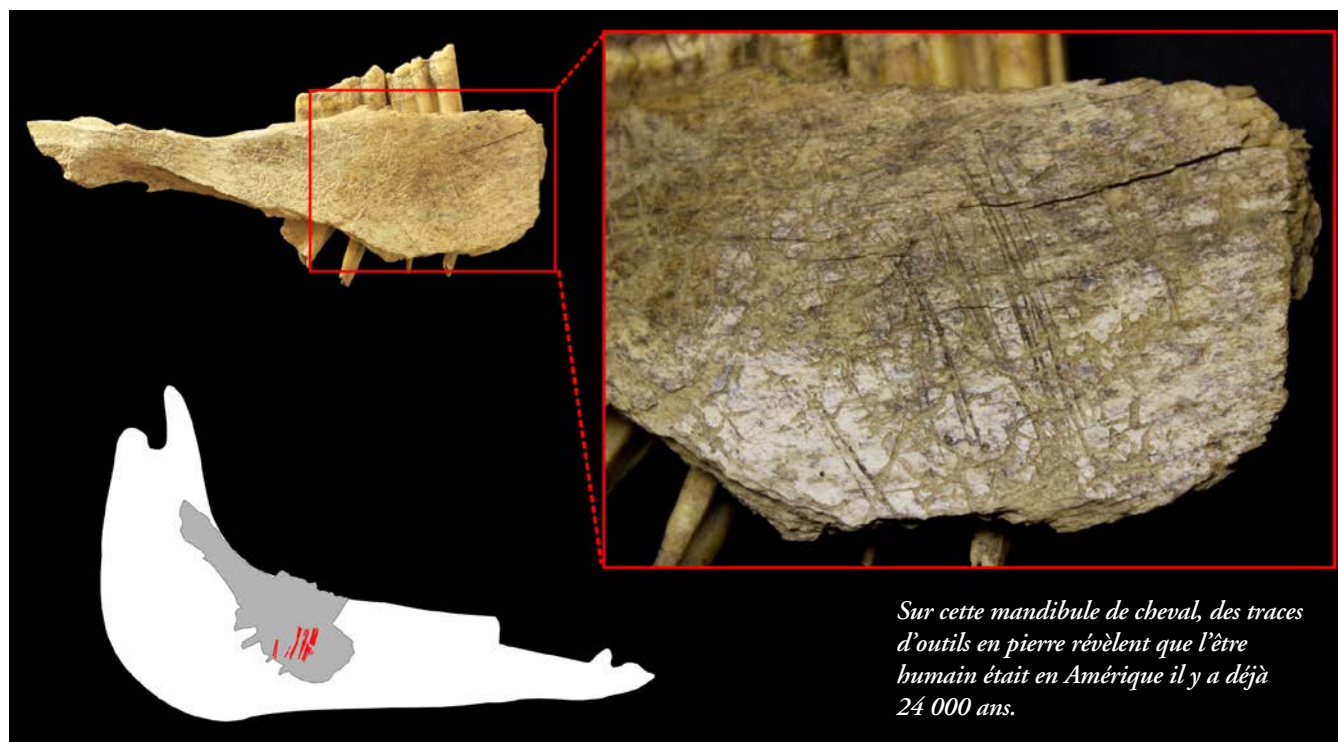
À l'aide d'un stéréomicroscope, Lauriane Bourgeon a entrepris d'examiner en détail 36 000 fragments osseux désormais au musée canadien de l'Histoire, à Gatineau. Sur 15 d'entre eux, elle a repéré des traces qui sont les signes indubitables

d'une activité humaine, en l'occurrence de boucherie. On ne peut les confondre avec les marques que laisseraient les dents de carnivores. Les outils de pierre taillée creusent des sillons rectilignes et parallèles, parfois superposés. Ils ont de 91 à 95 micromètres de profondeur pour 12 à 18 de largeur. Les outils laissent aussi des microstries caractéristiques sur les flancs des entailles. Sur environ 20 autres ossements, on distingue des traces dont on ne peut que soupçonner une origine similaire sans conclure définitivement.

Six des 15 fragments certains ont fait l'objet d'une nouvelle datation au carbone 14 grâce au collagène que l'on a pu y prélever: le plus vieil os analysé, une mandibule de cheval date bien de 24 000 ans.

Selon les auteurs de l'étude, les premiers arrivants seraient restés piégés dans le Yukon pendant près de 8 000 ans, bloqués par des glaciers qui les empêchaient de partir vers le sud. Ce scénario explique pourquoi les vestiges archéologiques humains sur le reste du continent américain sont beaucoup plus récents. Quoi qu'il en soit, Jacques Cinq-Mars avait raison. Christophe Colomb a été précédé de plus de 20 000 ans! Il n'a fait que redécouvrir l'Amérique. ■

L. Bourgeon et al., *Plos One*, vol. 12(1), e0169486C, 2017



Sur cette mandibule de cheval, des traces d'outils en pierre révèlent que l'être humain était en Amérique il y a déjà 24 000 ans.

L. Bourgeon et al.

» Une dent contre le cerveau

Le Dossier n° 94 : *La saga de l'humanité* retraçait l'évolution de notre lignée. L'équipe d'Aida Gómez-Robles, de l'université George Washington, à Washington, a comparé l'évolution du cerveau à celle des molaires chez huit espèces d'hominines. À partir de ce matériel fossile, ils ont simulé l'évolution des deux organes. L'histoire du cerveau a connu des soubresauts et s'est déroulée à des rythmes variés, selon les époques et les espèces. Ce fut particulièrement rapide chez le genre *Homo*. En revanche, les molaires ont évolué à un rythme beaucoup plus régulier. Dents et cerveau ne sont donc pas corrélés, contrairement à ce que l'on a pu croire. En effet, on postulait qu'un gros cerveau, accompagné de l'usage d'outils, aurait rendu moins indispensables des dents puissantes. Ils n'ont donc pas subi les mêmes pressions écologiques et comportementales.

A. Gómez-Robles *et al.*, *PNAS*, vol. 114, pp. 468-473, 2017



» En route vers l'ordinateur quantique

Le Dossier n° 93 : *Les promesses du monde quantique* se faisait l'écho des espoirs que l'on fonde sur la conception d'un ordinateur quantique aux performances sans égales aujourd'hui. Des physiciens ont montré comment on pouvait, en théorie, écrire des programmes pour des circuits quantiques aléatoires, des versions rudimentaires d'un ordinateur quantique. De la sorte, on peut s'affranchir des contraintes qu'impose le comportement des systèmes quantiques pour lesquels l'ordre est important lorsqu'il s'agit de modifier les paramètres de contrôle. Avec ce nouveau résultat, ce n'est plus le cas et les concepteurs d'ordinateurs quantiques sont débarrassés d'un problème...

N. Russell *et al.*, *New Journal of Physics*, vol. 19, 2017

DOSSIER 91 MATHS

Un test de Rorschach fractal

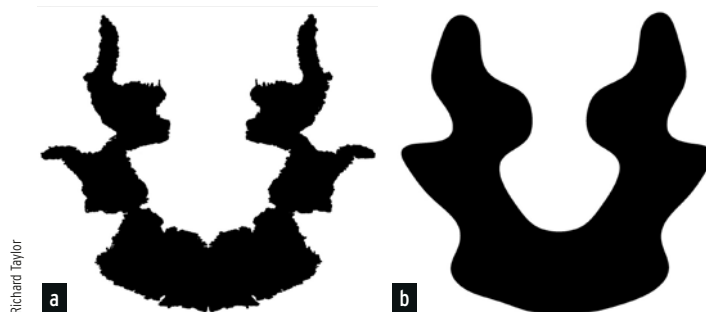
Parmi les formes célèbres, dont certaines ont été décrites dans le Dossier n° 91 : *Quand les maths prennent forme*, celles du test de Rorschach ont un statut particulier : élaborées en 1921 par le Suisse Herman Rorschach, ces dix tâches d'encre symétriques étaient censées révéler les secrets de l'inconscient de celui qui devait décrire ce qu'il y associait. Elles appartiennent désormais à l'histoire.

Richard Taylor, de l'université de l'Oregon, aux États-Unis, s'est intéressé à ces images qui sont désormais utilisées en art et pour évaluer la créativité des sujets testés.

Le phénomène sous-jacent est la paréidolie, la tendance à reconnaître quelque chose dans une forme quelconque, par exemple un éléphant dans un nuage.

Son équipe a montré que plus les bords de l'image sont fractals, plus le nombre d'associations d'objets avec l'image diminue. Le système visuel est ainsi perturbé par trop de complexité. Richard Taylor espère utiliser ces résultats notamment pour mettre au point des camouflages performants.

R. Taylor *et al.*, *PLoS ONE*, vol. 12(2), e0171289, 2017



Que voyez-vous ? Ces images diffèrent par leur frontière, qui est fractale (a) ou non (b). Vous distinguerez plus de choses dans la deuxième.

DOSSIER 92 INTELLIGENCE

Le bourdon au fond du trou

Éléphants, pieuvres, singes, poules... Le Dossier n° 92 : *Notre cerveau a-t-il atteint ses limites ?* vantait l'intelligence de plusieurs espèces animales. On doit désormais ajouter le bourdon à la liste.

Olli Loukola, de l'université Queen Mary, à Londres, et ses collègues ont appris aux hyménoptères à déplacer une petite balle vers un trou pour obtenir une récompense (de l'eau sucrée). C'est déjà bien pour un cerveau de seulement un million de neurones (un golfeur humain en a 100 milliards !), mais ce n'est pas tout.

Cette performance est d'autant mieux accomplie que le joueur a appris d'un congénère expérimenté, un entraîneur. C'est un bel exemple de plasticité cognitive et d'apprentissage social!



O. Loukola *et al.*

La technique est inédite et peu réglementaire, mais ne vous y trompez pas, ce bourdon est très doué pour le golf.

O. Loukola *et al.*, *Science*, vol. 355, pp. 833-836, 2017

DOSSIER 93 QUANTIQUE

Un contre un milliard

Le Dossier n° 93 : *Les promesses du monde quantique* détaillait des expériences qui mettaient à bas le paradoxe EPR (pour Einstein-Podolsky-Rosen) en montrant que les états de deux particules, même très éloignées, sont corrélés du moment qu'elles font partie d'un même système et qu'elles ont interagi avant d'être séparées (quand, par exemple, elles

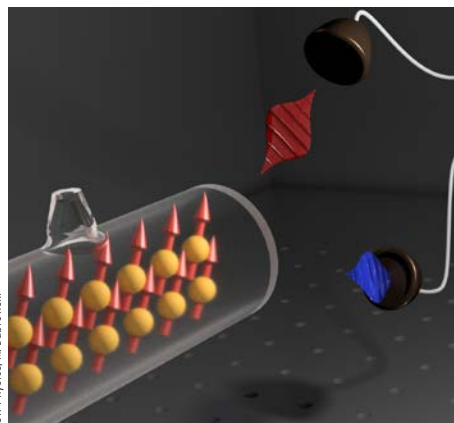
résultent de la désintégration d'une particule mère) : elles sont intriquées.

L'équipe de Wojciech Wasilewski, de l'université de Varsovie, en Pologne, a réussi à créer un tel état intriqué avec un système, d'une part, très gros et, d'autre part, hybride (une première). En l'occurrence, il s'agit d'un photon et... de un milliard d'atomes de rubidium !

Le photon, issu d'un laser, interagit avec le paquet d'atomes et emporte avec lui des informations sur l'état quantique de ce groupe. Cette intrication a perduré près de six millisecondes, un record selon les auteurs. Un pas de plus dans la manipulation de l'information quantique.

M. Dabrowski *et al.*, *Optica*, vol. 4, pp. 272-275, 2017

Un photon (en bleu) est intriqué avec un paquet d'atomes de rubidium (à gauche) dont l'état quantique est révélé (pour vérifier l'intrication) par un autre photon (en rouge).



UW Physics, M. Dabrowski

DOSSIER 94 ÉVOLUTION

Mâchez-moi, mâchez-moi

Parmi les multiples cousins *Homo* de notre lignée décrite dans le Dossier n° 94 : *La saga de l'humanité*, *Homo antecessor* a une position particulière. Connu uniquement à partir de restes découverts à Atapuerca, près de Burgos, en Espagne, certains contestent son statut d'espèce à part entière et voient plutôt un *Homo heidelbergensis* voire une forme d'*Homo erectus*. Quelle que soit sa place dans l'histoire de l'humanité, on peut en étudier les fossiles. C'est ce qu'ont

fait Alejandro Pérez-Pérez, de l'université de Barcelone, en Espagne, et ses collègues, en s'intéressant plus particulièrement au régime alimentaire d'*Homo antecessor*.

On savait d'études précédentes sur les ossements qu'il se régalaient de grands mammifères et de tortue. À l'occasion, il ne négligeait pas un morceau de congénère *Homo*.

Cette fois, ce sont les stries de ses dents, comparées à celles d'autres fossiles (*Homo ergaster*, *Homo heidelbergensis*, *Homo neanderthalensis*...) qui ont parlé. Le constat est clair, ces marques sont très nombreuses. On en déduit que le régime alimentaire d'*Homo antecessor* était fondé sur des aliments durs et abrasifs (des plantes riches en phytolithes, des tubercules mal nettoyés, des os...). On espère que leur microbiote fonctionnait bien !

A. Pérez-Pérez *et al.*, *Scientific Reports*, vol. 7, art. 43319, 2017.



Homo antecessor consommait des aliments coriaces à mâcher. Peut-être y a-t-il laissé quelques dents...

J.-M. Benito

» Charcutage électoral

Le Dossier n° 91 : *Quand les maths prennent formes* passait en revue diverses formes optimales. L'une des plus difficiles à obtenir est celle d'une circonscription électorale, taillée sur mesure en vue de favoriser un résultat plutôt qu'un autre. L'un des maîtres était Elbridge Gerry, gouverneur du Massachusetts, qui dessina une circonscription destinée à donner la victoire à son parti. Elle avait une forme de salamandre, la technique fut alors nommée *gerrymandering*. Comment repérer une telle pratique ? Maria Chikina, de l'université de Pittsburg, aux États-Unis, et ses collègues ont mis au point un test fondé sur les chaînes de Markov, un outil mathématique qui permet de créer de l'aléatoire. Ils l'ont appliqué sur la carte des districts de Pennsylvanie et l'ont comparée à une carte qui serait le fruit d'un vrai hasard (aux contraintes locales près). Résultat ? La carte réelle est sans doute le fruit d'un *gerrymandering* ! Les mathématiciens ont par ailleurs démontré un théorème qui permet de contourner un écueil des chaînes de Markov : au bout de combien de temps est-on sûr que l'on a bien obtenu un résultat aléatoire ?

M. Chikina *et al.*, *PNAS*, prépublication en ligne, 2017

» Matière blanche et futur

La matière grise est souvent synonyme d'intelligence, le sujet du Dossier n° 92 : *Notre cerveau a-t-il atteint ses limites ?* Pourtant, la matière blanche (les axones des neurones dont les corps cellulaires constituent la matière grise) a aussi son mot à dire. Une équipe américaine a montré que 12 réseaux de cette matière blanche sont déjà présents chez des nouveau-nés. Mieux, leurs liens à la naissance témoignent du développement cognitif à un an et du langage à deux ans.

S. Jae Lee *et al.*, *PNAS*, vol. 114, pp. 148-153, 2017

Complétez votre collection !



Retrouvez tous les numéros depuis 1996 !

Commandez vos numéros sur

www.pourlascience.fr

DOSSIER POUR LA **SCIENCE** | **ARCHIVES**



Ce que disent les chambres...

Les parlements de tous les pays, malgré une diversité d'architecture, se répartissent en cinq types de plan général. La forme de cette assemblée en dit long sur le niveau de démocratie dans le pays.

En France, nous avons l'habitude de désigner l'Assemblée nationale par son surnom, l'Hémicycle. On fait ainsi référence à la forme de la pièce où siègent et légifèrent les 577 députés de la représentation nationale. Il n'en va pas ainsi dans tous les pays du monde où existe une telle instance. L'équipe du cabinet d'architecture et d'urbanisme XML, à Amsterdam, a étudié la configuration des parlements des 193 pays représentés à l'ONU et publié ses résultats dans un ouvrage intitulé *Parliament*. Étonnamment, on y découvre que la forme est liée au degré de démocratie !

On peut classer l'ensemble des chambres des représentants en cinq types. Hérité de la Grèce antique, le demi-cercle est le plus courant, notamment en Europe, en particulier dans les États nés depuis le XIX^e siècle. C'est même le cas pour les récents parlements à Strasbourg et à Bruxelles.

On trouve ensuite le schéma en bancs opposés, comme à la chambre des communes, à Londres. Ce système est hérité de l'ancien régime où le clergé, d'un côté, et la noblesse, de l'autre, conseillaient le roi, au centre. Tout ce qu'il y a de plus démocratique ! Rien de surprenant à ce que cette forme se rencontre dans plusieurs anciennes colonies britanniques : Singapour, le Zimbabwe...

Le modèle en « fer à cheval », un hybride des deux précédents, est courant dans les pays du Commonwealth (Australie, Malaisie, Afrique du Sud...), ainsi qu'au Bangladesh.

Seuls neuf parlements, par exemple celui de la Slovaquie, ont une forme de cercle. Enfin, le dernier type de parlement est celui en « salle de classe ».

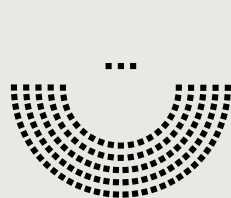
Cette typologie posée, on peut la calquer sur le classement des pays en fonction de l'indice de démocratie, calculé à partir de soixante critères par le groupe

de presse anglais *The Economist*. Quatre groupes sont distingués selon que le système politique en place est une démocratie pleine, imparfaite, hybride ou bien un régime autoritaire. Que constate-t-on ?

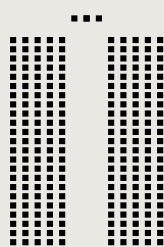
D'abord, les hémicycles sont plus fréquents dans les démocraties, pleines ou imparfaites. Ensuite, la forme en « salle de classe » est plus répandue dans les pays dits autoritaires (Russie, Corée du Nord, Chine...). Les représentants sont tenus d'être attentifs aux paroles du leader qui s'exprime. Gare aux punitions !

Mieux, la taille elle-même des parlements en salle de classe est inversement proportionnelle à l'indice de démocratie... Selon les auteurs, l'architecture des parlements manque cruellement d'inspiration et devrait être plus flexible. C'est aussi le cas des gouvernements de certains pays...

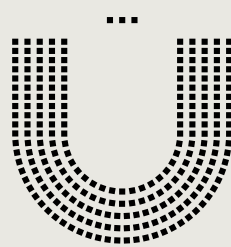
Le site où ces travaux sont décrits : <http://parliamentbook.com/>



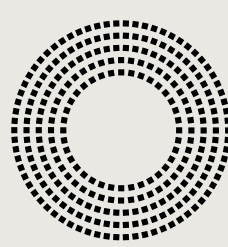
Hémicycle



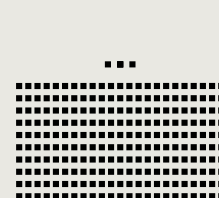
Bancs opposés



Fer à cheval



Cercle

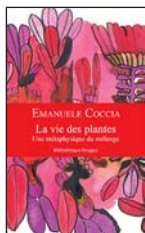


Salle de classe



XML

À LIRE



La Vie des plantes Une métaphysique du mélange

Emanuele Coccia
(192 pages, 18 euros),
Payot, 2016.

L'auteur, maître de conférences à l'École des hautes études en sciences sociales, à Paris, a passé dans sa jeunesse cinq années dans un lycée agricole dans le centre de l'Italie. Il en a gardé une fascination pour les plantes. Partant du constat qu'à de très rares exceptions la philosophie les a négligées avec mépris, il entreprend de leur rendre justice dans ce qu'elles ont de plus remarquable, notamment dans leur rapport à leur environnement. Il s'agit de rouvrir la question de ce qu'est le monde à partir de la vie des plantes. De fait, elles le méritent.

D'abord, sans elles, la vie ne serait pas ce qu'elle est, et nous ne serions pas là : pas d'oxygène, pas de nourriture. Elles représentent également la seule forme de vie qui ne se nourrit pas de

celle des autres et, plutôt que de profiter d'un monde existant, elles créent le leur.

L'auteur affirme que « nous ne pourrions jamais comprendre une plante sans avoir compris le monde ». L'inverse est tout aussi vrai. Accordez un peu de considération au ficus qui se morfond dans un coin de votre maison, vous lui devez tout !



Ce qui compte vraiment

Fabrice Nicolino,
(224 pages, 18 euros),
Les liens qui
libèrent, 2017.

Face à l'urgence politico-climatique, l'auteur, journaliste, s'insurge. Prônant à la fois des actions concrètes et un changement de regard sur nos sociétés et leurs écosystèmes, il rappelle le caractère impératif d'une sortie de la culture capitaliste. En effet, cette dernière met l'homme en situation de

grand péril car elle menace directement son existence. Pour espérer sortir de l'ornière, il est indispensable de prendre conscience des bases sur lesquelles sont fondées nos sociétés en réalisant un véritable virage anthropologique. Il propose par exemple d'instituer l'eau en élément sacré afin de réparer une nature détruite par l'économie. À travers cet ouvrage, l'auteur propose un véritable retour aux équilibres naturels, seuls capables de résoudre les crises successives que nous traversons et de soutenir l'aventure humaine.

Un livre, contrepoint à une campagne pour la présidentielle qui oublie soigneusement de parler de ce qui compte vraiment, à la fois inspiré par la colère et plein d'espoir pour qui veut entendre que l'on peut croire encore à de nouveaux horizons.

L'auteur : « À l'opposé de ce que j'écris généralement, ce livre n'est pas vraiment de dénonciation. Je l'ai voulu non optimiste, car c'était au-dessus de mes forces, mais en tout cas tourné vers un avenir possible pour tous. Ici, ailleurs... »

À ÉCOUTER



Microbiote : ce que notre cerveau a dans le ventre

Le forum « L'année (2016) vue par les sciences », organisé par France Culture avec l'université Paris-Sorbonne, s'est tenu le 25 février 2017. L'une des tables rondes, consacrée au microbiote et à l'intestin, réunissait autour de Nicolas Martin, animateur de l'émission *La Méthode scientifique*, et de la journaliste Caroline Tourbe, Pascale Cossart, spécialiste en microbiologie cellulaire, Stanislav Dusko Ehrlich, un pionnier du microbiote intestinal, et Karine Clément, professeure de nutrition. Parmi les questions abordées : Pourquoi le microbiote nous fascine-t-il autant aujourd'hui ? Le microbiote est-il à la fois baromètre et régulateur de notre santé ? Peut-il être au cœur d'une révolution médicale ?

Si jamais les articles de ce Dossier ne vous ont pas suffi et que vous en redemandez...

<http://bit.ly/LMS-Microb>

À CLIQUER



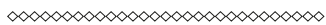
Le musée des Confluences

Inauguré depuis décembre 2014, le musée des Confluences, à Lyon, là où la Saône se jette dans le Rhône, donne à voir la Terre depuis les origines, et l'humanité dans son histoire et sa géographie. À l'appui de ses collections de plus de 2,2 millions d'objets, le musée associe les recherches les plus récentes dans tous les domaines des sciences et des techniques, de l'archéologie et de l'ethnologie, de la muséographie et de la médiation des savoirs. Parmi les activités proposées, de nombreuses conférences sont organisées et captées pour être proposées à tous en *replay*. On peut alors découvrir, parmi les 221 vidéos, *La Naissance des planètes*, *Les Potières d'Afrique*, *La Goutte d'eau...*

<https://vimeo.com/museedesconfluences>

PÊLE-MÊLE

L'app Ultimate Dinopedia se fonde sur le livre éponyme publié par *National Geographic*. Il s'agit d'un ouvrage de référence qui recense plus de 700 espèces de dinosaures. Pour chacune, une belle illustration ouvre le chapitre composé de plusieurs rubriques : « histoires », « faits »,... Vous pouvez également découvrir de nombreuses informations sur le monde des dinosaures, leur mode de reproduction, leurs œufs, leur migration et, bien sûr, leur mystérieuse disparition. L'app est parfaite pour tous les paléontologues en herbe et pour ceux fascinés par ces créatures disparues. 4,99 € : <http://bit.ly/Ulti-Dino>



La vidéo London Symphony Orchestra - Visualizing Motion and Music

de Tobias Gremmler a été créée dans le cadre de la recherche d'une nouvelle identité visuelle de l'Orchestre symphonique de Londres. Que voit-on ? Un mouvement qui devient de la musique et une image ! Plus précisément, l'artiste et designer est parti des trajectoires des bras du chef d'orchestre qui composent un hexagone dont les déformations évoquent des ondes sonores. Quand la musique devient plus forte, les lignes droites sont pliées au gré des gestes de la baguette tandis que des textures, des couleurs et des formes géométriques (inspirées des différents types d'instruments et de l'architecture des salles de concert) sont ajoutées. C'est ainsi que la musique prend corps dans une débauche visuelle captivante, hypnotique... <http://vimeo.com/201535174>

À VOIR

Cahors, juin, jardins

Pour la quinzième fois consécutive, le ministère de la Culture et de la Communication organise au mois de juin *Les Rendez-vous aux jardins*. Cette manifestation est destinée à faire découvrir la richesse et la diversité des parcs et jardins (plus de 2 000 partout en France), mais aussi à sensibiliser le public à la protection, la conservation, l'entretien... des espaces verts. Cette année, le thème retenu est *Le partage au jardin*, l'occasion de faire la part belle à la portée sociale, pédagogique et écologique des jardins, qu'ils soient partagés, éducatifs, familiaux ou d'insertion.

Dans le sillage de ces *Rendez-vous aux jardins*, la ville de Cahors organise son festival *Cahors Juin Jardins* pendant lequel des artistes (plasticiens, peintres, artistes land art, photographes, écrivains, designers, architectes...) sont conviés à s'exprimer, « en jardins », autour d'un thème. Celui retenu pour cette douzième édition est *Source & Ressources, de l'origine aux futurs possibles*.

Au croisement des disciplines artistiques, botaniques et humanistes, il s'agira de réfléchir aux idées d'origine, de commencement, de matière première, ainsi qu'aux ressources, naturelles, renouvelables, humaines et imaginaires.

Au programme, des œuvres de Carole Belenus, de Michel Blazy, de Karine Bonneval, du collectif danois Bureau Detours, de Séverine Hubard, Meggie Schneider, Laurent Reynes, Sophie Rigal, du Goethe Institut de Toulouse et du ParisBerlin Fotogroup, de l'école d'horticulture et du paysage de Murat/Brive Voutezac...

Un exemple de ce qui vous attend ? La performance *Manger la terre* : la designer culinaire Carole Belenus et la plasticienne Karine Bonneval proposeront une dégustation de terre, mise en assiette et en scène. Pour les plus audacieux, des saveurs de mycélium et de pousses fraîches !



Sous le haut parrainage d'Olivier Saladin, le public est convié à des ateliers, des visites guidées thématiques, des conférences, des rencontres avec des artistes et des jardiniers. Cahors, oblige, il pourra aussi manger, danser... À cette occasion, de nombreux jardins privés seront ouverts à la visite.

Le festival invite également les citoyens à s'interroger sur l'émergence d'une humanité environnementale à travers des jardins paysages. Nées en 2014 du partenariat entre l'association Juin Jardins et le Parc naturel régional des causses du Quercy, ces petites parcelles cultivées autour d'un projet citoyen et participatif sont réparties dans les villages et hameaux de la vallée du Lot et du Grand Cahors.

Le leitmotiv de *Cahors Juin Jardins* est clair et fédérateur : *La culture se cultive... Soyons tous jardiniers !*

Cahors Juin Jardins
<http://bit.ly/PLS-CJJ>
Rendez-vous aux jardins
<http://bit.ly/PLS-RDV-Jard>

Bon sang, quel animal !

Connaissez-vous les limules, ces arthropodes caparaçonnés que l'on trouve parfois sur les plages ? De la même famille que les araignées et les scorpions (les chélicérates), ces animaux ont un sang bleu (c'est plus précisément de l'hémolymphe) qui intéresse particulièrement l'industrie médicale : ce liquide devient un gel en présence d'endotoxines bactériennes ! On l'utilise donc pour détecter des éléments potentiellement dangereux, par exemple dans les vaccins.

*Pour en savoir plus sur la limule (*Limulus polyphemus*) et son potentiel, Christopher Chabot, de l'université de Plymouth, aux États-Unis, et ses collègues ont ajouté l'animal à la désormais longue liste des espèces dont le génome est séquencé.*



*S. Simon et al., The Draft Genome and Transcriptome of the Atlantic Horseshoe Crab, *Limulus polyphemus*, Int. J. Genomics, 7636513, 2017.*

Cette photographie est extraite du blog Best of Bestioles : <http://bit.ly/PLS-BOB>. Retrouvez tous les billets de ce blog en flashant le code ci-contre.



Mais où sont mes déchets

Comment s'assurer que les générations futures se souviendront des endroits où nous, aujourd'hui, enterrons nos déchets radioactifs ? Des artistes ont planché sur le problème et proposent leurs solutions.

Loïc Mangin

Vous perdez souvent vos clés ou votre téléphone mobile ? Vous égarez constamment vos affaires ? Pour résoudre ce problème, plusieurs solutions s'offrent à vous. Attachez vos objets à un élastique ou bien équipez-les d'une puce GPS. L'industrie nucléaire française a le même type de souci, mais à une échelle bien plus grande : préserver et transmettre la mémoire des déchets radioactifs sur des périodes de temps excédant largement la durée de vie des êtres humains, mais aussi celle des organisations, des modes de communication, des pays, des langues... Pour répondre à ce défi, l'Agence nationale pour la gestion des déchets radioactifs (Andra) s'est tournée... vers les artistes en organisant le concours Art et mémoire. Les lauréats ont été révélés en novembre 2016. Parmi 24 projets proposés, deux ont été récompensés par l'Andra et un troisième par le public. Quelles sont les œuvres distinguées ?

Le premier prix est allé à *Forêts*, conçu par le cabinet d'architectes et de plasticiens Les Nouveaux Voisins (*ci-dessous*). Une forêt de 80 piliers en béton de 30 mètres de hauteur et disposés en cercles concentriques se dresse au milieu d'une plateforme rectangulaire de quinze hectares sous laquelle sont enterrés les conteneurs radioactifs. Au sommet de chaque colonne est planté un chêne qui poussera à mesure qu'elle s'enfoncera dans le sol grâce à un système de goutte à goutte qui évacuera progressivement l'eau contenue dans les piliers.



Forêts, des Nouveaux Voisins.

À terme, ces derniers formeront un bouclier de protection des conteneurs. La mémoire est garantie ici pour trois cents ans.

Le deuxième prix a été décerné à *Bonne chance*, de Bruno Grasser. Il s'agit d'un objet de transmission à protocole (*voir ci-dessous*), une sorte de compte à rebours que des « gardiens » conserveront quarante ans avant de le céder à un autre. C'est plus précisément un tube en métal contenant une carotte composée de 2 500 petits cubes d'argile, représentant chacun une unité de temps : à chaque passation, un de ces cubes est éliminé. La mémoire est maintenue ici pendant cent mille ans.

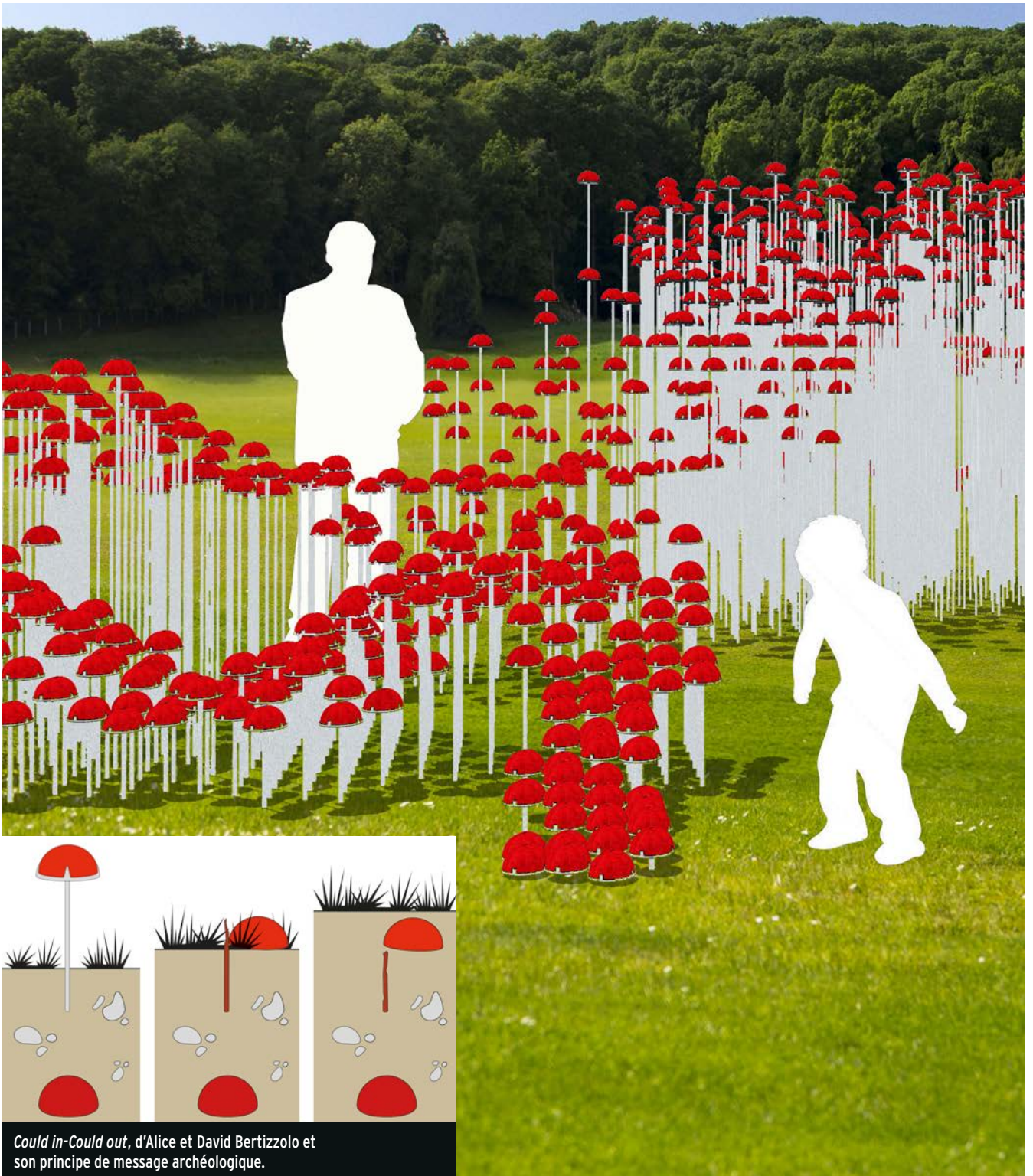
Enfin, le public a récompensé *Could in-Could out*, des plasticiens Alice et David Bertizzolo (*ci-contre*). Inspiré des Moaïs de l'île de Pâques et de l'alignement de menhirs, à Carnac, le projet consiste en milliers de sphères de pierre artificielle rouge sang, coupées en deux, et dont la première moitié est fixée au sommet d'un mat de métal, l'autre étant enfouie. Au départ, l'œuvre est un nuage de coquelicots. Puis, le temps passant, elle se dégrade. Les « fleurs » sont détruites et ensevelies. Là, elles constituent un message archéologique à qui voudrait creuser l'endroit. Des messages sans texte (notamment une tête de mort) gravés sur les pierres alerteront les archéologues du futur.

Ces œuvres vont peut-être vous donner des idées pour ne plus égarer votre trousseau de clés ! ■



Bonne chance, de Bruno Grasser.

nucléaires ?



© A. et D. Bertizzolo

Could in-Could out, d'Alice et David Bertizzolo et son principe de message archéologique.

Prochain numéro
en kiosque le 5 juillet 2017

Le monde d'Alexandre le Grand

Les découvertes archéologiques récentes dressent un portrait détaillé de la Macédoine, le berceau d'Alexandre le Grand.

On en sait également beaucoup plus sur l'empire qu'il a conquis, celui de Darius III, le dernier des Achéménides. L'épopée du jeune conquérant a duré à peine dix ans, mais, les vestiges et les inscriptions le prouvent, il a transformé durablement le monde.



© Shutterstock.com/Incredible_movements

VOTRE MAGAZINE OÙ VOUS VOULEZ, QUAND VOUS VOULEZ !

PAPIER et NUMÉRIQUE

Abonnez-vous à l'offre papier,
papier + Web
ou 100 % Web

APPLICATION

Retrouvez tous
les numéros sur
App Store et Google Play

ARCHIVES

Téléchargez tous
les numéros en version
numérique depuis 1996



POUR LA
SCIENCE

www.pourlascience.fr



SANTÉ

PSYCHIATRIE
NEUROCHIRURGIE
NEUROLOGIE
NEUROPHYSIOLOGIE
STÉRÉOTAXIE
NEURO IMAGERIE
STIMULATION CÉRÉBRALE
PROFONDE
STIMULATION MAGNÉTIQUE
TRANSCRANNIENE
TOC
TROUBLES AFFECTIFS
NEURO GÉRIATRIE
SOMMEIL
AVC
NEUROPHARMACOLOGIE
PSYCHOPATHOLOGIE

SE FORMER À L'UPMC C'EST CONSTRUIRE ET PENSER ENSEMBLE VOTRE AVENIR

FAÎTES LE CHOIX DE L'EXCELLENCE

UPMC : UNIVERSITÉ DE RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE

Une offre complète qui s'adapte à vos besoins

- > Formations qualifiantes inter entreprises
- > Prestations sur mesure, formations intra entreprises
- > Parcours individualisés
- > Accompagnement à la mise en oeuvre de la VAE individuelle ou collective

www.fc.upmc.fr



UPMC
SORBONNE UNIVERSITÉS



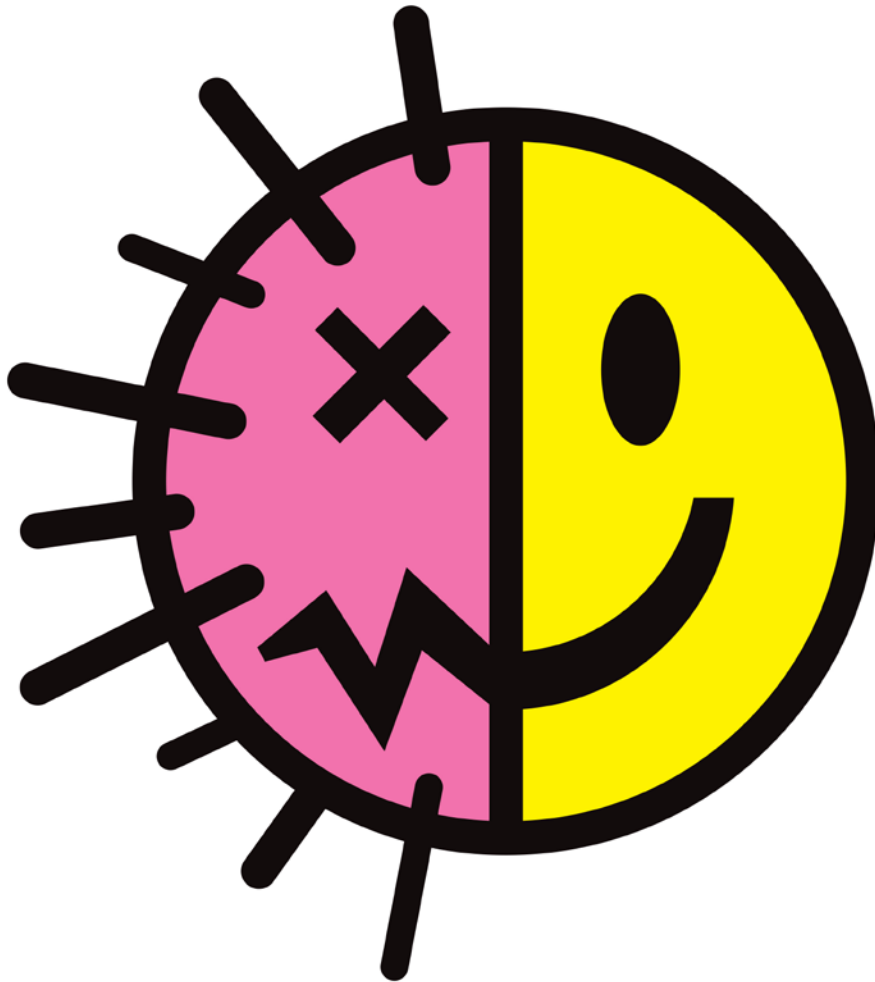
Formation continue
Université Pierre & Marie Curie
«Créateur de futurs»

formation.continue@upmc.fr
01 44 27 82 82

#Cviral



80 ans
Palais



EMBOUVER IN VENUES

Du microbe au fou rire, tout s'attrape

VIRAL

Exposition > 18.10.16 > 27.08.17

M Champs-Élysées Clemenceau **M** Franklin Roosevelt

EN CO-PRODUCTION AVEC

PAVILHÃO DO
CONHECIMENTO
CIÊNCIA VIVA



EN PARTENARIAT AVEC

Direct Matin SCIENCE avec le financement de Télérama Society en partenariat avec 50FOOT franceinfo:

