POUR LA SCIENCE
HORS-SÉRIE
HORS-SÉRIE POUR LA SCIENCE
NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2020 – Nº 109

GRAND TÉMOIN
Éric Bapteste

INTESTIN, POUMONS, BOUCHE, PEAU…

Les vrais pouvoirs des MICROBIOTES sur notre santé

COVID-19
QUELS RÔLES POUR LES MICROBIOTES ?

LONGÉVITÉ
L'EXCEPTION HUMAINE VENUE DU JEU

MÉDECINE
DES MICROBES CONTRE LE CANCER

L 13264 - 109 H - F: 7,90 € - RD
Édition française de Scientific American

LES VRAIS POUVOIRS DES MICROBIOTES
HORS-SÉRIE POUR LA SCIENCE
BEL: 9,40 € - CAN: 13,20 CAD - DOM/S: 9,40 € - ESP: 8,95 € - GR: 8,95 € - LUX: 8,95 € - MAR: 105 MAD - TOM/A: 2400 XPF - PORT. CONT.: 8,00 € - DU: 12,10 CHF
POUR LA SCIENCE - HORS-SERIE - NOVEMBRE-DECEMBRE 2020 - N° 109

LUXIA SCIENTIFIC

Et si pour aller bien, il fallait penser à son intestin

1test1™ permet de connaître la diversité de son microbiote pour mieux prendre soin de cet atout santé

Développé et commercialisé en France, **1test1™** est le seul dispositif médical de diagnostic *in vitro* permettant de diagnostiquer avec précision la perte de diversité bactérienne du microbiote intestinal.

Commandez directement votre test sur
https://www.luxia-scientific.com/fr/

POUR LA SCIENCE HORS-SÉRIE

www.pourlascience.fr
170 bis boulevard du Montparnasse – 75014 Paris
Tél. 01 55 42 84 00

GROUPE POUR LA SCIENCE
Directrice des rédactions: Cécile Lestienne

HORS-SÉRIE POUR LA SCIENCE
Rédacteur en chef adjoint: Loïc Mangin
Maquettiste: Ghislaine Salmon-Legagneur
Réviseuses: Maud Bruguière, Anne-Rozenn Jouble

POUR LA SCIENCE
Rédacteur en chef: Maurice Mashaal
Rédactrice en chef adjointe: Marie-Neige Cordonnier
Rédacteurs: François Savatier, Sean Bailly

Développement numérique: Philippe Ribeau-Gésippe
Community manager: Aela Reynaud

Conception graphique: William Londiche
Directrice artistique: Céline Lapert
Maquette: Pauline Bibaut, Ingrid Leroy, Charlotte Cayrament
Réviseuse: Anne-Rozenn Jouble
Marketing & diffusion: Charline Buché
Cheffe de produit: Eléna Delanne
Direction du personnel: Olivia Le Prévost
Secrétariat général: Nicolas Bréon
Fabrication: Marianne Sigogne et Zoé Farré-Vilalta
Directeur de la publication et gérant: Frédéric Mérigot
Anciens directeurs de la rédaction: Françoise Pétry et Philippe Boulanger
Conseiller scientifique: Hervé This

PRESSE ET COMMUNICATION
Susan Mackie
susan.mackie@pourlascience.fr – Tél. 01 55 42 85 05

PUBLICITÉ France
stephanie.jullien@pourlascience.fr

ABONNEMENTS
Abonnement en ligne: http://boutique.pourlascience.fr
Courriel: pourlascience@abopress.fr
Tél.: 03 67 07 98 17
Adresse postale:
Next2C – Service abonnements Pour La Science
26 bd du Président Wilson
CS 40032
67085 Strasbourg Cedex

Tarifs d'abonnement 1 an (16 numéros)
France métropolitaine: 59 euros – **Europe:** 65 euros
Reste du monde: 114 euros

DIFFUSION
Contact kiosques: À Juste Titres; Stéphanie Froyard
Tél. 04 88 15 12 48
Information/modification de service/réassort:
www.direct-editeurs.fr

SCIENTIFIC AMERICAN
Board of Director: Dean Sanderson
President: Dean Sanderson
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 à Pour la Science, Service des autorisations, 8 rue Férou, 75278 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).

Origine du papier: Italie
Taux de fibres recyclées: 0%

Ce produit est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées.

PEFC 10-32-2842 – Certifié PEFC – pefc-france.org

LOÏC MANGIN
Rédacteur en chef adjoint

Les maîtres du monde

Le 28 août 2020, à Tokyo, Shinzo Abe, le premier ministre du Japon, a annoncé sa démission pour des raisons de santé. La cause? L'aggravation d'une rectocolite hémorragique, une maladie inflammatoire chronique des intestins (une Mici), dont il souffre depuis l'adolescence. Or pour expliquer cette maladie, on incrimine, avec d'autres facteurs, une perturbation du microbiote intestinal: ainsi, des bactéries font de la politique et décident de la marche du monde!

Ce n'est pas nouveau. Toutes les formes de vie sans exception, végétales et animales, et donc humaines, cohabitent depuis leur apparition avec les microorganismes qui les hébergent ou rencontrent. S'est alors tissé un dense réseau inextricable d'interactions, d'interdépendances dont on commence seulement à entrevoir l'importance et la portée.

Concernant notre espèce, les chercheurs découvrent tout ce que nous devons aux microbiotes, celui de l'intestin, mais aussi ceux de la peau, de la bouche... et même celui récemment découvert des poumons. Et ce numéro le montre, leurs bienfaits sur notre organisme sont considérables!

Il est donc urgent d'intégrer les microorganismes dans une nouvelle vision de la vie sur Terre et de repenser les rapports entre humains et environnement. Philippe Descola, du Collège de France, y voit un nécessaire tournant anthropologique, vers une pratique paradoxalement moins anthropocentrique, car elle cesserait de ravaler les non-humains à une fonction d'entourage. Selon lui, c'est «un exercice qui va à rebours de plusieurs siècles d'exceptionnalisme humaniste».

Il s'agit pour nous de retrouver notre juste place: la Terre n'est pas au centre de l'Univers; notre espèce n'est pas au sommet de l'évolution; et nos organismes sont le jouet de microbes. ■

SOMMAIRE

POUR LA SCIENCE HORS-SÉRIE

N° 109
Novembre-décembre 2020

LES VRAIS POUVOIRS des microbiotes

UN MICROBIOTE, DES MICROBIOTES

Constituez votre collection de *Hors-Série Pour la science*
Tous les numéros depuis 1996

pourlascience.fr

P. 6
Repères
Glossaire, atlas, schémas, photos… l'indispensable pour apprécier ce numéro.

P. 10
Avant-propos
ÉRIC BAPTESTE
« Les microbes sont passés du statut d'ennemi à celui d'allié potentiel et plus encore, de coarchitecte de notre monde »

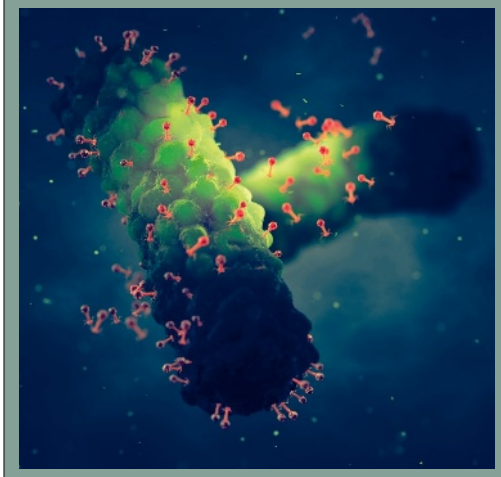
P. 16
L'intestin, un monde de bactéries
Hervé Blottière et Joël Doré
Notre flore intestinale est un pilier de notre organisme dont il faut prendre soin.

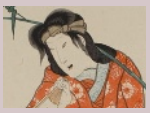
P. 20
Des microbes à fleur de peau
Marc-André Selosse et Véronique Delvigne
On leur doit des odeurs déplaisantes, mais les microbes de notre peau sont aussi nos alliés.

P. 28 Portfolio
Autoportraits au microbiome
François-Joseph Lapointe

P. 32
Des bactéries à pleins poumons
Geneviève Héry-Arnaud
Longtemps ignoré, le microbiote pulmonaire n'est connu que depuis une dizaine d'années.

P. 40
Le microbiote fait la fine bouche
Émile Boyer, Martine Bonnaure-Mallet et Vincent Meuric
Les bactéries de notre bouche sont réparties en plusieurs écosystèmes.





DES COMPAGNONS DE LONGUE DATE

INDISPENSABLES À NOTRE SANTÉ

RENDEZ-VOUS

par Loïc Mangin

P. 48 Entretien

« La notion d'organisme véhicule une vision du monde qui dissimule les interactions avec les microbes »
Marc-André Selosse

P. 54

Je est un autre, pluriel
Éric Bapteste
La théorie de l'évolution doit tenir compte des microbes avec lesquels nous interagissons.

P. 58

Le feu sacré de la vie
Antoine Danchin
Grâce au microbiote, la domestication du feu a allongé la longévité humaine.

P. 64

Cache-cache dans l'intestin
Lorenzo Chaffringeon, Laurent Debarbieux et Luisa de Sordi
Comment les bactéries du microbiote intestinal échappent-elles aux virus qui les ciblent?

P. 70

Soigner par le microbiote : où en est-on ?
Nathalie Rolhion et Harry Sokol
Les premiers soins fondés sur le microbiote apparaissent, mais il reste beaucoup à apprendre.

P. 78

Les microbes, des alliés contre le cancer
Meriem Messaoudene, Bertrand Routy et Myriam Benlaïfaoui
On peut modifier le microbiote intestinal pour mieux lutter contre les tumeurs.

P. 86 Entretien

« Ces bactéries qui luttent contre le stress et l'anxiété… »
Anne-Judith Waligora-Dupriet et Marie-José Butel

P. 92

Le maître de la faim
Christine Heberden
Envie d'un deuxième dessert? C'est peut-être votre microbiote qui vous joue des tours…

P. 100

Bien dans son ventre, bien dans sa tête
V. Daugé, M. Jaglin, L. Naudon et S. Rabot
Pourrait-on soigner les maladies mentales par le ventre plutôt que par le cerveau?

P. 108

À lire en plus

P. 110

Rebondissements
Sortir de l'inconscience • Éditer le génome mitochondrial • La traversée du tunnel • Une énergie sombre plus précoce que prévu? •

P. 114

Données à voir
Et le gagnant est…

P. 116

Les incontournables
Des livres, des expositions, des sites internet, des vidéos, des podcasts… à ne pas manquer.

P. 118

Spécimen
Si, par hasard, le balbuzard…

P. 120

Art & Science
Le charme discret des dents noires

L'ATLAS DES MICROBIOTES

POUMON

10^5
bactéries par millilitre de liquide bronchoalvéolaire chez l'adulte (une densité de 1 à 10 millions de fois inférieure à celle de l'intestin).

140
familles distinctes.

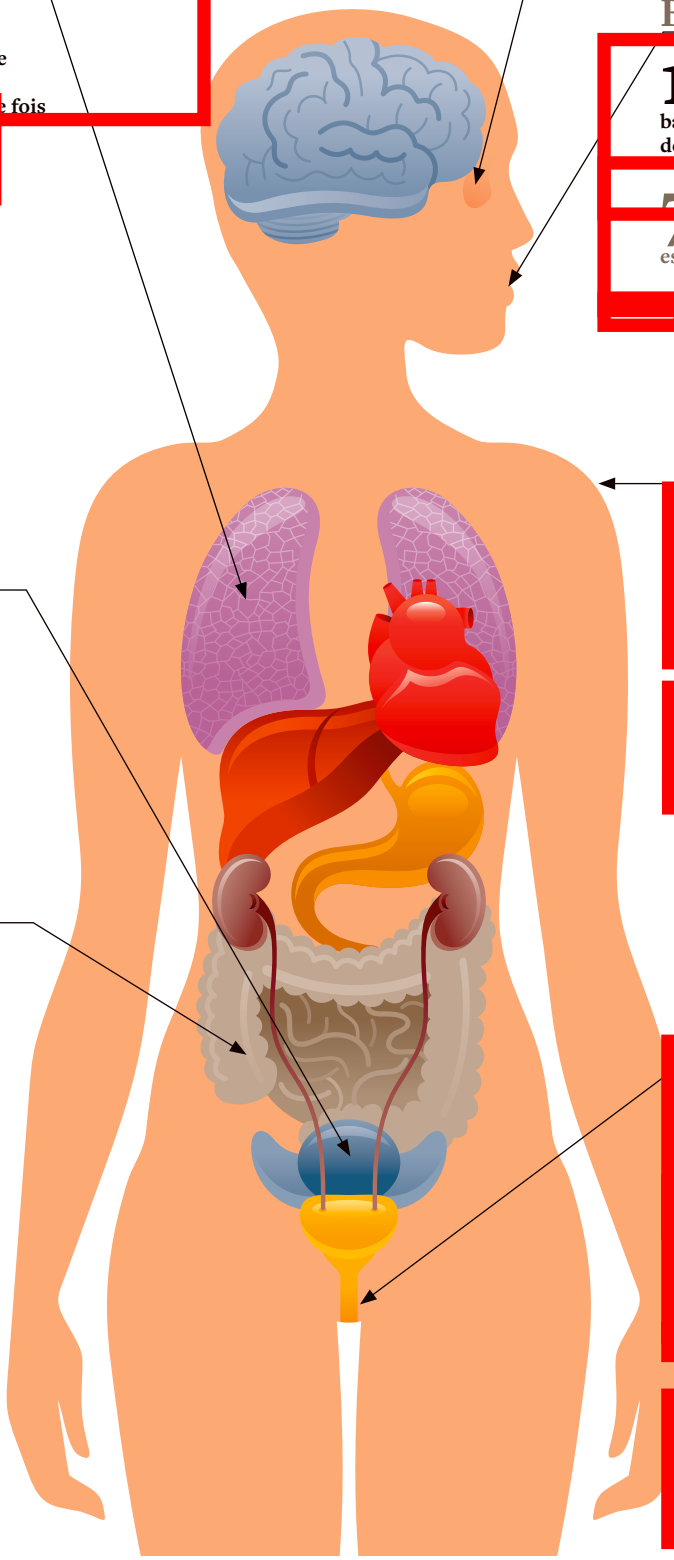
ŒIL

La conjonctive, la membrane la plus externe de l'œil abrite quelques bactéries (*Staphylococcus, Streptococcus, Haemophilus, Neisseria*...) et des levures.

BOUCHE

10^9
bactéries par milligramme de plaque dentaire.

700
espèces.



PEAU

10^{12}
bactéries, soit 10 par centimètre carré.

500
espèces.

PLACENTA ET UTÉRUS

Longtemps supposés exempts de microbes, ces organes abriteraient une petite flore bactérienne. Mais cette hypothèse reste à confirmer.

INTESTIN

$3{,}9 \times 10^{13}$
bactéries, soit à peu près autant que de cellules humaines.

1000
espèces.

Le microbiote intestinal est représenté par 5 phyla bactériens : Firmicutes, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* et *Verrucomicrobia*.

Le microbiote intestinal compte aussi des levures, des archées, des virus...

VAGIN

De 10^8 à 10^9
bactéries par millilitre de sécrétion.

300
espèces.

Les plus nombreuses appartiennent au genre *Lactobacillus*. Elles produisent de l'acide lactique qui empêche les infections par d'autres microorganismes.

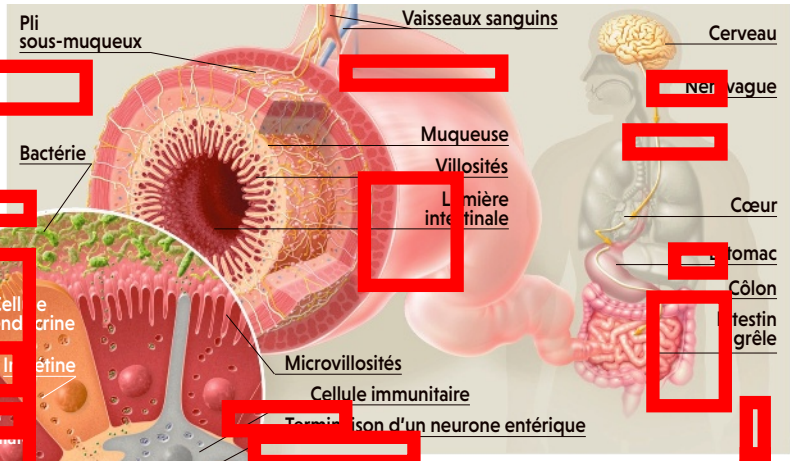
© Shutterstock.com/ OlgaChernyak

L'INTESTIN À LA LOUPE

La surface de l'intestin atteint 300 à 400 mètres carrés grâce à de nombreux replis : ceux de la muqueuse intestinale qui tapisse l'intérieur de l'organe (ce sont les villosités) et ceux de la surface externe des cellules épithéliales (les microvillosités), qui constituent cette muqueuse. Dans les villosités se nichent des cellules endocrines. La couche sous-épithéliale est truffée de terminaisons nerveuses et de vaisseaux sanguins *(zoom ci-contre)*. On trouve aussi des cellules immunitaires *(en gris)*.

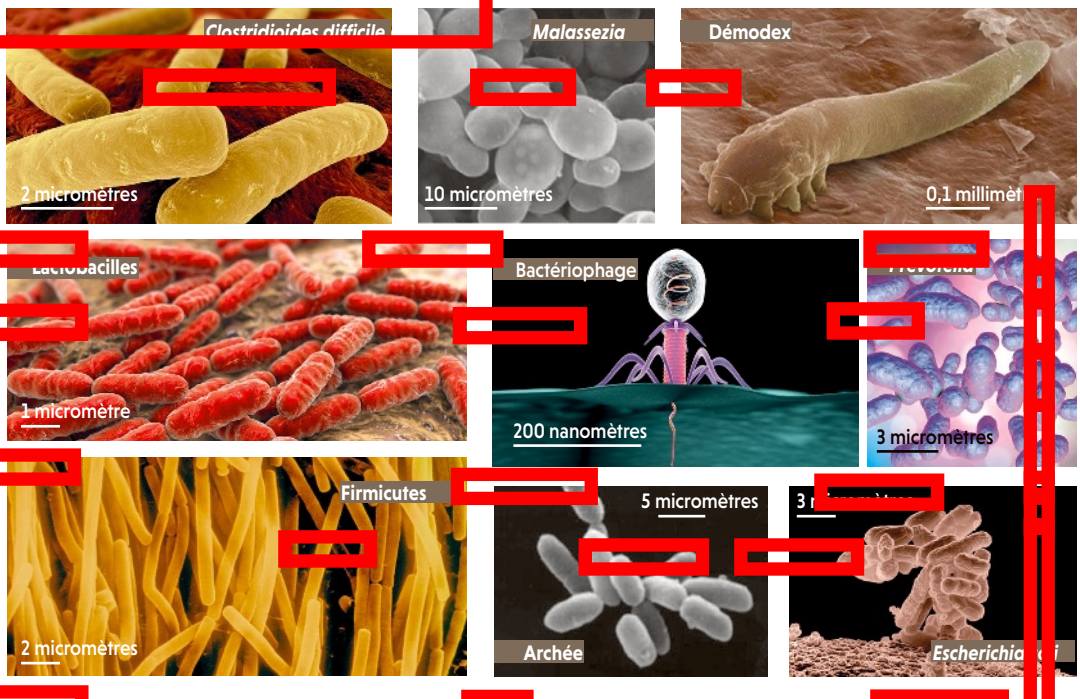
L'organe est innervé par un « système nerveux entérique » *(en jaune)* de 600 millions de neurones on parle d'un deuxième cerveau, relié au premier notamment par le nerf vague. Il est stimulé par les « incrétines » *(billes rouges)*, des molécules libérées par les cellules endocrines lorsqu'elles détectent les aliments. Le microbiote *(en vert)*, c'est-à-dire l'ensemble des microorganismes que notre intestin héberge, agit sur l'ensemble du corps, y compris le cerveau, par les voies sanguines et nerveuses par toutes sortes de molécules *(billes vertes)* qu'il produit. Une partie de ces molécules traversent les cellules épithéliales, tandis que d'autres se fixent sur les cellules immunitaires et endocrines : les premières réagissent en produisant des cytokines *(billes bleues)* et les secondes 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. Là, les produits bactériens peuvent passer dans le sang, activer les neurones, déclencher une inflammation de bas niveau…



© Sylvie Dessert

TROMBINOSCOPE



©Schutterstock.com/Kateryna Kon et Center for Disease Control and Prevention

GLOSSAIRE

Anaérobie

Un organisme, comme une bactérie, n'ayant pas besoin d'oxygène pour se développer. Ces conditions sont facultatives pour certaines espèces et obligatoires pour d'autres, l'oxygène pouvant les tuer.

Archées

Elles constituent le troisième domaine du vivant, les autres étant les bactéries, dont elles sont proches, et les eucaryotes, c'est-à-dire les organismes, comme l'être humain, dont les cellules sont dotées d'un noyau.

Axe intestin-cerveau

Influence du fonctionnement cérébral par des voies humorales et neuronales mettant en jeu des molécules produites par les bactéries ou constituantes des bactéries elles-mêmes.

Souris axénique

Rongeur dépourvu de microbiote, car né et élevé en milieu stérile.

Bactériophage (ou phage)

Virus ayant pour cible des bactéries.

Dysbiose

Déséquilibre de la flore associée à un organe, comme l'intestin, les poumons, la bouche, la peau... La plupart des antibiotiques provoquent une dysbiose.

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.

Génome

Ensemble des gènes d'un organisme particulier.

Holobionte

La réunion d'un organisme, animal ou végétal, et des microorganismes qu'il héberge.

Maladie de Crohn

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

Métagénome

L'ensemble des génomes, pris comme un tout, de toutes les espèces occupant une niche écologique spécifique, par exemple les bactéries du microbiote intestinal. Ce dernier réunit de plus de 3 millions de gènes, soit 130 fois plus que le génome humain.

Microbiome

Caractéristiques spécifiques d'un environnement microbien. Il englobe un microbiote et la niche écologique associée. Pour cette raison on a tendance à utiliser les deux mots « microbiote » et « microbiome » indifféremment. Par « Microbiome », on entend également l'ensemble des génomes des microbes colonisant un organisme ou un organe. Plutôt que de séquencer un à un les génomes des espèces, on utilise la métagénomique, applicable à un écosystème entier.

Microbiote

Communauté des microbes associés à une niche écologique [illegible] organismes concernés appartiennent aux trois domaines de l'arbre du vivant (eucaryotes, bactéries et archées). On trouve également des virus, dont des bactériophages.

Prébiotiques

Composés alimentaires que nous ne digérons pas, mais qui améliorent notre santé en stimulant la multiplication ou l'activité de certaines bactéries intestinales.

Probiotiques

Bactéries (souvent *Lactobacillus* ou *Bifidus*) ou levures vivantes qui, consommées régulièrement et en quantité suffisante, améliorent notre santé. Elles ne s'installent pas durablement dans l'intestin, mais influent sur le microbiote intestinal et régulent le système immunitaire.

Transplantation de microbiote fécal

Introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée de l'hôte.

OFFRE D'ABONNEMENT 1 AN

ABONNEZ-VOUS À POUR LA SCIENCE

2 FORMULES AU CHOIX

	FORMULE PAPIER + HORS-SÉRIE	FORMULE INTÉGRALE
Le magazine papier 12 numéros par an	✓	✓
Le magazine en version numérique 12 numéros par an		✓
Le hors-série papier 4 numéros par an	✓	✓
Le hors-série en version numérique 4 numéros par an		✓
Accès à pourlascience.fr actus, dossiers, archives depuis 1998		✓
VOTRE TARIF D'ABONNEMENT	**79 €** Au lieu de ~~114,40 €~~	**99 €** Au lieu de ~~174,40 €~~
	31 % de réduction *	43 % de réduction *

BULLETIN D'ABONNEMENT

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Next2C – Service abonnements Pour La Science – 26 BD Président Wilson CS 40032 – 67085 Strasbourg CEDEX – email : pourlascience@abopress.fr

PAG20STDDOS

☑ **Oui, je m'abonne pour 1 an à POUR LA SCIENCE**

1 / Je choisis ma formule (merci de cocher)

☐ FORMULE **PAPIER + HORS SÉRIE** — **79€** Au lieu de ~~114,40€~~
- 12 n° du magazine papier
- 4 Hors-série papier

☐ FORMULE **INTÉGRALE** — **99€** Au lieu de ~~174,40€~~
- 12 n° du magazine (papier et numérique)
- 4 Hors-série (papier et numérique)
- Accès illimité aux contenus

2 / J'indique mes coordonnées

☐ M. ☐ Mme

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Code postal ..... Ville : .....

Téléphone .....

Email : (indispensable pour la formule intégrale)

..... @ .....

☐ OUI ☐ NON

3 / Je choisis mon mode de règlement

☐ **Par chèque à l'ordre de Pour la Science**

☐ **Carte bancaire**

N° ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐☐

Date d'expiration ☐☐ ☐☐ Clé (Les 3 chiffres au dos de votre CB) ☐☐☐

Signature obligatoire :

* Réduction par rapport au prix de vente en kiosque et l'accès aux archives numériques. Durée d'abonnement : 1 an. Délai de livraison : dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre valable jusqu'au 31/03/2021 en France métropolitaine uniquement. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site https://boutique.pourlascience.fr. Photos non contractuelles.

Les informations que nous collectons dans ce bulletin d'abonnement nous aident à personnaliser et à améliorer les services que nous vous proposons. Nous les utiliserons pour gérer votre accès à l'intégralité de nos services, traiter vos commandes et paiements, et vous faire part notamment par newsletters de nos offres commerciales moyennant le respect de vos choix en la matière. Le responsable du traitement est la société *Pour la Science*. Vos données personnelles ne seront pas conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité de leur traitement. *Pour la Science* ne commercialise ni ne loue vos données à caractère personnel à des tiers. Les données collectées sont exclusivement destinées à *Pour la Science*. Nous vous invitons à prendre connaissance de notre charte de protection des données personnelles à l'adresse suivante : https://rebrand.ly/charte-donnees-pls. Conformément à la réglementation applicable (et notamment au Règlement 2016/679/UE dit « RGPD ») vous disposez des droits d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, à la portabilité et à la limitation de vos données personnelles. Pour exercer ces droits (ou nous poser toute question concernant le traitement de vos données personnelles), vous pouvez nous contacter par courriel à l'adresse protection-donnees@pourlascience.fr.

Groupe Pour la Science - Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012, 75680 Paris CEDEX 14 - Sarl au capital de 32 000€ - RCS Paris B 311 797 393 - Siret : 311 797 393 000 23 - APE 58.14 Z

ÉRIC BAPTESTE

« Les microbes sont passés du statut d'ennemi à celui d'allié potentiel et, plus encore, de coarchitecte de notre monde »

De quand date l'idée de microbiote ?

Éric Bapteste : Je pense que l'idée de microbiote remonte à la découverte des microbes, car les premiers observateurs, notamment par le Néerlandais Antoni Van Leeuwenhoek à la fin du XVII[e] siècle, venaient parfois de leur propre corps, par exemple de la salive. Plus largement, avec l'invention des premiers microscopes suffisamment performants, le constat de l'ubiquité des microbes s'impose.

Cependant, ces pionniers n'envisageaient pas les interactions de ces microbes avec leurs hôtes telles que nous les voyons aujourd'hui. Cette idée selon laquelle ces microbes embarqués ont un effet sur l'organisme, animal ou plante, qui les héberge est beaucoup plus récente. Je crois que cette thématique est devenue très prégnante depuis une quinzaine d'années seulement.

Entre-temps, les microbes n'ont-ils pas plutôt fait figure d'ennemi ?

Éric Bapteste : Vous avez raison. Dès la découverte de ce nouveau monde invisible, la question s'est posée : est-ce que ces microbes nous ignorent ? Nous veulent du bien ? Du mal ? La dernière hypothèse domine vite, à mesure que

BIO EXPRESS

2003
Doctorat en phylogénétique.

2007
Doctorat en philosophie de la biologie.

2009
Prix Pudeau du CNRS, récompensant les travaux des jeunes chercheurs.

2018
Publie *Untangling* (Pelin).

© Éric Bapteste

l'on découvre les effets pathogènes de certains microbes avec les figures marquantes de Louis Pasteur, Robert K... La vision est donc d'abord celle de deux mondes en opposition.

L'idée qu'ils puissent se rencontrer autrement que par compétition interposée deviendra populaire bien plus tard. Aujourd'hui, certains microbes sont passés du statut d'ennemi à celui d'allié potentiel et, plus encore, de coarchitecte de notre monde. Et finalement, en comprenant que nous interagissons avec des microbes, qui plus est en grand nombre, nous nous redécouvrons nous-mêmes. C'est peut-être un des points les plus remarquables de cette nouvelle vision.

Que doit-on aux microbes, notamment à ceux que l'on héberge ?

Éric Bapteste : La vraie réponse est : « On aimerait bien le savoir ! » De nombreuses études sont en cours pour déterminer les contributions des microbes à nos traits prétendument humains. Et évidemment, explorer ces questions chez l'humain reste compliqué, pour de bonnes raisons éthiques. Des travaux sur des animaux modèles chez qui on retire les microbes ou on en ajoute ont mis en lumière des effets des microbes sur le sang, les os, le système immunitaire, le système nerveux... Le spectre potentiel est très large, de troubles psychologiques jusqu'au bon déroulement de la croissance et du développement. Mais jusqu'où s'étend vraiment le rôle des microbes ? La réponse n'est pas encore claire, d'où la nécessité d'approfondir les recherches.

Par exemple, nous ignorons si les microbes avec lesquels nous interagissons sont les responsables des effets auxquels ils sont associés, c'est-à-dire s'ils sont causaux et jouent un rôle direct, ou si leur présence est juste la conséquence de tout un tas d'autres changements dans le corps. Prenons le vieillissement. Certains microbes nous font-ils vieillir ou bien est-ce en vieillissant que nous acquérons des microbiomes différents ? Selon la réponse, les perspectives sont très différentes. Ce sujet est juste en train d'être débroussaillé.

Vous parlez de microbiome, en quoi est-ce différent du microbiote ?

Éric Bapteste : Le premier est l'ensemble des gènes des microorganismes, tandis que le second rassemble les groupes de microbes, les espèces, les souches... Les deux termes ne posent pas les mêmes questions, car les gènes peuvent circuler d'un microbe à l'autre. On croit que l'on connaît une espèce donnée, mais placée dans un environnement distinct de celui où on l'a prélevée, ses gènes et ses composants sont modifiés et parfois remplacés par d'autres. Une bactérie *Escherichia coli* de la mer et un *Escherichia coli* de l'intestin ne sont pas nécessairement les mêmes microorganismes, car ils vivent dans des communautés différentes.

La pandémie actuelle de Covid-19 oblige à nous positionner, en tant qu'êtres humains, par rapport aux microbes

Dans certaines analyses, il est plus intéressant d'aller au niveau de résolution du génome et d'identifier les ensembles de gènes présents et interagissant pour, par exemple, fabriquer tel ou tel métabolite, quels que soient les microbes qui les hébergent. Peu importe l'espèce, seuls les gènes comptent.

Mais en pratique, il est beaucoup plus facile d'identifier ce que l'on suppose être des marqueurs d'espèces, comme l'ARN 16S (un composant très conservé utilisé en phylogénie), que de séquencer l'ensemble des gènes. Une simple énumération d'espèces ne donne qu'une connaissance approximative des communautés microbiennes, et surtout des processus qui s'y déroulent.

On fait souvent le pari que les espèces ne changent pas trop et pas trop vite. Mais en fait, chaque être humain est une niche pour un ensemble de microbes, une communauté amenée à se transformer : les générations microbiennes se succèdent, accumulent des mutations. Nos microbiomes évoluent le temps d'une vie.

Comment fonctionne un tel microbiome ?

Éric Bapteste : En parlant de microbiome, on a l'impression de parler d'un tout. Ce n'est pas le cas. Un microbiome est organisé, structuré, et les tâches sont réparties. Certains microbes en interaction *via* leurs gènes contribuent à développer le système immunitaire, d'autres influent sur l'humeur et favorisent l'anxiété. Alors bien sûr, les microorganismes impliqués sont largement réunis dans l'intestin. Mais dans un même endroit, les microbes n'assurent pas qu'une seule fonction et tous ceux présents ne sont pas dédiés à cette seule fonction. Certains ne font que passer, d'autres sont sélectionnés pour être en cet endroit par l'hôte, d'autres encore sont coselectionnés pour que les voisins remplissent une fonction. Cette idée de collectif entre hôte et microbes est essentielle et pourrait éclairer d'un jour nouveau notre développement, notre survie... Ailleurs que chez les humains, des conséquences très fondamentales ont été décrites.

Ainsi, chez les guêpes parasites des *Nasonia*, les microbes contribuent à maintenir la barrière entre espèces. C'est ce qu'ont montré Seth Bordenstein, de l'université Vanderbilt, à Nashville, aux États-Unis, et ses collègues. Débarrassées de leurs microbes, des guêpes que l'on pensait appartenir à des espèces différentes deviennent fertiles entre elles.

Cela n'invite-t-il pas à penser l'évolution d'une manière différente ?

Éric Bapteste : La question est celle de l'unité de sélection. On peut l'envisager comme composée, d'une part, de microbes, eux-mêmes faisant partie d'une diversité d'espèces et, d'autre part, de leur hôte appartenant à une autre espèce. La sélection porterait alors sur les interactions au sein d'ensembles multispécifiques, et *L'Origine des espèces* deviendrait « L'Origine des symbioses » ! Ce n'est pas tout à fait la même chose.

>

Les études du microbiome brouillent les frontières de ce qui est sélectionnable, car les produits de gènes microbiens interagissent avec ceux des gènes de l'hôte et d'autres microbes. C'est un nouveau champ disciplinaire qui s'ouvre, la génétique des communautés. Notons que l'on trouve des communautés de microbes structurées ailleurs que dans des hôtes vivants.

Là encore, des interactions entre des microbes et biotopes peuvent être l'objet de sélection, et aboutir à la définition d'unités de sélection auxquelles on pense peu. Ainsi, des biologistes pensent que des cycles biogéochimiques, comme celui de l'azote, peuvent faire l'objet d'une sélection. Plus encore, selon certains, microbes et microbiomes jouent des rôles fondamentaux pour expliquer la stabilité de la vie sur Terre.

Cette stabilité étant un peu mise à mal en ce moment…

Éric Bapteste : En effet ! Sachant qu'il y a des interactions plus ou moins robustes, parfois résilientes, on peut se demander ce qui nous attend quand des composantes du monde vivant disparaissent. Les écosystèmes vont-ils s'effondrer ? Pour répondre, dans un sens évolutif large, on doit comprendre les conditions de stabilité des écosystèmes, le rôle des microbes et de leurs interactions dans cette stabilité… C'est tout nouveau comme questionnement.

Notre santé, nous l'avons dit, repose en partie sur nos microbes. Mais nous-mêmes, en tant qu'êtres humains, sommes des composants de réseaux d'interactions plus larges. Or en perturbant l'environnement, on bouscule les réseaux auxquels on appartient, on les déstructure et l'on se met éventuellement en danger.

N'est-ce pas ce que montre la pandémie actuelle de Covid-19 ?

Éric Bapteste : Oui. Un « petit virus » chamboule nos vies au quotidien. Mais les microbes sont partout, et ce n'est pas le seul virus que l'on rencontrera. Or notre manière de gérer cette interaction, ici non désirée, peut constituer un modèle pour notre façon de gérer les interactions que l'on pourrait cette fois souhaiter avec d'autres microbes. En appliquant les gestes barrières, voire en se confinant, chacun comprend que des toutes petites choses invisibles sont, en fait, extrêmement importantes et impactantes. On a là une interaction qui oblige à nous positionner, en tant qu'êtres humains, par rapport aux microbes.

Si des microbes rendent certains services écologiques, faut-il leur donner des droits comme on le fait déjà pour des rivières, des forêts, des montagnes… ?

Vous parliez de la génétique des communautés comme une nouvelle science. Quels autres exemples peut-on donner ?

Éric Bapteste : Je pense qu'normément de nouvelles collaborations interdisciplinaires peuvent être construites autour des microbes. On peut aborder la question en cherchant les disciplines où il y a un avant et un après la découverte des microbes. Outre les sciences de l'évolution, concernées au premier chef, nous avons parlé de la santé et du vieillissement : la médecine va évidemment être transformée par l'étude des microbiomes. En écologie, la place des microbiomes dans la compréhension de la dynamique des écosystèmes et de leur stabilité va aller croissant. Leur possible « réparation », par exemple par la bioremédiation, passera aussi par les microbiomes.

Même les juristes vont devoir en tenir compte. En effet, si des microbes rendent certains services écologiques, faut-il leur donner des droits au même titre que des rivières, des forêts, des montagnes, comme on le fait déjà… ? Si oui, lesquels ? Comment protéger ces êtres vivants ? Les philosophes vont également trouver des questions sur lesquelles plancher. Et n'oublions pas les artistes, qui s'emparent également des microbes pour créer des œuvres d'art (*voir le portfolio, page 28*). Donc oui, il y a un avenir à faire confluer la microbiologie avec les disciplines déjà installées.

Attardons-nous sur la médecine. Que voyez-vous comme développements possibles ?

Éric Bapteste : On peut imaginer beaucoup d'applications dans le domaine de la médecine personnalisée, mais elles supposent encore des études approfondies. Cependant, on peut concevoir que l'on connaisse des biomarqueurs – des espèces seules ou en interaction, ou bien des gènes, des réseaux de gènes – fortement corrélés avec des états de santé, soit qu'ils y contribuent, soit qu'ils les accompagnent. Dès lors, une médecine personnalisée consisterait à cibler ces biomarqueurs à des fins diagnostiques, par exemple en identifiant des souches bactériennes particulières. D'autres souhaiteraient employer des microbes dans un cadre thérapeutique en cherchant des probiotiques destinés à rétablir un équilibre dans le microbiote intestinal.

Ce sont deux mouvements en apparence antinomiques : mieux connaître les interactions avec nos microbes ou des microbes entre eux, et malgré tout traiter des individus. C'est ce que je vois dans l'avenir, une sorte de paradoxe permis par les microbes : une pensée à la fois plus intégrée et plus personnalisée.

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN

UN

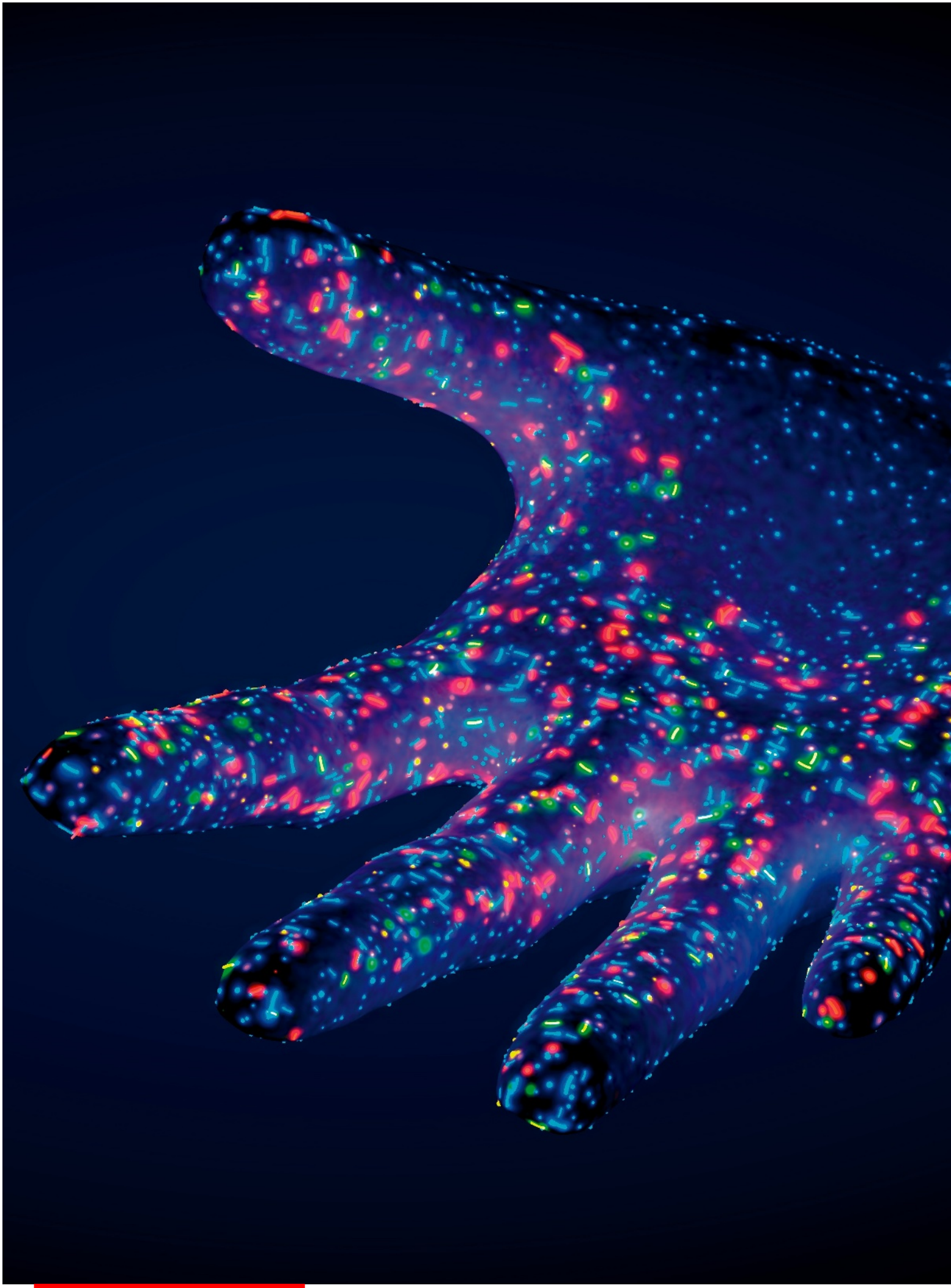
NE MEURT JAMAIS.

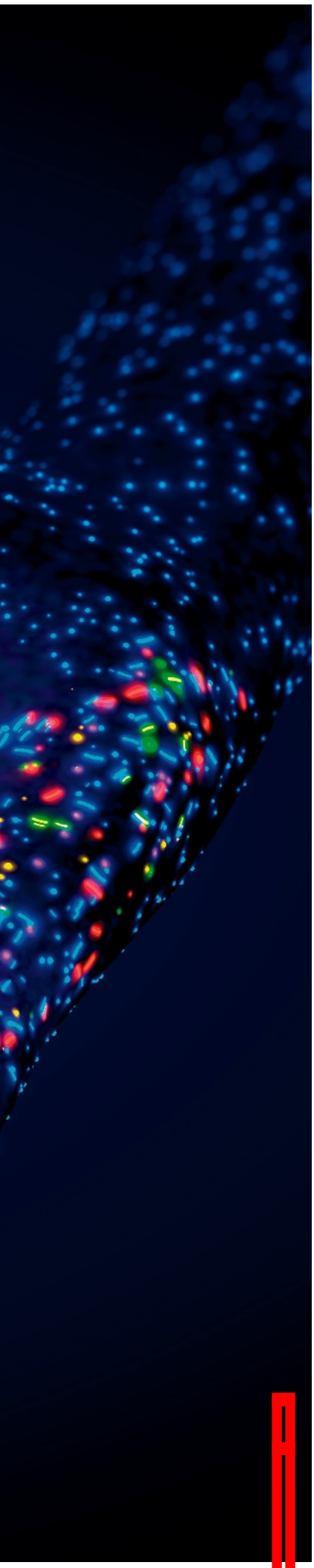
EN TRIANT VOS JOURNAUX, MAGAZINES, CARNETS, ENVELOPPES, PROSPECTUS ET TOUS VOS AUTRES PAPIERS, VOUS AGISSEZ POUR UN MONDE PLUS DURABLE. DONNONS ENSEMBLE UNE NOUVELLE VIE À NOS PRODUITS.

CONSIGNESDETRI.FR

CITEO

Le nouveau nom d'Eco-Emballages et Ecofolio





© Shutterstock.com/Christoph Burgstedt

UN MICROBIOTE, DES MICROBIOTES

Lorsqu'on entend le mot « microbiote », on pense immanquablement à l'intestin, l'organe qui abrite la plus grande communauté (de l'ordre de 10^{13}) de microorganismes de notre corps. Et l'étendue de son influence (sur le système nerveux, l'immunité, diverses maladies...) ne cesse de surprendre.
Mais la célébrité du microbiote intestinal, au demeurant méritée, ne doit pas faire oublier les autres populations microbiennes que notre corps héberge, que ce soit sur la peau, dans la bouche, et même dans les poumons, des organes que l'on a longtemps cru stériles. À chaque fois, l'équilibre entre l'hôte et microorganismes est le garant du bon fonctionnement de tous nos organes.

L'ESSENTIEL

- Les médecins ont longtemps pensé les effets du microbiote cantonnés à la sphère intestinale.
- Des expériences [illegible] ont montré que ce n'est pas le cas : les microorganismes de la flore intestinale ont une influence qui s'étend à tout l'organisme.
- Et des dysfonctionnements de ce microbiote sont impliqués dans de nombreuses maladies, du diabète à la maladie de Parkinson, en passant par la dépression.

LES AUTEURS

HERVÉ BLOTTIÈRE ET JOËL DORÉ sont directeurs de recherche à l'Institut Micalis de l'Inra à Jouy-en-Josas.

L'intestin, un monde de bactéries

Depuis le milieu des années 2000, on découvre que les perturbations des deux kilogrammes de microorganismes de notre flore intestinale sont impliqués dans de nombreuses pathologies. On sait aujourd'hui qu'il faut prendre soin de ce microbiote, notamment par l'alimentation, pour profiter de ses bienfaits.

© Royalty stockphoto/Shutterstock.com

Les bactéries du genre *Lactobacillus (ici, une vue d'artiste)* sont des acteurs essentiels de la flore intestinale humaine.

En 1907, dans *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*, Élie Metchnikoff, l'un des pionniers de l'immunité avec sa découverte des macrophages (qui lui valut le prix Nobel en 1908), vante les mérites des bactéries intestinales produisant de l'acide lactique et leur attribue un effet positif sur l'espérance de vie. D'ailleurs, le biologiste, engagé par Louis Pasteur, consommait chaque jour des yaourts pour profiter de leurs vertus. Plus d'un siècle plus tard, la communauté scientifique mondiale commence à reconnaître l'importance fonctionnelle de la flore intestinale, le «microbiote», et admet que la physiologie de l'homme ne se restreint pas à son seul génome et aux produits de son expression.

L'ANNÉE CHARNIÈRE

C'est en 2006 qu'une série de travaux pionniers sur l'obésité a achevé de nous convaincre qu'un humain doit désormais être considéré comme un holobionte, c'est-à-dire comme une symbiose entre ses cellules et les >

Les paysans bulgares, selon Élie Metchnikoff, prix Nobel en 1908 pour ses travaux sur l'immunité, doivent leur longévité à leur consommation régulière de yaourts. C'est l'un des premiers liens établis entre microbiote et santé.

> microorganismes, unicellulaires surtout, qui vivent en lui. Initialement, les fonctions reconnues du microbiote ne concernaient que la sphère intestinale et sa contribution aux fermentations des fibres et à la production de certaines vitamines. Fondées sur la culture – principalement en anaérobiose –, les études se restreignaient à considérer seulement quelques dizaines d'espèces faciles à cultiver. Tout a changé avec le développement des techniques de la biologie moléculaire et du séquençage rapide, progrès qui ont révélé la complexité du « microbiote », et son énorme potentiel génétique.

LE MICROBIOTE REPRÉSENTE PLUS DE 25 FOIS LE NOMBRE DE GÈNES CONTENUS DANS LE GÉNOME HUMAIN

UN CHARME DISCRET MAIS CERTAIN

Sur ce chemin, les modèles expérimentaux chez l'animal ont joué un grand rôle, tout particulièrement l'utilisation de rongeurs élevés sans germe (axénique) qui permettent des manipulations de la flore, dont le transfert de microbiotes d'humains sains ou malades. Ils ont démontré le lien fort entre une altération du microbiote (une dysbiose) et de nombreuses pathologies: inflammations de l'intestin, cancer colorectal, maladies du foie, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, allergies, obésité, diabète, maladies cardiovasculaires...

L'analyse de la composition et des fonctions du microbiote dans des cohortes humaines d'individus sains ou malades par des méthodes de séquençage exhaustives couplées aux approches bio-informatiques a confirmé l'importance de cette symbiose en santé humaine. Quelques ouvrages grand public vantant en particulier le « charme discret » de nos intestins ont permis de faire connaître le grand intérêt du microbiote pour la santé.

En 2010, dans la revue *Nature*, les premiers résultats du projet européen MétaHIT, coordonné par l'Inra, commencent à révéler toute la complexité du microbiote intestinal. Les chercheurs ont séquencé le métagénome (l'ADN de tout l'échantillon) des microbiotes intestinaux de 124 citoyens européens et décrit la formidable diversité de l'écosystème bactérien intestinal. Ainsi, chaque individu héberge plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes. Le microbiome (le génome du microbiote) représente environ 600 000 gènes (à comparer aux 23 000 gènes du génome humain), dont les fonctions sont encore en bonne part à élucider.

Venant de l'environnement stérile qu'est l'utérus pendant la grossesse, le nouveau-né rencontre le monde microbien au moment même de sa naissance. Durant les premières années de vie, sa colonisation par les microorganismes sera influencée par le mode de sa naissance, l'hygiène de son environnement, son alimentation, les prises d'antibiotiques, la date et le moment de son sevrage, ainsi que par son alimentation. Cette colonisation se fait parallèlement au développement et à la maturation de l'immunité du bébé. À l'âge adulte, le microbiote est considéré comme

© Katoosh@shutterstock.com

une communauté stable influencée par l'alimentation et la physiologie de son hôte.

La dysbiose peut être définie comme le déséquilibre du microbiote engendré par la perte d'espèces fondatrices, une réduction de la richesse ou de la diversité, une prédominance de certaines espèces pathogènes, ou une modification des capacités métaboliques de l'écosystème microbiotique. Cela se traduit par la destruction de l'écosystème bactérien et du dialogue entre le microbiote et les cellules de son hôte. Résultat: certaines des fonctions protectrices essentielles qu'exerce le microbiote normal sont perdues.

LES TRAVAUX PIONNIERS

Si les premiers travaux publiés ne montraient qu'une corrélation entre les modifications du microbiote et les pathologies, la transplantation de microbiote d'un individu malade à une souris axénique a montré le rôle contributeur du microbiote à certaines maladies.

Si nous prenons l'exemple de la contribution du microbiote à l'obésité et aux maladies métaboliques, les premières évidences sont venues de l'observation de souris axéniques élevées en isolateurs. Les chercheurs ont en effet constaté que de tels animaux mangent plus que leurs congénères conventionnels (avec microbiote), bougent moins, mais aussi développent moins de tissus adipeux. Ils sont aussi résistants à un régime obésogène (régime hyperlipidique riche en sucres). La colonisation par un microbiote s'accompagne d'une augmentation de la masse grasse et de l'insulinémie ainsi que d'une sensibilité au régime gras. Par ailleurs, l'analyse du microbiote de souris génétiquement obèses montre une composition très différente de celui des souris minces.

Les choses sont devenues palpitantes en 2006 quand l'équipe de Jeffrey Gordon de l'université Georges Washington, à Saint Louis, dans le Missouri, a montré que la transplantation du microbiote de souris obèses à des souris sans germe entraînait une augmentation importante de la graisse corporelle totale, soulignant le rôle contributif du microbiote à l'obésité. La même année, les mêmes chercheurs ont conduit une étude pionnière sur une dizaine d'humains obèses. Ils ont observé une dysbiose chez les individus obèses pouvant être corrigée en partie par un régime alimentaire drastique.

Suite à cette percée, les chercheurs du consortium MetaHIT ont profité de l'existence d'une cohorte danoise pour étudier la composition du microbiote intestinal chez des humains obèses. En utilisant l'outil nouveau de la métagénomique quantitative, basé sur le séquençage massif de tous les gènes des microorganismes dominants du tube digestif de 292 Danois (obèses ou non), Emmanuelle Le Chatelier et ses collaborateurs de l'Inra ont observé qu'il existait deux groupes d'individus obèses en fonction de la richesse de leur microbiote.

Cette richesse se définit par le nombre de gènes bactériens distincts présents. Les personnes ayant le microbiote le plus pauvre (autour de 300000 gènes) sont celles qui présentent l'adiposité la plus élevée, la sensibilité à l'insuline la plus réduite, la dyslipidémie la plus forte ainsi que les paramètres inflammatoires les plus péjoratifs, c'est-à-dire associés aux risques les plus élevés de développer un syndrome métabolique ou un diabète. Ce sont également les personnes qui ont pris le plus de poids au cours des dix ans de suivi de la cohorte. En revanche, les personnes ayant un microbiote riche (en moyenne 600000 gènes) semblaient en meilleure santé.

Des observations similaires ont été faites dans une cohorte d'une cinquantaine de Français en surpoids ou obèses. Ces patients ont été recrutés pour suivre un régime hypocalorique riche en protéines et apportant une grande diversité de fibres alimentaires. Mené par l'équipe de Karine Clément à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris, et par les chercheurs de l'Inra et du Genoscope, le suivi au cours du temps a montré que les individus ayant un microbiote riche étaient ceux qui perdaient le plus de poids au cours des six semaines de régime et ceux pour lesquels les paramètres biologiques étaient les plus améliorés. En revanche, bien que leur nombre de gènes ait été augmenté de 25%, les personnes à microbiote pauvre perdaient peu de poids et leurs paramètres métaboliques étaient peu modifiés. Récemment, le lien fonctionnel entre les capacités du microbiote à produire des acides aminés à chaînes ramifiées et l'insulinorésistance a été démontré.

VIVE LE YAOURT!

Notre propos s'est focalisé autour de l'obésité et des maladies métaboliques, mais des stratégies similaires ont été conduites dans d'autres contextes cliniques tels que les maladies inflammatoires intestinales, les maladies du foie dont la «maladie du sucre» (stéatose hépatique non alcoolique), la maladie de Parkinson... montrant un rôle contributeur du microbiote et illustrant l'importance d'une symbiose préservée. Ces travaux soulignent la nécessité de mieux comprendre les fonctions du microbiote notamment dans ses interactions avec l'hôte.

Il est aussi nécessaire de développer des stratégies préventives et thérapeutiques afin de préserver cet organe à part entière ou d'en restaurer les fonctionnalités. L'alimentation est un des leviers d'action, mais d'autres stratégies comme la transplantation de microbiote fécal sont également à l'étude. À cet égard, cette approche intéressante a permis d'obtenir des résultats spectaculaires chez les patients ayant des infections récurrentes à *Clostridioides difficile*. En vingt ans, le chemin parcouru pour comprendre l'holobionte humain a été considérable. Un chemin qu'Élie Metchnikoff avait déjà commencé à emprunter en mangeant des yaourts bulgares! ■

BIBLIOGRAPHIE

P. MARTEAU ET J. DORÉ, ***Le Microbiote intestinal – Un organe à part entière,*** **John Libbey Eurotext, 2017.**

R. LEY *ET AL.*, Human gut microbes associated with obesity, *Nature*, vol. 444, pp. 1022-1023, 2006.

M. BAJZER ET R. SEELEY, Obesity and gut flora *Nature*, vol. 444, pp. 1009-1010, 2006.

L'ESSENTIEL

- Des communautés bactériennes peuplent notre peau, variables selon les conditions d'humidité, de sébum, de pilosité...
- Ces bactéries restent le plus souvent inoffensives, se nourrissant notamment des sécrétions cutanées.
- Ce microbiote cutané a surtout un rôle protecteur important, du fait de l'acidité qu'il maintient et les antibiotiques qu'il produit, mais aussi par son action favorable sur le système immunitaire.
- Plusieurs maladies résultent d'un déséquilibre dans ce microbiote. Il convient donc de la préserver, en privilégiant par exemple des lavages peu agressifs.

LES AUTEURS

MARC-ANDRÉ SELOSSE est professeur au Muséum national d'histoire naturelle, à Paris, et aux universités de Gdansk (Pologne) et de Kunming (Chine).

VÉRONIQUE DELVIGNE est docteure en pharmacie, spécialisée en biologie cutanée. Elle est directrice scientifique pour La Roche-Posay International.

Des microbes à fleur de peau

Les microbes que notre peau héberge sont loin d'être nos ennemis. On leur doit certes des odeurs parfois déplaisantes, mais ils sont aussi nos alliés contre les attaques de pathogènes. Ils favorisent même le fonctionnement de notre système immunitaire et améliorent la cicatrisation !

Le paysage est futuriste : un sol pavé de dalles irrégulières, inégales et blanchâtres, fait d'un matériau qui se délite, en surface, en petites plaquettes blanches, séparées par des sillons rosés plus ou moins profonds. Çà et là, de grands piliers cylindriques brun translucide se dressent hors de la surface, tandis qu'un peu partout des petits puits circulaires et profonds s'ouvrent comme autant de pièges tendus aux marcheurs. Du liquide, parfois, en déborde. La faune est à l'avenant, à commencer par cet étrange animal, sorte de gros vers à dix pattes, velues à leur extrémité, et peu engageant au regard de ses énormes appendices buccaux hérissés de pointes acérées. Bienvenue sur... votre peau !

Ce décor est bien plus habité qu'il n'y paraît. En regardant de très près, un constat s'impose : il y a des microbes partout. Ils sont certes plus rares à la surface, mais nombreux dans les sillons de la peau ou à l'orée des glandes, ainsi qu'à la base des poils. Avec plus d'un million de microbes par centimètre carré, le microbiote de votre peau totalise plus de mille milliards de microorganismes ! Leur diversité a longtemps été sous-estimée, jusqu'à ce que les méthodes modernes d'identification, basées sur l'ADN, dessinent un écosystème richement peuplé. Mais la révolution est venue de la compréhension du rôle de ce microbiote dans notre santé :

La peau, un paysage désertique seulement en apparence.

plus que de simples habitants, des études ont révélé une incroyable contribution de ces microbes aux fonctions de la peau, et rendu notre peau plus vivante encore. Cette révolution ouvre des perspectives nouvelles et inattendues. Une visite détaillée s'impose !

UN PAYSAGE SURPEUPLÉ

Qui sont les habitants ? D'abord, le plus visible est l'étrange animal du début, un des rares à peupler la peau. Il s'agit d'un démodex, un minuscule acarien allongé mesurant de 0,3 à 0,4 millimètre (*voir la figure page suivante*). À la frontière du monde microbien par leur taille, ces organismes se nourrissent de cellules de peau morte et, hormis leurs excursions nutritives, vivent réfugiés dans l'ouverture des glandes sébacées – celles qui produisent le sébum, cette sécrétion grasse qui protège et lubrifie la peau et les cheveux, dont ils se régalent aussi. Les démodex peuvent élargir et colorer ces glandes : ce sont alors les points noirs de notre visage, notamment sur le nez. Les humains en abritent deux espèces qui lui sont spécifiques : *Demodex brevis* colonise les glandes sébacées classiques, tandis que *Demodex folliculorum* colonise uniquement, comme son nom l'indique, les glandes associées au follicule pileux, c'est-à-dire situées à la base du poil : à cette échelle-là aussi, il y a des territoires distincts… On ignore si ces démodex ont une utilité comme nettoyeurs ou s'ils sont de simples parasites bénins.

Mais, pour l'essentiel, les habitants sont bien plus petits. Il s'agit de bactéries, de virus et de levures. Ces champignons unicellulaires appartiennent notamment à des genres dont certaines espèces peuvent, en excès, engendrer des mycoses : certains *Candida* provoquent des rougeurs inconfortables ; des espèces de *Malassezia* sont à l'origine des pellicules, voire des >

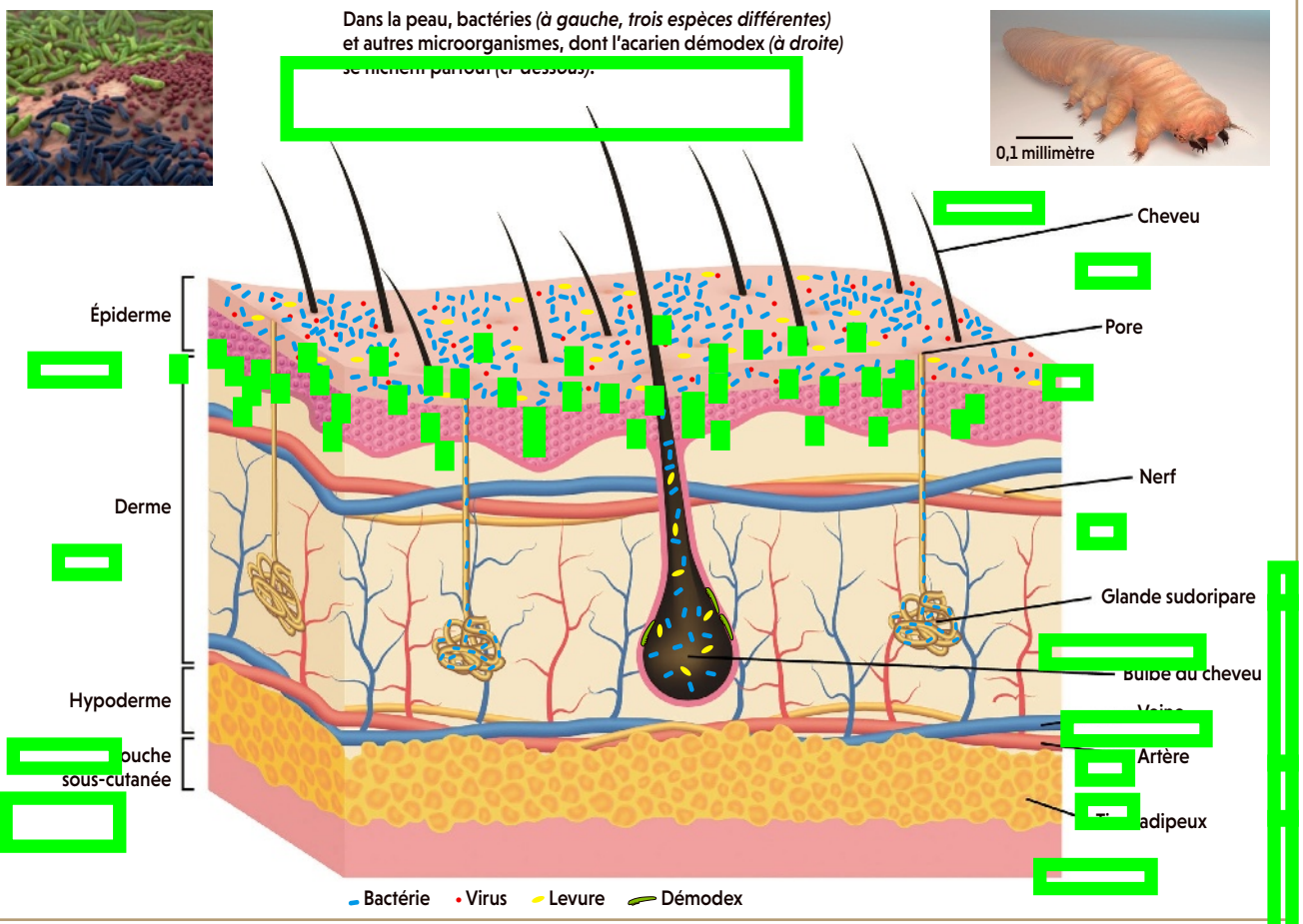
> changements de couleur avec perte des cheveux (les teignes). Cependant, la plupart des habitants sont ordinaires, et ne déclenchent aucune maladie, soit qu'ils ne soient pas en grande quantité, soit qu'ils appartiennent à des espèces non pathogènes. Certains se rendent même utiles…

UNE QUESTION DE MESURE

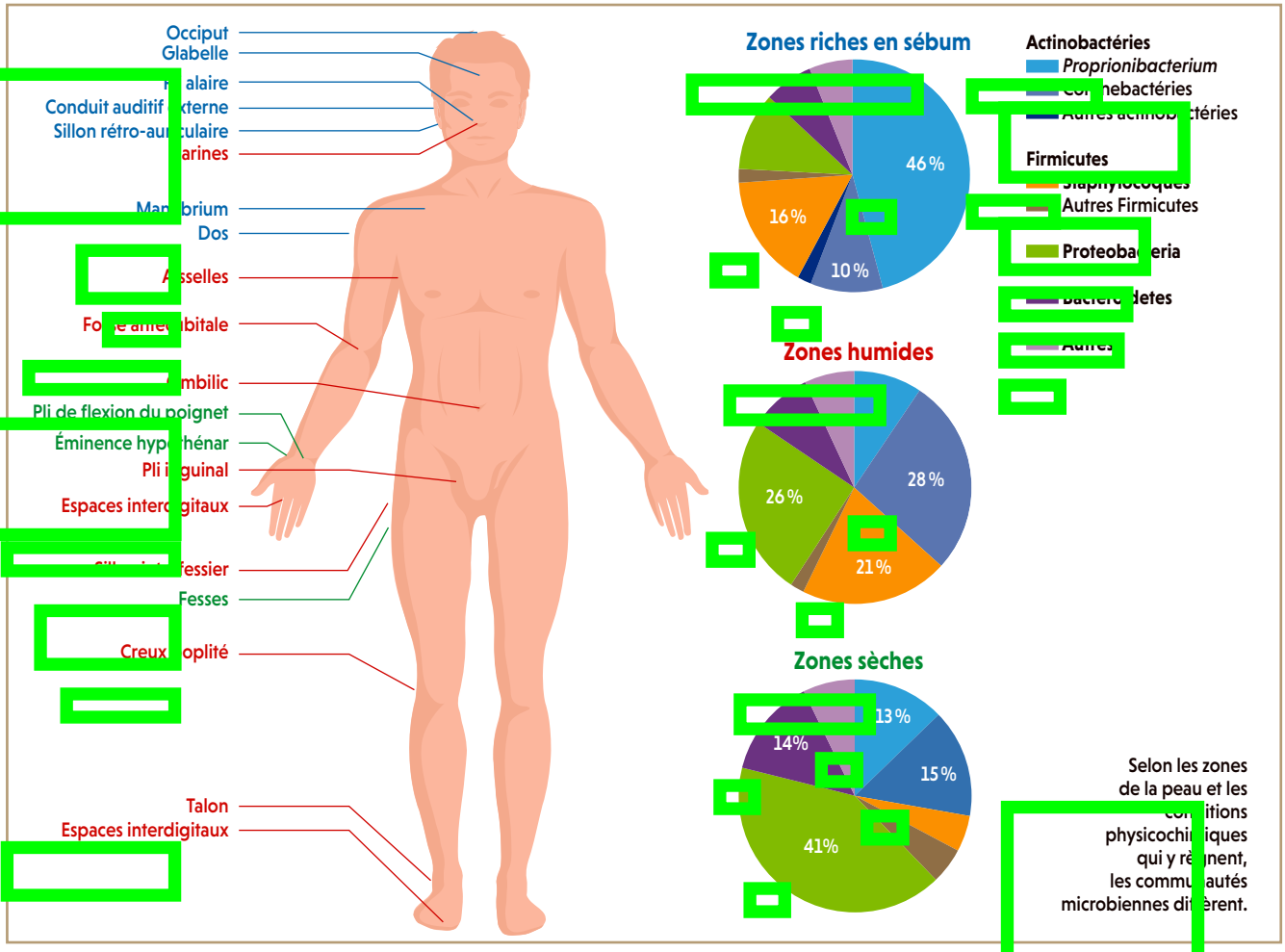
La plus grande diversité est bactérienne, issue de cinq grands groupes : les Actinobactéries, les Firmicutes, les Bactéroidetes, les Protéobactéries et les Cyanobactéries. Le dernier groupe est assez insolite, car ce sont des bactéries… photosynthétiques, pour lesquelles nous sommes surtout un support ! Les autres se nourrissent, comme les levures, de débris de peau et de sécrétions de nos glandes. Parfois là encore comme les levures, elles peuvent causer des désagréments quand elles prolifèrent. *Propionibacterium acnes* est une bactérie présente pourtant sur toutes les peaux et dont l'excès de certains sous-groupes contribue à l'acné, ce qui explique l'efficacité des traitements antibiotiques cutanés contre les formes aiguës d'acné. Le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), lui aussi présent sur toutes les peaux, est également surreprésenté dans l'acné, qui peut devenir un pathogène grave quand il entre dans l'organisme, mais c'est une situation rare, nous le verrons. La grande majorité des bactéries, en revanche, n'est pas pathogène et se révèle au contraire bienfaisante.

Les espèces de tous ces groupes vivent habituellement en harmonie, sans déclencher de maladie et chacun de nous possède sa propre diversité, qui constitue une identité microbiotique aussi unique que notre empreinte digitale. Il existe néanmoins une forte hétérogénéité entre parties du corps (*voir la figure page ci-contre*), selon l'humidité, la quantité de sébum, la densité de glandes, la présence de poils… Les parties les plus protégées, comme le pli des fesses ou du sein, les aisselles ou le nombril sont humides. Leur microbiote, qui varie peu au cours du temps, est pauvre en espèces qui chacune sont représentées par de nombreux individus. Là, corynébactéries et staphylocoques dominent un microbiote rendu très actif par l'humidité.

À ces parties humides s'opposent les zones exposées et sèches de la peau : avant-bras, fesses, peau de la main… colonisées par un microbiote moins abondant en nombre de cellules, car le milieu est sec et pauvre en débris à cause de l'abrasion par les contacts. Cependant, ces microbiotes sont plus diversifiés en espèces que les précédents car plus en contact avec le monde extérieur pour



© Shutterstock.com/MicroOne et Shutterstock.com/Kalcutta



cette même raison, ils présentent de plus grandes variations temporelles de composition, avec des espèces souvent de passage suite à un contact.

DE MAIN EN MAIN

Le microbiote de la main, avec 10 millions de cellules bactériennes par centimètre carré et plus de 150 espèces par main, est un exemple de cette variabilité. Une étude de Noah Fierer, de l'université du Colorado sur des étudiants américains montre que la main dominante (la droite chez les droitiers par exemple) a une diversité microbienne différente de l'autre, souvent plus élevée, qui reflète des contacts différents avec l'environnement. De plus, dans ces travaux, la main féminine diffère de la main masculine: globalement, la diversité des espèces est plus grande chez les femmes! Cet écart résulte peut-être d'une utilisation différente des savons et des cosmétiques, car, bien sûr, le temps écoulé depuis le dernier savonnage et la nature des produits utilisés joue sur la diversité... Mais dans ce cas, les femmes se lavaient les mains plus souvent, ce qui aurait dû réduire leur diversité microbienne: tout cela suggère que le sexe modifie la peau jusque dans son microbiote.

DANS UNE CHAMBRE D'HÔPITAL, UN NOUVEL ARRIVANT EST AUSSITÔT COLONISÉ PAR DES ESPÈCES DU MICROBIOTE DU PRÉCÉDENT PATIENT

Les surfaces de peau exposées sont colonisées par le milieu, mais elles l'ensemencent aussi: entre dépôt de bactéries et chute de morceaux de peau et de cheveux, nous relâchons chaque heure 37 millions de bactéries et plusieurs millions de levures! Dans une chambre d'hôpital, on peut observer qu'un nouvel arrivant est un peu colonisé, au départ, par des espèces du microbiote du précédent patient que celui-ci avait laissé sur les surfaces alentour. Mais en 24 heures, les bactéries du nouveau venu prennent le dessus et remplacent sur les surfaces de la chambre celles du précédent! Pareillement, quand une famille emménage dans une maison, sa signature microbienne cutanée remplace celle des occupants précédents.

Dans le cas de la main, François-Joseph Lapointe, microbiologiste de l'université de >

> Montréal, s'est livré à une performance mi-artistique, mi-scientifique : son « 1000 handshakes » visait à serrer la main d'un millier de personnes (*voir le portfolio, page 28*). Toutes les 50 poignées de main, un prélèvement du microbiote de sa paume a été réalisé, montrant que sous l'effet des contacts, des espèces disparaissent, emmenées sur d'autres mains, tandis qu'en permanence de nouvelles espèces arrivent !

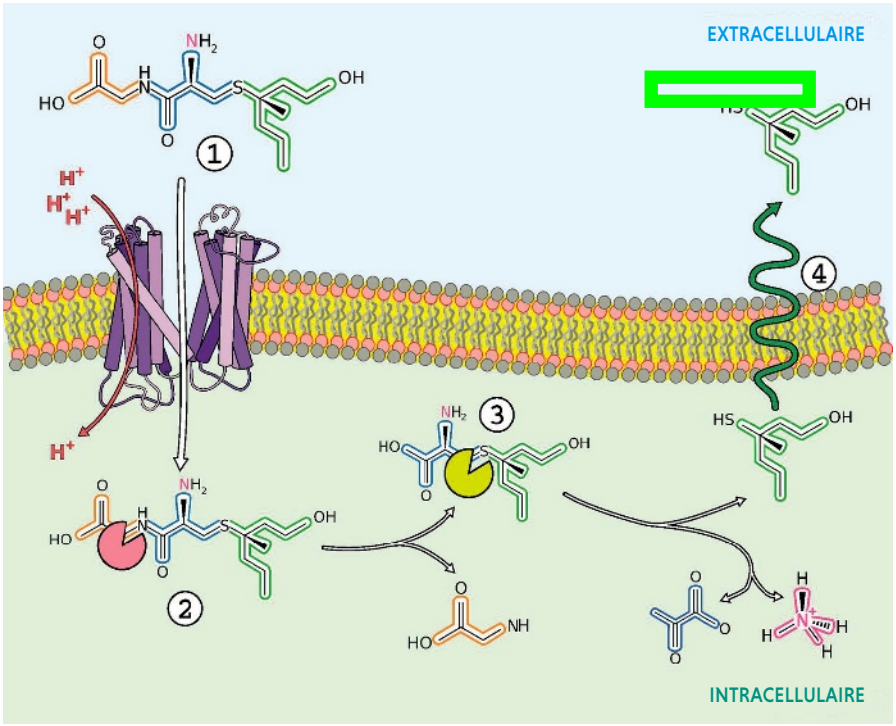
DE LA NOISETTE AU GRUYÈRE

Au-delà du sexe et de l'environnement, l'âge et ses changements des sécrétions cutanées modifient le microbiote cutané : ces évolutions sont trahies par celle des odeurs corporelles, qui deviennent plus soufrées à la puberté, puis dominés par des molécules à neuf carbones (comme le nonène) chez les personnes âgées. Car nous devons nos odeurs corporelles au microbiote, le fait qu'un corps fraîchement lavé ne sent guère en atteste. Les molécules gazeuses produites par notre microbiote cutané font l'essentiel de notre odeur, tout comme pour les flatulences produites par le microbiote digestif.

L'odeur de noisette de notre peau, qui sans lavage évolue en odeur de gruyère, est due à la production d'acide propionique par les propionibactéries. En effet, faute d'oxygène, ces microbes logés dans les plis de la peau fermentent et produisent cet acide gras à trois atomes de carbone qui explique ces odeurs, variable selon sa concentration : il est produit à partir des lipides, soit ceux de la crème de lait pour le gruyère, soit ceux du sébum sur notre peau. Ce n'est qu'un exemple des déchets volatils des bactéries, dont l'intérêt est de passer dans l'air sans s'accumuler et donc sans intoxiquer les cellules productrices.

D'autres fermentations produisent des acides lactique et butyrique. Simon Newstead, de l'université d'Oxford, et ses collègues ont découvert que *Staphylococcus hominis* ingère un peptide inodore du sébum des aisselles et le transforme en 3-méthyl-3-sulfanyl-hexane-1-ol, le composé responsable de l'odeur de la sueur, avant de le relâcher (*voir la figure ci-dessus*).

D'autres bactéries se nourrissent des protéines des débris de peau, majoritairement des kératines riches en acides aminés soufrés. Vivre de telles protéines entraîne la production de déchets azotés (c'est l'odeur ammoniaquée que dégagent les peaux très mal lavées), mais surtout soufrés, souvent odorant. Un exemple soufré, rendu extrême dans nos civilisations par le port de chaussettes et de chaussures qui favorisent l'humidité cutanée, est l'odeur des pieds mal lavés. Elle évoque celle, fétide, des fromages à croûte orange comme le munster ou le vieux-Lille. D'ailleurs la peau de nos pieds a souvent un reflet plus orange que celle du reste du corps. Dans les deux cas, des bactéries productrices de carotènes, et donc de la couleur orange, les brévibactéries, attaquent les protéines du lait ou de la peau et éliminent l'excès de soufre sous forme de méthane-thiol (CH_3SH), une molécule volatile qui sent… les pieds.



L'odeur de la sueur est le fait de la bactérie *Staphylococcus hominis*. Elle incorpore un peptide inodore du sébum des aisselles *(1)*, le Cys-Gly-(S)-3-méthyl-3-sulfanyl-hexane-1-ol, et en décroche enzymatiquement *(2 et 3)* les parties nourrissantes avant de relâcher *(4)* un déchet, le 3-méthyl-3-sulfanyl-hexane-1-ol, responsable de l'odeur de sueur.

UN ANTIMOUSTIQUE AU MUNSTER

Ces odeurs cutanées sont d'ailleurs mises à profit par nos parasites, les moustiques nous localisent grâce au CO_2 émis par notre respiration, mais aussi par les produits de nos microbes cutanés, comme les acides butyrique et lactique, ou le méthyl-phénol et… le méthane-thiol. En 1996, Bart Knols et Ruurd de Jong, de l'université de Wageningue, aux Pays-Bas, avaient démontré qu'un fromage à croûte orange, le vieux Limburg, attirait efficacement les moustiques : les ressemblances des microbiotes et de leurs produits volatils expliquent l'efficacité de cet antimoustique inattendu.

La peau humaine émet, par comparaison à celle des autres mammifères, 10 à 100 fois plus d'acide lactique, qui attire aussi les moustiques. Ceux-ci sont plus attirés par les individus dont le microbiote cutané est à la fois dense en quantité et peu varié en espèces. Les peaux hébergeant plus de bactéries des genres *Variovorax* et *Pseudomonas* sont moins attractives pour les anophèles. Les « peaux à moustiques » sont donc en partie… des microbiotes à moustiques, tandis que d'autres microbiotes sont protecteurs.

© G. Minhas *et al*

De même sous les aisselles par exemple, les microbiotes dominés par *Staphylococcus epidermidis* et *Propionibacterium acnes* sentent moins. Cela offre des perspectives pour ceux dont les odeurs corporelles sont gênantes, en introduisant dans le microbiote de leurs aisselles des souches plus inodores, éliminant par compétition les espèces malodorantes.

UN MICROBIOTE ANTIBIOTIQUE

Le microbiote paraît donc nettoyer la peau, voire engendrer des odeurs. C'est anecdotique face à son rôle protecteur. Vraie fourrure microscopique de la peau, aux premières loges face aux nouveaux arrivants, le microbiote en interdit l'entrée ou limite leur prolifération… Les pathogènes sont victimes de l'impitoyable guerre chimique que se livrent entre eux les microbes de la peau, en concurrence pour les ressources !

Le premier effet antibiotique est l'acidité due aux produits fermentaires: le pH un peu acide (voisin de 5) de la peau est défavorable à certaines bactéries. Chez les humains, ces fermentations sont encouragées par la richesse de la sueur en triglycérides, fermentés en particulier par les propionibactéries. L'acidité résultante est défavorable à beaucoup de bactéries dont des pathogènes comme le staphylocoque doré ou le *Streptococcus pyogenes*. Un même système de défense est aussi à l'œuvre dans le vagin, où le microbiote maintient un pH encore plus acide, de l'ordre de 4.

D'autres substances antibiotiques sont produites par les microbes cutanés. Par exemple, *Staphylococcus lugdunensis* fabrique un antibiotique, la lugdunine, qui ralentit le développement du staphylocoque doré et peut soigner des infections cutanées chez les souris. Les *Malassezia* (ces levures entraînant parfois, on l'a vu, des pellicules) se nourrissent avec des protéases qui digèrent les peaux, mais aussi les protéines qui relient entre elles les cellules des staphylocoques dorés. Ces derniers sont alors plus vulnérables, car ils ne forment plus de biofilms, ces regroupements cellulaires qui résistent à la pénétration des toxines et à l'abrasion mécanique. On le voit, être en bonne santé ne signifie pas se tenir écarté des pathogènes, mais plutôt les encadrer d'un microbiote-écran !

Comme pour les autres microbiotes de notre organisme, notre peau oscille entre carotte et bâton. D'un côté, elle encourage l'installation des microbes, qu'une grande partie du sébum et de l'humidité de la peau nourrit. De l'autre, elle comporte des antibiotiques qui filtrent les microbes présents. Par exemple, la dermcidine est un petit peptide du sébum activé en présence de zinc et d'acidité: il forme alors de minuscules canaux dans la membrane cellulaire des bactéries, qui meurent en perdant leur contenu. Mais la régulation du microbiote passe aussi par l'action des microbes installés: elle est une propriété construite entre la peau et le microbiote.

Au-delà des effets directs sur les pathogènes, le microbiote de la peau, comme celui du tube digestif, dialogue avec le système immunitaire. La preuve en vient de l'étude comparative de souris normales avec des souris axéniques, c'est-à-dire dépourvues de microbes. Ces derniers rongeurs ont une peau bien moins épaisse que celle des souris normales, ce qui suggère que le microbiote en régule le développement.

L'équipe de Yasmine Belkaid, de l'Institut américain des maladies allergiques et infectieuses (le Niaid) dans le Maryland, a montré que le microbiote cutané affecte le fonctionnement du système immunitaire face à un parasite, *Leishmania major*, qui provoque des lésions cutanées handicapantes. L'infection de souris normales conduit à un rejet, lié à une prolifération de lymphocytes de type T repoussant le parasite. Les souris axéniques sont plus vulnérables au parasite, car ces lymphocytes prolifèrent moins. Toutefois, si quelques jours avant l'expérience on apporte aux souris axéniques une bactérie cutanée habituelle (*Staphylococcus epidermidis*), la prolifération des lymphocytes recouvre son efficacité normale. Le microbiote cutané influe sur la production des interleukines, ces petits peptides qui servent de signaux entre les cellules du système immunitaire, et sur la réceptivité des lymphocytes, contribuant à optimiser la réponse.

LES « PEAUX À MOUSTIQUES » SONT DONC EN PARTIE… DES MICROBIOTES À MOUSTIQUES, TANDIS QUE CERTAINS MICROBIOTES SONT PROTECTEURS

Ces données corroborent une pratique croissante dans le soin des plaies, à commencer par celle laissée par le cordon ombilical sur un nouveau-né, qui consiste à ne plus désinfecter préventivement à chaque changement de pansement, sauf si une infection se développe. Le microbiote contribue donc à une bonne cicatrisation.

Mieux encore, le même groupe a montré que les interactions de *S. epidermidis* et du système immunitaire de la peau aboutissaient, en comparaison avec des souris axéniques, à une accélération de la cicatrisation suite à des blessures expérimentales sur l'oreille ou le dos. Cette accélération est liée à une réaction différente du système immunitaire autour de la blessure. Ainsi des parties du microbiote sont-elles devenues des auxiliaires de la protection >

> de la peau. Rassurons-nous, leur présence est assurée: une bactérie comme *S. epidermidis* est présente par centaines de millions sur la peau d'un adulte.

En 1969, le microbiologiste américain Théodore Rosebury avait publié un livre pionnier, dont le titre taclait la recherche de la vie sur d'autres planètes: *Life on Man* («la vie sur l'homme»). Sa couverture avait l'aspect d'un savon et le message en était clair: notre peau est vivante et nous ne la gérons pas, voire nous l'agressons. Publié avant que les lecteurs ne soient réceptifs, le livre était prémonitoire des dégâts de l'excès d'hygiène. Réjouissons-nous à rebours, le microbiote cutané, le plus accessible de nos microbiotes, est celui que nous pouvons le plus directement gérer.

HALTE AUX DOUCHES?

Aujourd'hui encore, le nettoyage de la peau prend des proportions excessives et moult publicités montrent l'environnement comme source de germes nocifs. La crise du Covid-19 rend délicate la question de la désinfection cutanée: en ce moment, comme en temps d'épidémie annuelle de grippe ou de gastro-entérite, il faut se désinfecter les mains soit après un geste contaminant soit avant un contact avec les muqueuses. La préférence doit aller à un savonnage, car les gels hydroalcooliques ne retirent pas les molécules indésirables.

Mais, en temps normal, savonnage et gels hydroalcooliques doivent être maniés avec à-propos pour limiter les atteintes au microbiote. La fréquence des douches et la possibilité de simplement frotter la peau sous l'eau, sans savon ou avec des nettoyants doux, doivent être examinées par chacun... D'autant qu'une fréquence accrue de douche augmente la sécrétion de sébum, qui compense ce qui a été enlevé et accélère donc la fermentation et le retour de l'odeur corporelle: un vrai cercle vicieux! Notre peau et notre physiologie ont évolué sans lavage ni savonnage pendant des millions d'années: si nul ne nie l'intérêt d'un minimum de lavage pour la santé, il doit être fait avec des nettoyants doux pour ne pas nuire à notre microbiote.

Deux pratiques sont potentiellement nocives. D'abord, les peelings agressifs qui décapent l'épiderme du visage par abrasion pour atténuer les rides: si la peau est adoucie, son microbiote est transitoirement détruit! Ensuite, sauf indication médicale, l'utilisation de savons bactéricides est un non-sens microbiotique. Les États-Unis ont retiré du commerce dès 2016 une vingtaine de bactéricides, en particulier le triclosan et le triclocarban, alors utilisés dans plus de 2000 marques de savons anti-bactériens. En milieu hospitalier, le nettoyage intensif des mains provoque paradoxalement des mycoses aux soignants, car l'écran protecteur du microbiote est endommagé. Un cosmétique nourrissant appliqué quotidiennement renforcera la fonction barrière de la peau et la protègera

UNE FRÉQUENCE ACCRUE DE DOUCHES AUGMENTE LA SÉCRÉTION DE SÉBUM ET ACCÉLÈRE DONC LE RETOUR DE L'ODEUR CORPORELLE: UN VRAI CERCLE VICIEUX!

SOIGNER PAR LE MICROBIOTE

Dans notre vie courante, des maladies de la peau semblent liées à des déséquilibres du microbiote. L'eczéma atopique, qui atteint en Occident 15 à 30% des enfants et 2 à 10% des adultes, a triplé en fréquence depuis les trente dernières années. La peau est alors sèche, présente des plaques rouges qui démangent, et devient douloureuse jusqu'à perturber le sommeil et la vie de la majorité des patients. Le microbiote des zones malades montre une composition différente et souvent appauvrie, avec une recrudescence de staphylocoques dorés: de 5% du microbiote cutané d'individus sain, ils passent à 40-50% dans une peau sujette aux dermatites. L'augmentation du staphylocoque doré précède même l'apparition de la crise d'eczéma!

Une autre preuve du contrôle de l'eczéma par le microbiote provient de traitements expérimentaux. Des applications de bactéries comme *Roseomonas mucosa* ou *Lactobacillus johnsonii* ont des effets préventifs; des crèmes à *S. epidermidis* en cours de développement contre l'eczéma réduisent de 30% les symptômes et de plus de 90% la charge en staphylocoques dorés. Les modifications du microbiote, sans doute liées à la vie moderne, sont donc une des causes importantes de ces maladies cutanées. Signe du dialogue entre microbiotes et entre parties de notre organisme, des prises orales de bactéries des Lactobacilles en particulier, semblent prometteuses pour lutter contre ces maladies cutanées.

Demain, nous pourrons peut-être choisir les microbes que nous mettrons sur notre peau pour la soigner. Il est d'ores et déjà certain qu'une peau sans microbes n'est pas une option, si ce n'est celle d'ouvrir la porte aux indésirables, et que certains gestes quotidiens peuvent entretenir une peau saine. Le microbiote de notre peau, comme celui de l'intestin, est un endroit où l'extinction actuelle de biodiversité nous touche le plus: c'est aussi l'une des façons de bien comprendre que, sur notre peau, dans notre ventre ou dans le monde entier, elle est indispensable. ■

BIBLIOGRAPHIE

M. BYARD, L'hécatombe [illegible] de la peau, Tchou, 2020.

G. MINHAS *ET AL.*, Structural basis of malodour precursor transport in the human axilla, *eLife*, vol. 7, e34995, 2018.

J. LINEHAN *ET AL.*, Non-classical immunity controls microbiota impact on skin immunity and tissue repair, *Cell*, vol. 172(4), pp. 784-796, 2018.

E. GRICE ET J. SEGRE, The skin microbiome, *Nature Review Microbiology*, vol. 9, pp. 244-253, 2011.

N. FIERER *ET AL.*, The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria, *PNAS*, vol. 105, pp. 17994-17999, 2008.

M.-A. SELOSSE, *Jamais seul : ces microbes qui construisent les plantes, les animaux et les civilisations*, Actes Sud, 2017.

R. DE JONG ET B. KNOLS, Limburger cheese as an attractant for the malaria mosquito *Anopheles gambiae s.s.*, *Parasitology Today*, vol. 12, pp. 158-161, 1996.

ABONNEZ-VOUS À

POUR LA

SCIENCE

OFFRE D'ABONNEMENT

DURÉE LIBRE

2 FORMULES AU CHOIX

	FORMULE PAPIER + HORS-SÉRIE	FORMULE INTÉGRALE
Le magazine papier 12 numéros par an	✓	✓
Le magazine en version numérique 12 numéros par an		✓
Le hors-série papier 4 numéros par an	✓	✓
Le hors-série en version numérique 4 numéros par an		✓
Accès à pourlascience.fr actus, dossiers, archives depuis 1996		✓
VOTRE TARIF D'ABONNEMENT	**6,50 €** PAR MOIS	**8,20 €** PAR MOIS
	31 % de réduction *	43 % de réduction *

BULLETIN D'ABONNEMENT

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Next2C – Service abonnements Pour La Science – 26 BD Président Wilson CS 40032 – 67085 Strasbourg CEDEX – email : pourlascience@abopress.fr

PAG20STDDOS

☑ **OUI, je m'abonne à Pour la Science en prélèvement automatique**

1 / Je choisis ma formule (merci de cocher) et je complète l'autorisation de prélèvement ci-dessous.

☐ **FORMULE PAPIER + HORS-SÉRIE** — 6,50€ -31 %
- 12 n° du magazine papier
- 4 Hors-série papier

PPV6E50

☐ **FORMULE INTÉGRALE** — 8,20€ PAR MOIS -43 %
- 12 n° du magazine (papier et numérique)
- 4 Hors-série (papier et numérique)
- Accès illimité aux contenus en ligne

IPV8E20

2 / Mes coordonnées

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Code postal ⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌋ Ville : .....

Tél. : ⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌋

E-mail : ..... @ .....

(indispensable pour la formule intégrale)

J'accepte de recevoir les offres de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON

3 / Mandat de prélèvement SEPA

En signant ce mandat SEPA, j'autorise Pour la Science à transmettre des instructions à ma banque pour [illegible] conception 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 : RÉCURRENT

Titulaire du compte

Nom : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Code postal ⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌋ Ville : .....

Désignation du compte à débiter

BIC (Identification internationale de la banque) ⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊

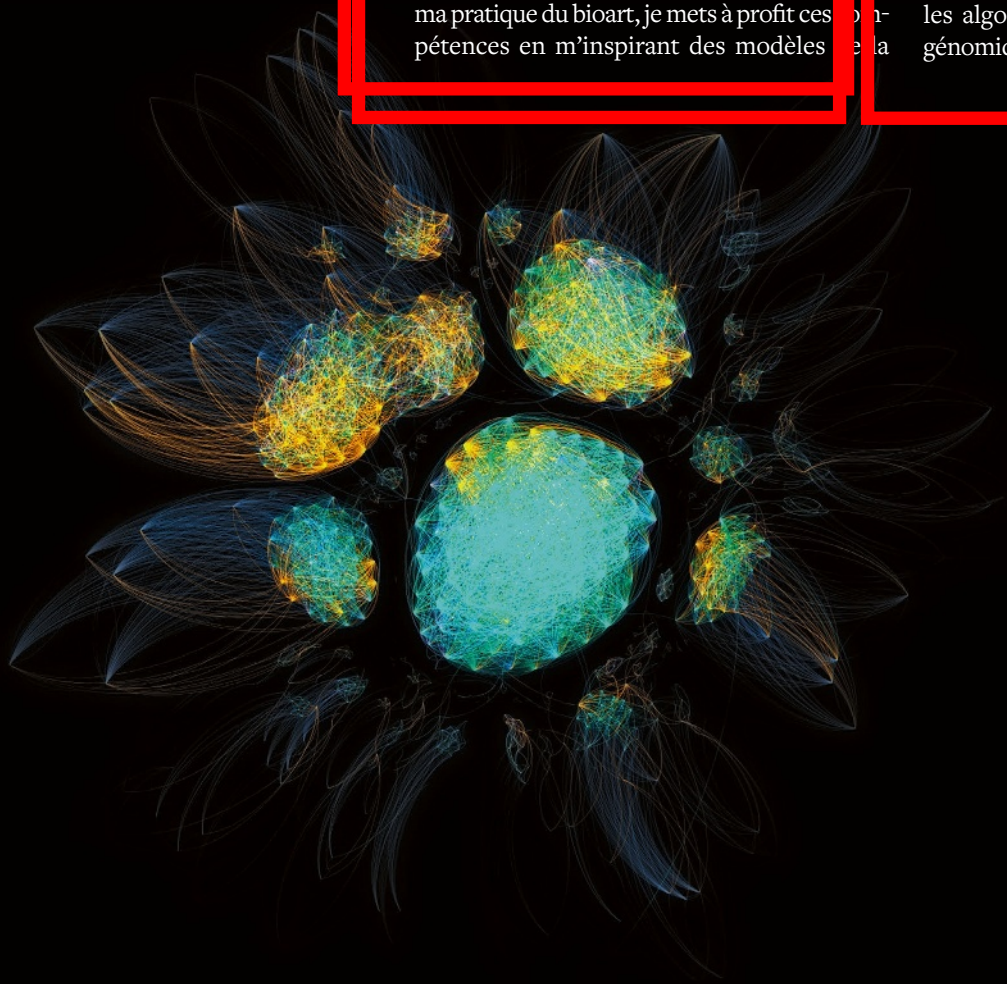
IBAN ⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_

Autoportraits au microbiome

L'AUTEUR

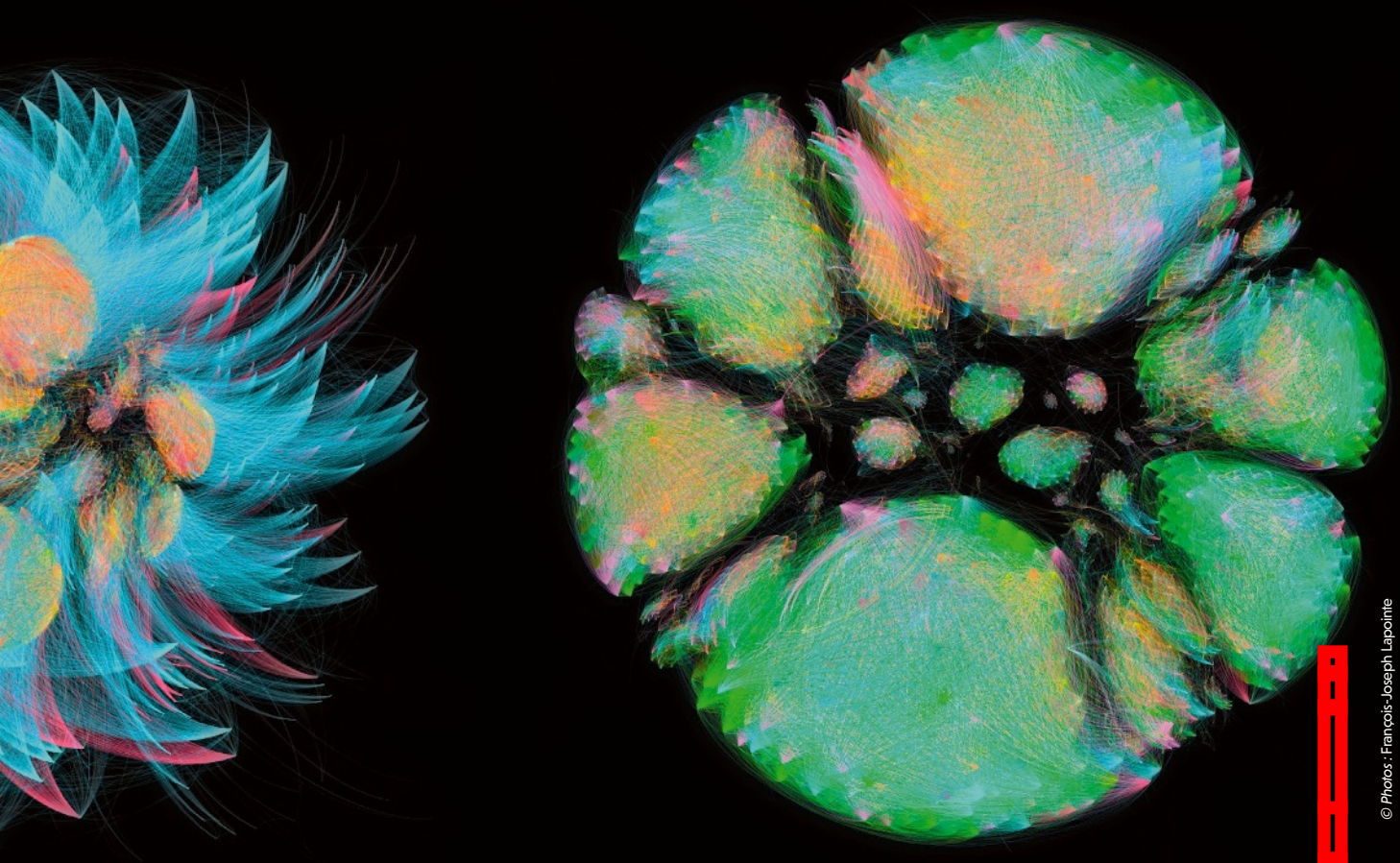
FRANÇOIS-JOSEPH LAPOINTE est professeur au département de sciences biologiques de l'université de Montréal, au Canada.

Mes travaux scientifiques portent sur la phylogénie, la systématique moléculaire ainsi que sur la génétique des populations. Dans ma pratique du bioart, je mets à profit ces compétences en m'inspirant des modèles de la biologie moléculaire et de la génétique à des fins de création. Ainsi, afin de détecter la transformation de mon microbiome soumis à diverses conditions expérimentales, j'utilise la métagénomique pour produire des « *microbiome selfies* », c'est-à-dire des autoportraits des gènes des communautés microbiennes (microbiote) internes ou externes récoltées sur mon corps. Ces selfies se présentent sous la forme de réseaux illustrant les relations génétiques entre les communautés bactériennes échantillonnées à différents intervalles de temps sur différentes parties de mon corps dans le cadre de performances scientifiques. Les images sont des versions esthétisées de ce que produisent les algorithmes de visualisation de réseaux génomiques.



1 000 poignées de main

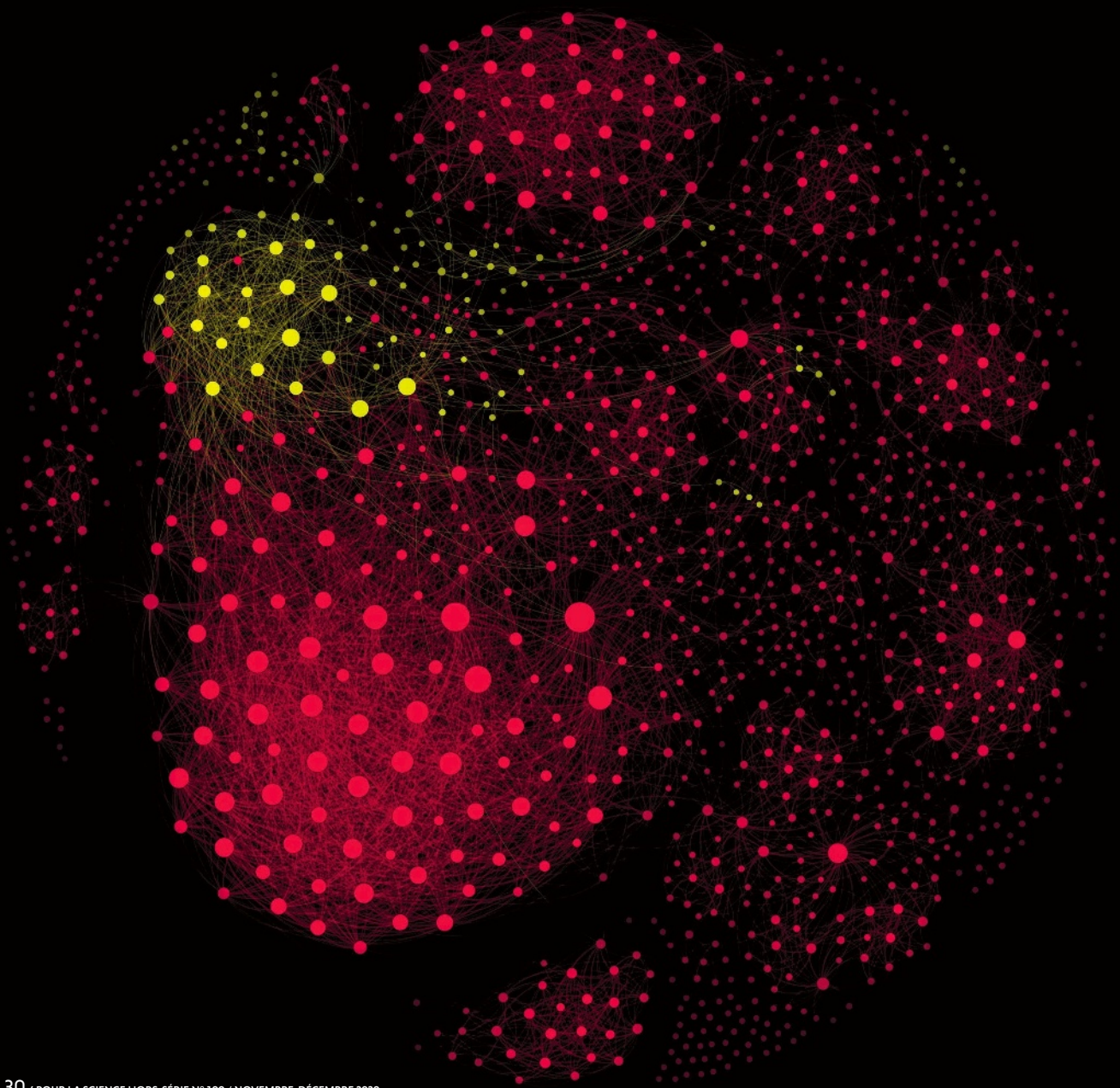
Depuis plusieurs années, je voyage de ville en ville en invitant des inconnus à me serrer la main. Au contact de l'autre, je transforme graduellement la personne que je suis. Je récolte des bactéries et en échange j'en donne aussi. Cette performance étudie la dynamique de contagion microbienne en analysant mon microbiome à intervalle régulier. Ces *microbiome selfies* présentent la diversité bactérienne des échantillons de ma main droite récoltés après 300, 700 et 1 000 poignées de mains. La taille des réseaux et le nombre des couleurs augmentent, montrant que les populations bactériennes s'enrichissent et se complexifient.



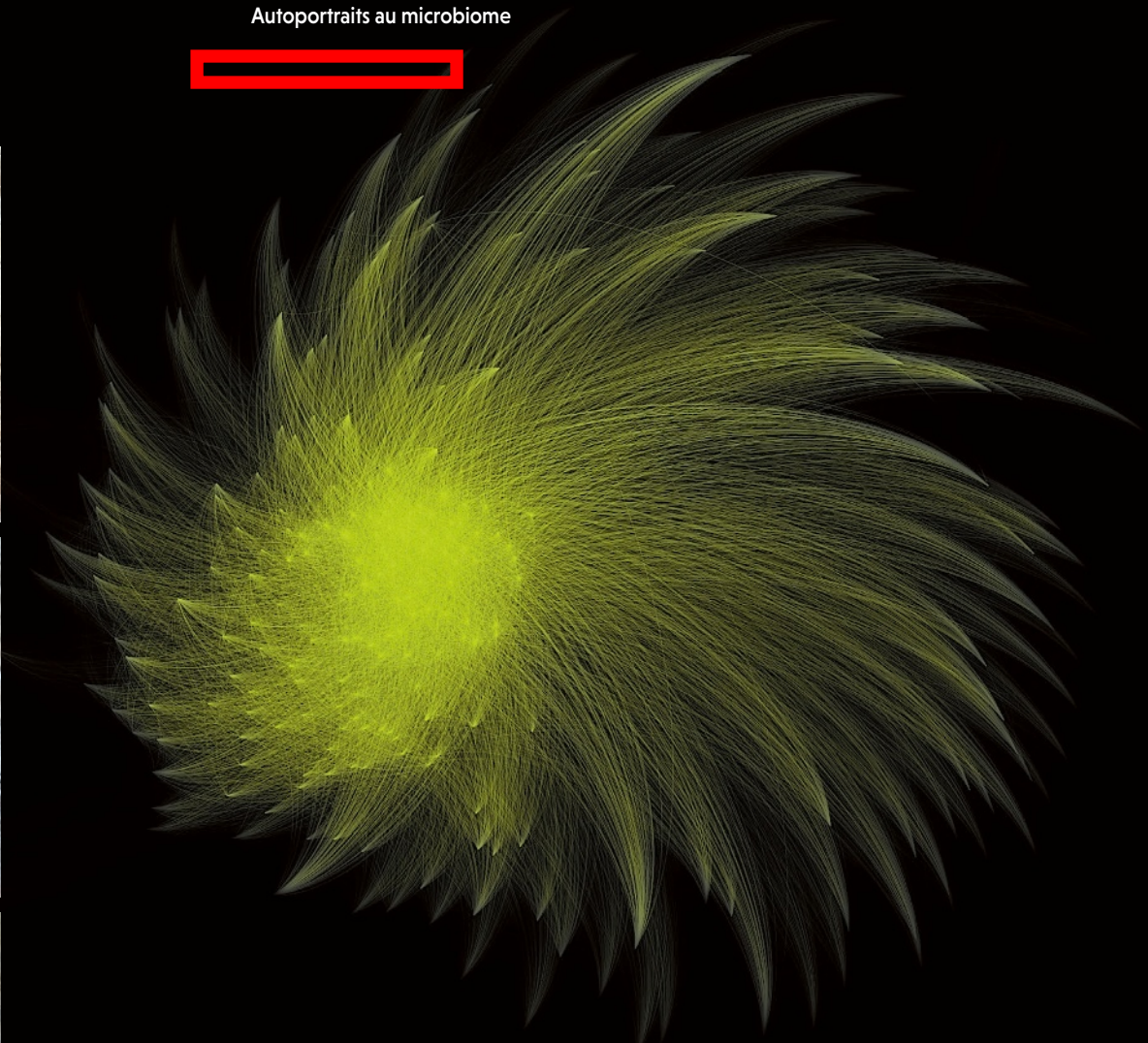
© *Photos* : François-Joseph Lapointe

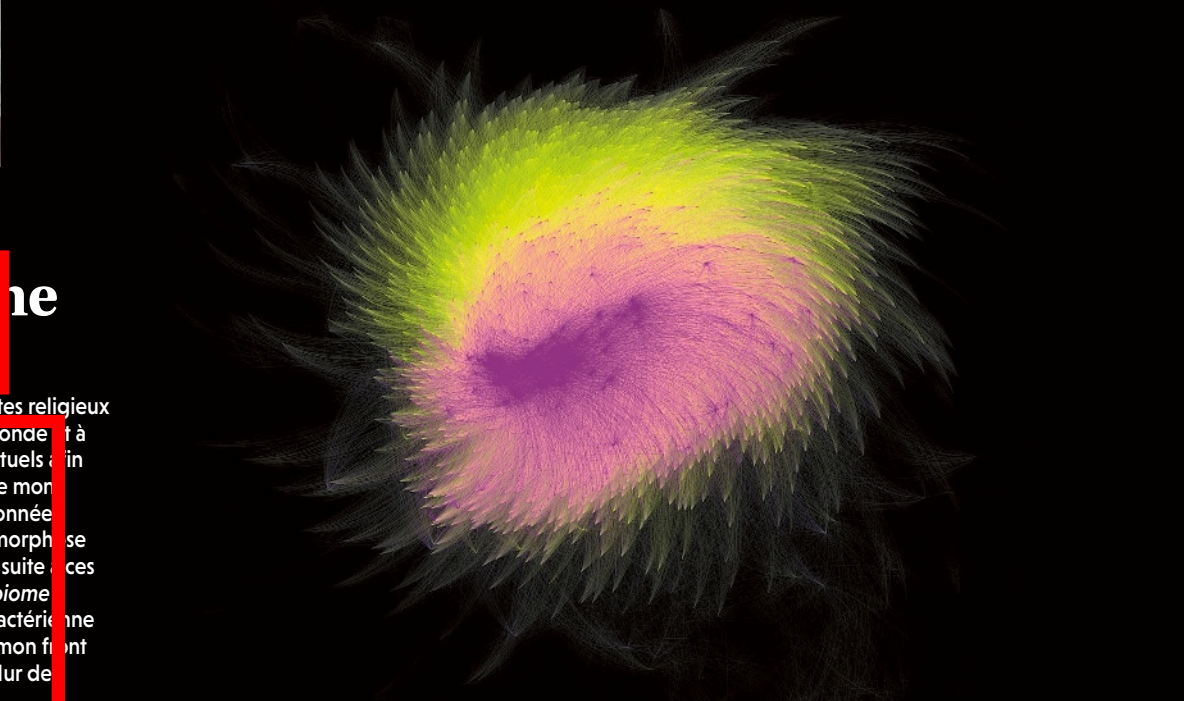
Je mange donc je suis

Le microbiome humain est l[ié] à notre alimentation, mais sommes-nous vraiment le produit de ce que nous mangeons ? Cette performance cherche à répondre à la question en récoltant mon microbiome oral et intestinal suite à l'ingestion de différents types d'aliments, ici après avoir mangé une chauve-souris. On distingue les bactéries d'origine humaine (*en rouge*) et celles de l'animal (*en jaune*). Le processus de transformation en Batman est initié !



© *Photos* : François-Joseph Lapointe





Sacré microbiome

Ce projet performatif vise à échantillonner certains des sites religieux les plus importants dans le monde et à suivre les fidèles dans leurs rituels afin d'étudier la transformation de mon microbiome. L'analyse des données permet de visualiser la métamorphose de mon identité bactérienne suite à ces pèlerinages. Les deux *microbiome selfies* illustrent la diversité bactérienne des échantillons récoltés sur mon front avant et après une visite au Mur des Lamentations, à Jérusalem.
Au microbiome original (*en jaune*) se sont ajoutées de nouvelles souches bactériennes (*en magenta*).

Des bactéries à pleins poumons

Ignoré pendant longtemps, le microbiote pulmonaire est devenu un objet de recherche il y a seulement une dizaine d'années. Depuis, on découvre ses multiples effets sur la santé et même ses liens avec son homologue intestinal.

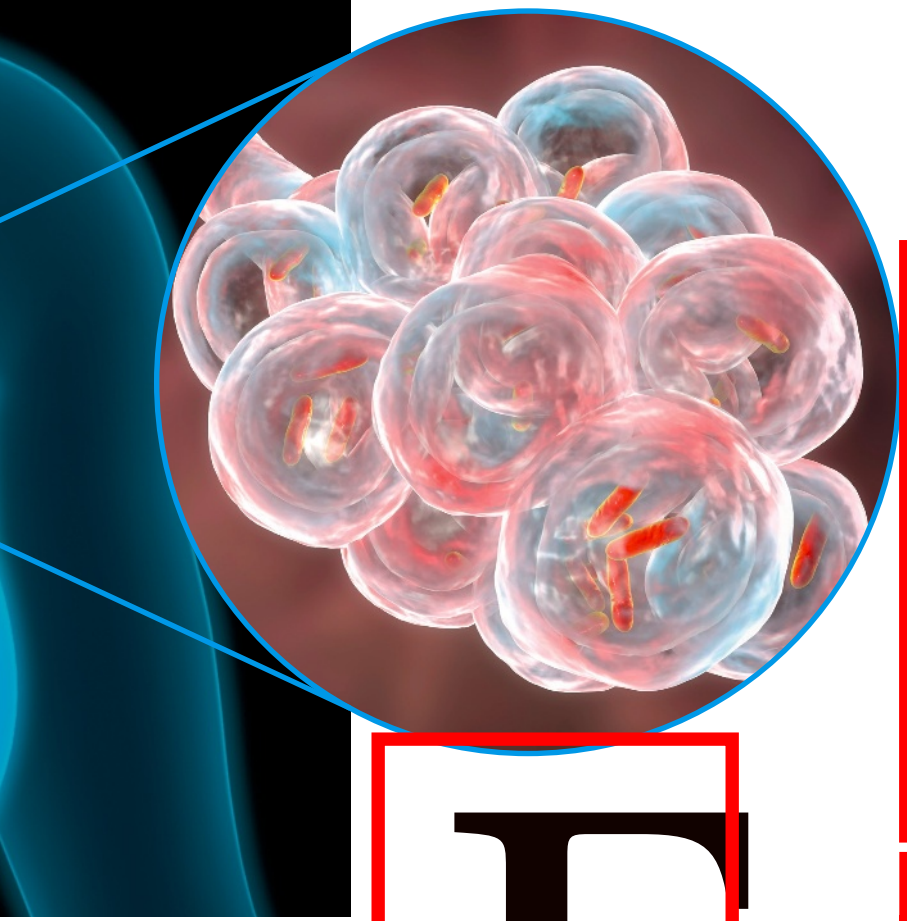
Les poumons, même sains, hébergent des bactéries. Une découverte récente !

L'ESSENTIEL

- L'idée de microbiote pulmonaire ne s'est imposée qu'il y a une dizaine d'années.
- Il est étonnamment semblable pour moitié de bactéries anaérobies.
- Ces communautés bactériennes entretiennent des liens étroits avec le système immunitaire dont elles aident à la maturation.
- Le microbiote pulmonaire est également en lien avec son homologue intestinal et échange avec lui, par exemple *via* des acides gras à chaîne courte.

L'AUTRICE

GENEVIÈVE HÉRY-ARNAUD
dirige le laboratoire de bactériologie de l'hôpital universitaire de Brest, et le groupe «Microbiota» de l'Inserm.



© Shutterstock.com/Magic mine et Kateryna Kon

En juillet 2020, Catharina Vendl, de l'université de Nouvelle-Galles du Sud, à Sidney, en Australie, et ses collègues ont publié une étude étonnante. Ils se sont intéressés au microbiote pulmonaire… des baleines à bosse *Megaptera novaeangliae*! Leurs conclusions révèlent que le microbiote des cétacés perd en diversité et en richesse au cours de leur migration. On imagine la difficulté pour collecter les échantillons! Mais, outre le sujet choisi, un mammifère marin de plusieurs tonnes, ces travaux peuvent surprendre pour une autre raison.

En effet, le «microbiote pulmonaire» associe deux termes que l'on supposait inconciliables il y a encore dix ans. Depuis Pasteur, on a répété à l'envi «qu'un poumon sain est un poumon stérile». Pourtant, les poumons, fenêtre ouverte sur l'extérieur, ont eux aussi, à l'instar des intestins, leur microbiote. Que savons-nous vraiment de ces communautés microbiennes? De quoi est composé ce microbiote? Les bactéries jouent-elles un rôle dans la santé pulmonaire, voire au-delà? Ce microbiote offre-t-il de nouvelles opportunités en médecine? Les premiers éléments de réponse commencent à être livrés, d'autant plus que l'être humain est un peu plus facile à approcher qu'une baleine. Retour sur un siècle d'ignorance.

UN MICROBIOTE BASSE INABERÇU

Il aura été plus facile de prouver la présence de bactéries dans les abysses océaniques que dans les poumons de sujets sains. Pourtant, dès la fin du XIXe siècle, les données indiquant une «flore» pulmonaire étaient disponibles chez l'humain, grâce à l'étude des poumons de vingt-trois cadavres indemnes d'affection pulmonaire. Dans deux tiers des cas, l'expérimentateur soulignait comme un «fait important et incontestable la présence dans la plupart des poumons sains de microbes pathogènes habituels des voies respiratoires excluant leur pénétration au moment de l'agonie». Seule erreur dans cette conclusion prémonitoire: le mot «pathogène».

Ces travaux sont passés inaperçus, et encore récemment, l'idée même d'un microbiote pulmonaire sain n'était pas acceptée. Preuve en est l'absence du poumon dans le grand projet de description des microbiotes humains sains, le «Human Microbiome Project», lancé en 2008 >

aux États-Unis par les Instituts américains de la santé (NIH). Il aura fallu attendre l'application aux pathologies respiratoires chroniques d'une nouvelle technique d'analyse des flores microbiennes, la métagénomique, pour qu'en 2010 on admette enfin que le signal microbien détecté dans les voies aériennes inférieures de sujets témoins n'était pas une contamination ou une infection, mais bel et bien un microbiote pulmonaire. Depuis, même peu nombreuses (du fait de la difficulté d'accès à l'organe), les études menées en situation physiologique s'accordent toutes sur l'existence d'un microbiote pulmonaire commensal. Ainsi, la vision binaire opposant stérilité et pathogénicité a peu à peu cédé devant celle d'un microbiote pulmonaire qui jouerait un rôle dans la santé.

UN SAVANT ASSEMBLAGE

La mise en place du microbiote pulmonaire est très rapide comparée à celle de son homologue intestinal. On a coutume de dire que tout se joue avant l'âge de 2 à 3 ans pour ce dernier; pour le pulmonaire, c'est en semaines qu'il faut compter. En à peine 2 mois de vie, il a achevé sa maturation. Pendant cette période, l'environnement dans lequel grandit l'enfant serait déterminant pour son développement.

Des communautés microbiennes sont détectées dans la cavité orale et le nasopharynx dans les 5 minutes qui suivent la naissance et dans les poumons dès 24 heures. Le microbiote pulmonaire néonatal provient principalement de la mère. Ce «kit de démarrage» maternel est généralement constitué de bactéries d'origines vaginale, anorectale et cutanée, et diffère selon le mode d'accouchement.

Dès les trois premiers jours de vie, trois profils de microbiote, ou «pulmotypes», se distinguent. Le premier, diversifié et stable, est composé de *Neisseria*, *Streptococcus* et de bactéries anaérobies (*Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium* et *Porphyromonas*) et associé à une naissance à terme par voie basse. Les deux autres concernent les prématurés, l'un caractérisé par *Ureaplasma* chez les enfants nés par voie basse et l'autre dominé par *Staphylococcus* en cas de césarienne. Ces deux derniers pulmotypes sont temporaires.

Chez les grands prématurés atteints de bronchodysplasie (une anomalie du développement de l'appareil pulmonaire), on retrouve à l'âge adulte une dysbiose pulmonaire avec une nette diminution de l'abondance relative de *Prevotella*. Le lien entre le développement précoce du microbiote respiratoire et la santé respiratoire ultérieure a été démontré par plusieurs études, et confirme que les périodes péri- et néonatale sont cruciales pour la maturation microbienne pulmonaire.

Une fois en place, le microbiote pulmonaire présente des caractéristiques uniques. D'abord, la niche microbienne est complexe ne serait-ce que par l'anatomie du poumon et la surface du tractus respiratoire (de 60 à 80 mètres carrés). Qui plus est, les sources microbiennes qui alimentent cette niche sont multiples: le réservoir buccodentaire en premier lieu, le tube digestif et l'air inhalé qui peut contenir à lui seul jusqu'à 100000 bactéries par litre.

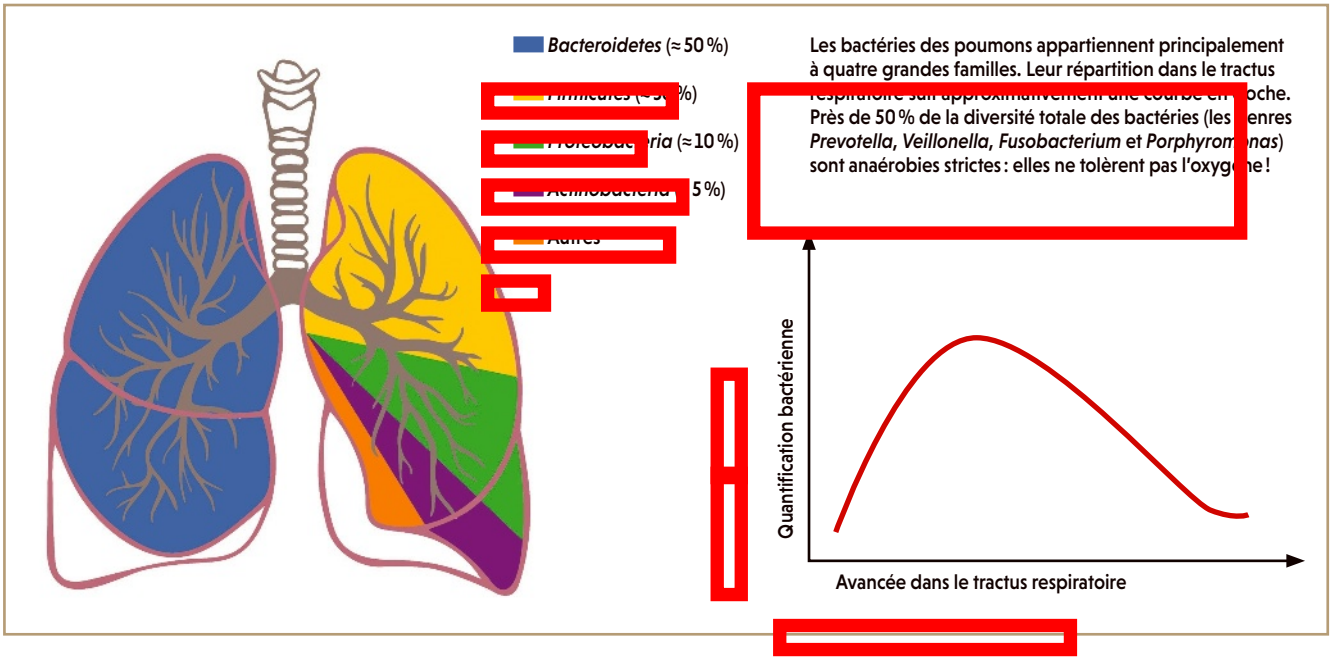
Ensuite, la composition du microbiote pulmonaire est notablement dynamique tout au long de la vie. Il est la résultante d'une balance entre apport (inhalation, microaspiration, dispersion à partir de la muqueuse oropharyngée...) et élimination (ascenseur mucociliaire et toux, sélection d'origine immunitaire ou du fait des facteurs abiotiques locaux, compétition entre microorganismes...).

Autre particularité, la densité microbienne est faible. Elle serait de l'ordre de 10^5 bactéries par millilitre de liquide bronchoalvéolaire chez l'adulte. Par comparaison, on compte 10^{11} à 10^{12} bactéries par millilitre dans le colon, soit une densité bactérienne de 1 à 10 millions de fois supérieure à celle du poumon. Aussi, l'analyse du microbiote pulmonaire par les techniques moléculaires hautement sensibles nécessite-t-elle une attention particulière aux risques de contamination et justifie l'ajout systématique de témoins négatifs afin de traquer le bruit de fond. Toutefois, si la richesse du microbiote pulmonaire est en quantité inférieure à celle du microbiote intestinal, sa diversité est bien supérieure, notamment en raison des multiples sources qui l'alimentent. Ceci pourrait expliquer sa capacité de résilience importante.

OXYGÈNE INTERDIT DANS LE POUMON

La caractéristique qui frappe peut-être le plus pour le microbiote d'un organe dédié à l'oxygénation, est la forte proportion de bactéries «qui détestent l'oxygène», c'est-à-dire anaérobies strictes. Elles constituent près de 50% de la diversité bactérienne totale avec les genres *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium* ou *Porphyromonas*, qui constituent une sorte de «cœur anaérobie» au sein du microbiote pulmonaire. Ces bactéries anaérobies vont produire différents métabolites (sphingolipides, acides gras à chaîne courte et molécules du quorum-sensing, qui est le mode de communication des bactéries) qui jouent un rôle important dans la physiopathologie pulmonaire. Leur présence paradoxale s'explique notamment par l'anatomie du poumon qui regorge de galeries (bronches et bronchioles) et de culs-de-sac (sacs alvéolaires) propices à la formation de poches d'anaérobiose. La notion de biogéographie microbienne est ici fondamentale.

À côté de ces bactéries anaérobies, toutes les branches du monde microbien sont représentées dans l'écosystème pulmonaire. Il a ainsi été



rapporté une colonisation par des microchampignons nommés «micromycètes» (*Aspergillus*, *Cladosporium*, *Saccharomyces*...) et des levures. Des virus de toutes sortes ont également été repérés en grande quantité. Enfin, la présence d'Archées, la 3e branche du vivant avec les eucaryotes et les procaryotes est aussi suspectée.

Bien que ces microorganismes prennent pleinement part au microbiote pulmonaire, peu de données sont disponibles. Avec le développement des méthodes métagénomiques dites «shotgun», qui consistent à analyser tous les fragments ADN présents dans un échantillon et non ceux d'un seul type, les connaissances sur la présence, les interactions et le rôle de ces autres microorganismes devraient s'étendre à court terme, en particulier dans le contexte actuel de la pandémie de Covid-19, qui a accéléré la constitution de collections d'échantillons respiratoires. Néanmoins, on dispose déjà de plusieurs informations importantes sur les fonctions du microbiote pulmonaire.

PROTECTION DU POUMON

À cause de la difficulté d'accès au tréfonds des poumons d'un humain, les données accumulées proviennent essentiellement d'expérimentations animales. Ainsi, chez les souris axéniques (dépourvues de microbes), des modifications anatomiques ont été observées, en particulier une plus grande finesse des parois alvéolaire et capillaire. Après instillation de bactéries dans les poumons, ces souris ont gagné en surface d'échanges avec des alvéoles plus petites, mais plus nombreuses.

Outre ce rôle dans l'architecture pulmonaire, le microbiote protégerait également les poumons contre les infections, soit directement par des interactions microbe-microbe, soit indirectement par le biais du système immunitaire à l'éducation duquel il participe. De fait, les souris axéniques sont plus sensibles aux infections pulmonaires, mais y sont moins vulnérables après avoir récupéré un microbiote avant l'infection. Le microbiote pulmonaire et ses métabolites, en particulier les acides gras à chaîne courte comme l'acétate, influencent la réponse immunitaire anti-infectieuse locale de l'hôte *via* plusieurs mécanismes qui stimulent l'activité bactéricide des macrophages alvéolaires, l'afflux local des polynucléaires neutrophiles également bactéricides et la production d'interféron β par les cellules épithéliales protégeant ainsi l'épithélium respiratoire contre les virus respiratoires. Le lien entre microbiote pulmonaire et immunité innée a aussi été démontré de la façon suivante : une souris saine développe une hyperinflammation pulmonaire dès lors qu'elle a reçu par simple instillation nasale du microbiote pulmonaire d'une souris souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Comment le microbiote pulmonaire contribue-t-il à l'éducation du système immunitaire ? Les données épidémiologiques >

LA CARACTÉRISTIQUE QUI FRAPPE PEUT-ÊTRE LE PLUS POUR LE MICROBIOTE PULMONAIRE EST LA FORTE PROPORTION DE BACTÉRIES « QUI DÉTESTENT L'OXYGÈNE »

© Sciences Photo Library

> montrent que la période néonatale est critique. Ainsi, les premières semaines de vie sont comme un embranchement ferroviaire par lequel les facteurs environnementaux peuvent soit placer un individu sur les rails de la santé soit au contraire sur ceux des maladies respiratoires. En effet, c'est à ce moment que le système immunitaire arrive à maturité, et celle du microbiote pulmonaire est un paramètre clé de ce processus.

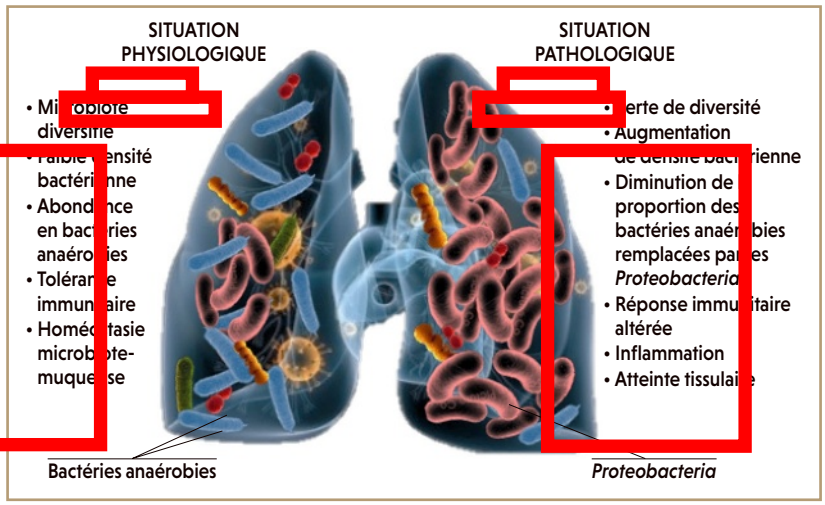
VERS L'ALLERGIE, OU PAS

Une étude réalisée chez les souriceaux montre une transformation du microbiote pulmonaire au cours des deux premières semaines de vie : la charge bactérienne dans les poumons augmente et les grands groupes taxonomiques bactériens voient leurs proportions évoluer en passant d'une prédominance des Proteobacteria et Firmicutes à celle des Bacteroidetes. Chez les souriceaux soumis à des aéroallergènes (des acariens), la réaction allergique (hyperéosinophilie pulmonaire et hyperréactivité des voies respiratoires) est diminuée lors de l'apparition des Bacteroidetes. L'apparition de ce groupe de bactéries anaérobies strictes est corrélée à l'émergence de lymphocytes T régulateurs et à l'augmentation de l'expression de PD-L1. Cette protéine de la surface des macrophages reconnaît un récepteur, le PD1, et module ainsi l'activité des cellules du système immunitaire. Ce couple PD-L1/PD1, déréglé dans le cas de certains cancers, est la cible de certaines immunothérapies.

L'absence de colonisation bactérienne ou le blocage du PD-L1 pendant les deux premières semaines de vie maintient une réactivité exagérée aux allergènes jusqu'à l'âge adulte. Ainsi, la formation et la maturation du microbiote des voies respiratoires induit celle des cellules régulatrices au début de la vie. Une perturbation de ce système entraîne une sensibilité durable à l'inflammation allergique des voies respiratoires à l'âge adulte.

De tels liens ont pour conséquence un rôle central du microbiote des poumons dans les maladies touchant ces organes à commencer par les maladies respiratoires chroniques. Celles-ci concerneraient plus de 300 millions de personnes dans le monde selon l'Organisation mondiale de la santé. Les infections pulmonaires sont également la cause du décès de 15% des enfants de moins de 5 ans selon des données de 2019 de l'Unicef et de la Banque mondiale. Devant ces chiffres, le rôle du microbiote, qui est un facteur clé de l'homéostasie pulmonaire, a été décrypté dans plusieurs maladies, en particulier les maladies chroniques à composante inflammatoire et infectieuse comme l'asthme, la BPCO et la mucoviscidose.

Toutes ces pathologies, bien que différentes dans leur symptomatologie et leur étiologie, ont



Plusieurs maladies comme l'asthme, la BPCO, la mucoviscidose, les infections pulmonaires, le cancer... sont associées à des perturbations *(à droite)* du microbiote pulmonaire sain *(à gauche)*.

en commun d'avoir [illegible] hôte-microbiote-environnement au cœur de leur physiopathologie. De manière remarquable, ces pathologies ont un élément commun: la dysbiose pulmonaire *(voir la figure ci-dessus)*. Ce déséquilibre se traduit le plus souvent par une augmentation des Proteobacteria (*Haemophilus, Branhamella/Moraxella, Pseudomonas*) au détriment des bactéries anaérobies Bacteroidetes (*Prevotella, Veillonella, Porphyromonas*) et certaines Firmicutes, dont l'importance dans la fonction respiratoire est là encore soulignée.

LES DESSOUS DE L'ASTHME

Prenons l'asthme, l'exemple type de la maladie multifactorielle où les interactions hôte-microbiote-environnement entrent en jeu. Des études épidémiologiques ont démontré le lien entre l'environnement où grandit l'enfant, la colonisation microbienne pulmonaire et le risque asthmatique. Ainsi les enfants grandissant dans un milieu urbain et exposés à un environnement très aseptisé la première année de vie seraient plus à risque de développer un asthme allergique. Cette hypothèse dite «hygiéniste» a été développée à la faveur de la comparaison de populations aux modes de vie opposés comme les Allemands de l'Est et de l'Ouest avant la chute du mur de Berlin. On a également observé que les infections virales de la petite enfance, notamment les bronchiolites à rhinovirus, favorisent le développement de l'asthme sur un terrain prédisposé. Par quel mécanisme? Les infections virales en perturbant l'interface hôte-microbiote, favoriseraient la colonisation précoce de l'oropharynx par des bactéries pathogènes respiratoires (des pneumocoques en particulier) qui modifieraient la réponse inflammatoire locale favorisant la survenue de l'asthme.

Les maladies non chroniques, comme les infections pulmonaires, ont aussi à voir avec le microbiote. Qu'elles soient bactériennes ou virales, elles seraient favorisées par des altérations du microbiote des voies respiratoires

supérieures voire inférieures, cette dysbiose ou déséquilibre favoriserait l'implantation des agents infectieux. Par exemple, la colonisation du pharynx par des bactéries pathogènes comme *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou bien *Moraxella catarrhalis* chez les nouveau-nés sains est associée à un risque accru de pneumonie et de bronchiolite au cours des trois premières années de vie. Ces liens illustrent là aussi la contribution du microbiote pulmonaire à la maturation de la réponse immunitaire contre les bactéries pathogènes.

Chez les adultes, une étude prospective a révélé que chez les patients admis dans une unité de soins intensifs pour une pneumonie grave (nécessitant une ventilation mécanique), une diminution de la diversité du microbiote pulmonaire est associée à une mortalité significativement plus élevée, indépendamment de la nature des espèces présentes dans le microbiote, de la raison de l'hospitalisation ou des comorbidités.

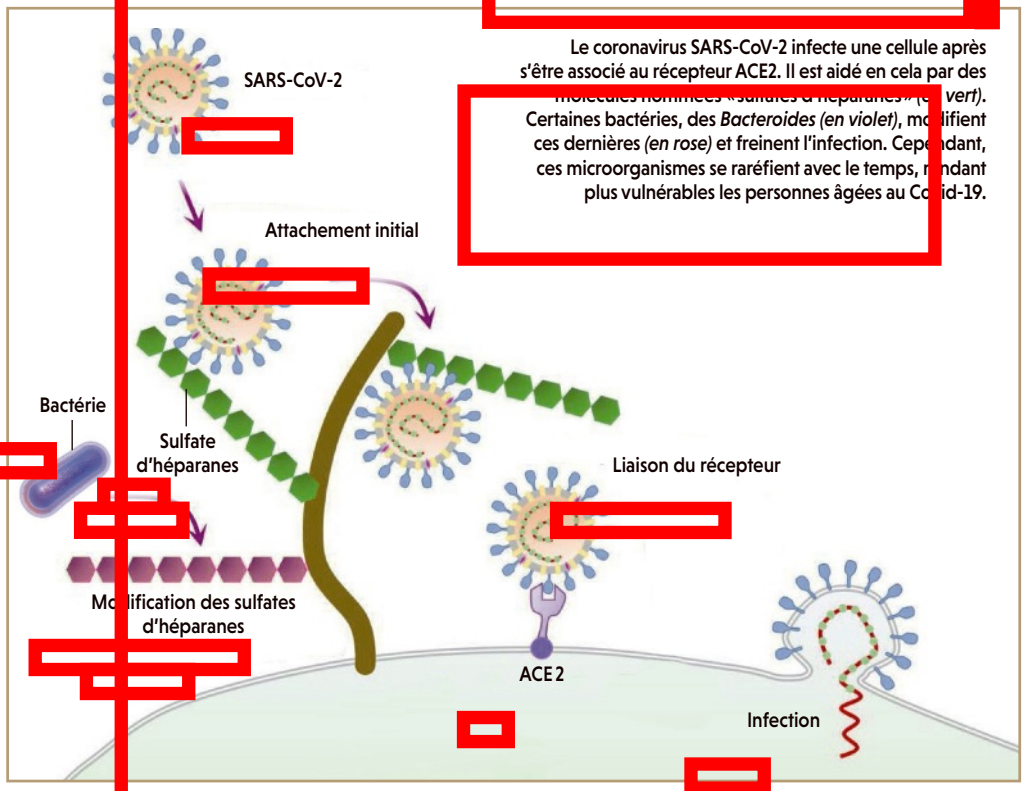
COVID-19 ET MICROBIOTE

C'est aussi le cas avec le nouveau coronavirus. Les données préliminaires chez les patients atteints par le SARS-CoV-2 montrent que comme dans toutes les infections, le microbiote pulmonaire des patients est déséquilibré. L'étude du microbiote pulmonaire fournit une hypothèse très pertinente pour expliquer pourquoi les séniors sont plus sensibles au Covid-19. Certaines bactéries anaérobies du microbiote pulmonaire, des *Bacteroides*, sont en effet capables de modifier des composés qui aident les récepteurs (la protéine Spike) du SARS-CoV-2 à s'associer à leur cible cellulaire (le récepteur ACE2). Ce faisant, elles entravent la liaison du virus SARS-CoV-2 avec les cellules épithéliales. Les composés en question sont des sulfates d'héparane, des polysaccharides qui constituent un feutrage microfibrillaire à la surface de l'épithélium (*voir la figure ci-contre*). Or la prévalence de ces bactéries protectrices diminue avec l'âge, rendant plus vulnérable à l'agent pathogène.

L'ÉTUDE DU MICROBIOTE PULMONAIRE FOURNIT UNE HYPOTHÈSE TRÈS PERTINENTE POUR EXPLIQUER POURQUOI LES SÉNIORS SONT PLUS SENSIBLES AU COVID-19

Autre infection pulmonaire, la tuberculose est une maladie très contagieuse causée par les bactéries *Mycobacterium tuberculosis*. L'éradication de l'infection reste une priorité de l'Organisation mondiale de la santé en raison de la résistance aux médicaments antituberculeux et de la morbi-mortalité élevée dans le monde. Des études ont montré que le microbiote pulmonaire jouerait un rôle dans la gravité de la maladie. En effet, dans des modèles murins, la diminution de la charge bactérienne du microbiote avant l'inoculation du bacille pathogène est associée à une augmentation de celle du bacille tuberculeux.

Un point très intéressant est que des signatures microbiennes pulmonaires propres aux patients tuberculeux ont été identifiées et pourraient constituer des biomarqueurs pour cette infection de diagnostic difficile. D'autres études ont montré qu'aux différents stades de l'infection correspondent des pulmotypes particuliers. Ainsi, chez les patients infectés par le VIH, le pulmotype où dominent les *Pseudomonas* est associé à une plus forte incidence du bacille tuberculeux et à une plus grande probabilité d'échec de traitement antituberculeux.



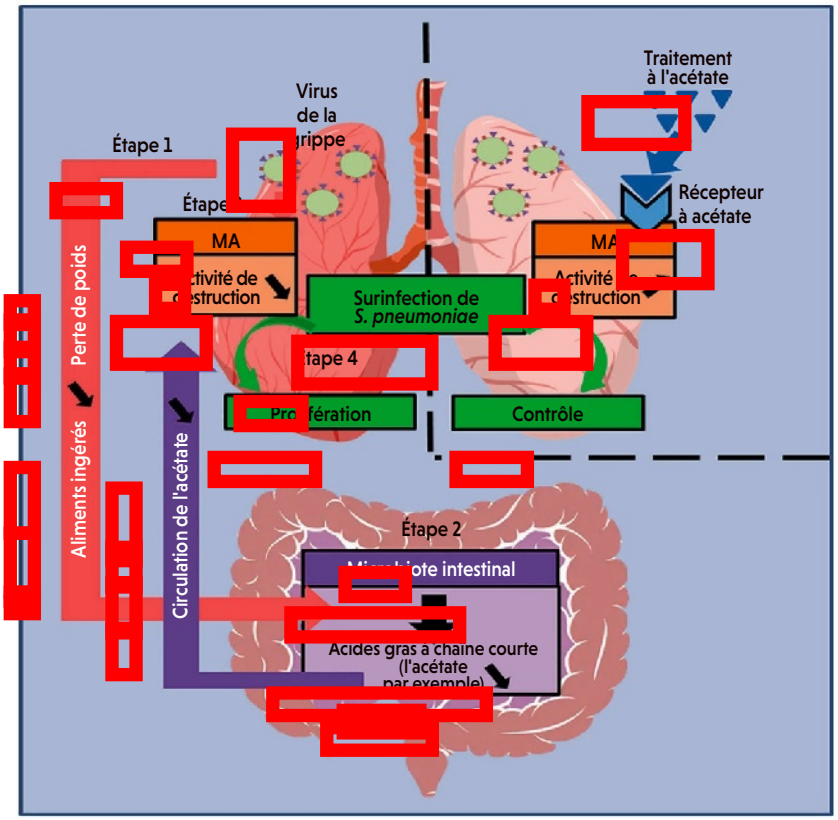
Le coronavirus SARS-CoV-2 infecte une cellule après s'être associé au récepteur ACE2. Il est aidé en cela par des molécules nommées « sulfates d'héparanes » (en vert). Certaines bactéries, des *Bacteroides (en violet)*, modifient ces dernières *(en rose)* et freinent l'infection. Cependant, ces microorganismes se raréfient avec le temps, rendant plus vulnérables les personnes âgées au Covid-19.

Bien que les données soient moins solides pour d'autres types de maladies pulmonaires, les travaux relèvent invariablement des corrélations entre la dysbiose pulmonaire, marquée par la diminution des bactéries anaérobies, et des pathologies comme le cancer pulmonaire ou les manifestations pulmonaires de maladies auto-immunes, notamment la polyarthrite rhumatoïde. De ces premiers résultats, la question de l'œuf et de la poule surgit rapidement. Corrélation ne voulant pas dire causalité, le défi des années à venir sera de proposer et de tester des hypothèses incluant la piste microbienne dans la compréhension du déclenchement, de l'évolution et du pronostic de maladies pulmonaires *a priori* non microbiennes, comme ce fut le cas avec les maladies inflammatoires de l'intestin dans lesquelles le rôle du microbiote est désormais incontesté. D'ailleurs, les deux organes, poumon et intestin, sont reliés et connectés.

L'AXE INTESTIN-POUMON

Étonnamment, selon la médecine traditionnelle chinoise, le poumon et l'intestin sont apparentés au même système nommé *Biao-Li*. Des études récentes indiquent que le microbiote intestinal jouerait sur la santé pulmonaire par le biais d'une communication croisée avec les poumons. Cet axe de communication s'effectuerait *via* le passage des métabolites microbiens (acides gras à chaîne courte), des endotoxines et des cytokines dans la circulation sanguine reliant les épithéliums intestinaux et pulmonaires. La dysbiose intestinale pourrait ainsi entraîner des maladies pulmonaires aiguës ou chroniques, telles que l'asthme, la tuberculose et le cancer du poumon. À l'inverse, certains patients souffrant de troubles pulmonaires tels que la tuberculose, l'asthme et la BPCO, présentent également des symptômes intestinaux, ce qui indique clairement une interférence entre l'intestin et les poumons. Au total, l'homéostasie intestinale pourrait affecter l'homéostasie pulmonaire et vice et versa. Détaillons un exemple.

Récemment, une étude a montré comment le virus de la grippe favorise, par ses liens avec le microbiote intestinal, les surinfections à pneumocoques des poumons (*voir la figure ci-dessus*). Plus précisément, l'infection par le virus altère la production d'acétate, un acide gras à chaîne courte, par le microbiote intestinal, probablement en raison, en partie, d'un changement d'alimentation. Ce déficit entraîne un ralentissement de l'activité des macrophages alvéolaires, qui ne parviennent plus à contenir la prolifération de bactéries dont *Streptococcus pneumonia*. C'est la surinfection. L'administration d'acétate, ou d'un composé activant son récepteur, restaure l'activité des globules blancs.



L'axe poumon-intestin se manifeste lors des surinfections bactériennes en cas de grippe. L'infection virale (1) modifie le microbiote intestinal qui produit moins d'acétate (2). Or cette molécule favorise l'action des macrophages alvéolaires (MA), des globules blancs, contre les bactéries comme les *Streptococcus pneumoniae* qui prolifèrent alors (4). L'administration d'acétate rétablit la situation (*à droite*).

Ces résultats, qui confirment l'existence de l'axe intestin-poumon, laisse entrevoir de nouvelles pistes thérapeutiques des maladies pulmonaires. Un essai randomisé contrôlé sur plus de quatre mille enfants a démontré que l'administration par voie orale pendant une semaine d'un probiotique de type *Lactobacillus* réduisait d'un tiers le taux d'infections respiratoires chez des nouveau-nés. Une métaanalyse a par ailleurs montré récemment que des habitudes alimentaires saines sont associées à une prévalence plus faible de la BPCO.

Ces nouvelles données mettent également en exergue l'importance de la médecine préventive qui passe par une bonne alimentation (riche en fibres, pauvre en graisses). La modulation du microbiote intestinal par des acides gras à chaîne courte, des probiotiques et des micronutriments représenterait une stratégie thérapeutique inédite pour protéger contre les maladies pulmonaires. Enfin, les connaissances acquises sur l'axe intestin-poumon posent la question d'ouvrir les indications de la transplantation de microbiote fécal aux pathologies respiratoires. Seuls des essais randomisés contrôlés permettront d'avancer sérieusement sur ces nouvelles pistes thérapeutiques.

L'étude du microbiote pulmonaire n'en est qu'à ses balbutiements. Et qui sait, peut-être découvrirons-nous aussi qu'après un très long effort, notre microbiote perd en diversité et en richesse, comme c'est le cas pour les baleines à bosse ! ■

BIBLIOGRAPHIE

G. VENDE ET AL., Respiratory [illegible] humpback whales may be reduced in diversity and richness the longer they fast, *Scientific Reports*, vol. 10, art. 12645, 2020.

V. SENCIO *ET AL.*, Gut dysbiosis during influenza contributes to pulmonary pneumococcal superinfection through altered short-chain fatty acid production, *Cell Reports*, vol. 30, pp. 2934-2947, 2020.

T. MANDEL CLAUSEN *ET AL.*, SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2, 2020. www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.14.20[illegible]

© Geneviève Héry-Arnaud

POUR LA SCIENCE
Édition française de Scientific American

HORS-SÉRIE

COMPLÉTEZ VOTRE COLLECTION DÈS MAINTENANT !

N° 108 (sept. 20)
réf. DO108

N° 107 (mai 20)
réf. DO107

N° 106 (févr. 20)
réf. DO106

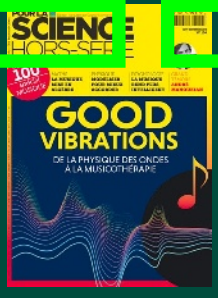
N° 105 (nov. 19)
réf. DO105

N° 104 (juil. 19)
réf. DO104

N° 103 (avr. 19)
réf. DO103

N° 102 (fév. 19)
réf. DO102

N° 101 (nov. 18)
réf. DO101



N° 100 (août 18)
réf. DO100

N° 99 (mai 18)
réf. DO099

N° 98 (févr. 18)
réf. DO098

N° 97 (nov. 17)
réf. DO097

RETROUVEZ L'ENSEMBLE DES ANCIENS NUMÉROS SUR **BOUTIQUE.POURLASCIENCE.FR/HORS-SERIE.HTML**

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Next2C – Service abonnements Pour La Science – 26 BD Président Wilson CS 40052 – 67083 Strasbourg CEDEX – email : pourlascience@abopress.fr

☑ **OUI,** je commande des numéros de **Pour la Science Hors-série** [illegible]

1 / JE REPORTE CI-DESSOUS LES RÉFÉRENCES à 5 chiffres

1e réf. [illegible] x 10,90 € = [illegible]
2e réf. [illegible]
3e réf. [illegible] x 10,90 € =
4e réf. [illegible] x 10,90 € =
5e réf. [illegible] x 10,90 € =
6e réf. [illegible] x 10,90 € =

TOTAL À RÉGLER [illegible] €

Offre valable jusqu'au 31/12/20 en France Métropolitaine. Pour une livraison à l'étranger, merci de consulter **boutique.pourlascience.fr**

2 / J'INDIQUE MES COORDONNÉES

☐ M. ☐ Mme
Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
.....
Code postal [illegible] Ville : .....
Téléphone [illegible]

J'accepte de recevoir les offres de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON

3 / JE CHOISIS MON MODE DE RÈGLEMENT

☐ **Par chèque** à l'ordre de *Pour la Science*
☐ **Carte bancaire**
N° [illegible]
Date d'expiration [illegible]
Clé (les 3 chiffres au dos de votre CB) [illegible]

Signature obligatoire :

Les informations que nous collectons dans ce bon [illegible] es que nous vos commandes et paiements et vous faire part notamment par newsletters de nos offres commerciales moyennant le respect de vos choix en la matière. Le responsable du traitement est la société *Pour La Science*. Vos données personnelles ne seront pas conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité de leur traitement. Pour la SCIENCE ne commercialise jamais vos données à caractère personnel. Pour notre charte de protection des données personnelles à l'adresse suivante : https://rebrand.ly/charte-données-pls conformément à la réglementation applicable (et notamment au Règlement 2016/679/UE dit « RGPD ») vous disposez des droits d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, à la portabilité et à la limitation de vos données personnelles. Pour exercer ces droits ou pour nous poser toute question concernant le traitement de vos données personnelles), vous pouvez nous contacter par courriel à l'adresse protection-données@pourlascience.fr.

Groupe Pour la Science – Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012, 75680 [illegible]aris Cedex 14 – Sarl au capital de 32000 € – RCS Paris B 311 797 393 – Siret : 311 797 393 000 23 – APE 5814 Z

PLUS SIMPLE, PLUS RAPIDE

ABONNEZ-VOUS SUR BOUTIQUE.POURLASCIENCE.FR

La bouche, siège de nombreuses communautés microbiennes dont notre santé dans son ensemble dépend.

L'ESSENTIEL

- La cavité buccale est composée de multiples niches écologiques où vivent plusieurs communautés microbiennes, l'ensemble formant le microbiote buccal.
- Les microorganismes sont organisés selon des architectures complexes. C'est particulièrement vrai dans la plaque dentaire.
- Sans une bonne hygiène buccodentaire, le microbiote évolue défavorablement. Le déséquilibre, ou dysbiose, qui en résulte est le prélude à différentes pathologies, de la carie à la parodontite.

LES AUTEURS

ÉMILE BOYER est assistant hospitalo-universitaire au CHU de Rennes.

MARTINE BONNAURE-MALLET est professeure à l'UFR d'odontologie Inserm Inria, à l'université Rennes 1, et praticienne hospitalière au CHU de Rennes.

VINCENT MEURIC est maître de conférences à l'université Rennes 1 et praticien hospitalier au CHU de Rennes.

Le microbiote fait la fine bouche

Notre bouche abrite quantité de bactéries réparties en plusieurs zones qui sont autant d'écosystèmes. L'équilibre de cette flore, le microbiote buccal, est fragile et doit être maintenu : la bonne marche de tout notre corps en dépend. À vos brosses à dents !

Les messages adressés aux enfants dès la maternelle sont formels, un bon brossage des dents, plusieurs fois par jour, est indispensable à une bonne hygiène buccodentaire. Mais pourquoi ? L'essentiel de l'opération consiste à enlever la plaque dentaire, un dépôt blanchâtre hébergeant de nombreux microorganismes notamment des bactéries dont l'accumulation peut conduire à des désordres allant de la carie à la maladie parodontale grave. La plaque est l'une des diverses niches écologiques où, dans la bouche, vivent des bactéries. L'ensemble de ces écosystèmes constitue le microbiote buccal, une flore dont on découvre depuis peu les ressorts. Quelque dix milliards de bactéries seraient présentes dans notre bouche, environ cent fois moins que dans l'intestin. D'où viennent-elles ?

La mise en place précoce de ce microbiote buccal pose les bases de la santé buccodentaire en devenir de la même façon que celle du microbiote intestinal dans la petite enfance influe sur la santé d'un individu toute sa vie durant. Au-delà de ce parallèle, existe-t-il des liens entre les flores de l'intestin et de la bouche ? Oui, particulièrement au moment de l'installation du microbiote buccal. De fait, les bactéries qui colonisent initialement l'intestin passent par la cavité buccale, sans nécessairement s'y implanter.

L'origine du microbiote buccal chez les nouveau-nés reste toutefois mal connue, et l'on ignore encore quelle est la contribution du microbiote maternel à la colonisation précoce de la bouche néonatale. Ce processus dépend de nombreux facteurs intervenant pendant et >

© Shutterstock.com/Rogistok

après l'accouchement, la nature de ce dernier (césarienne ou voies basses) jouant aussi un rôle, comme observé dans les microbiotes intestinal et pulmonaire.

Plus étonnant, des travaux récents ont montré que la colonisation du fœtus commencerait *in utero*. Alors que l'on imaginait le fœtus se développer dans un environnement stérile avant de rencontrer des bactéries au moment de l'accouchement, des microorganismes et leur ADN ont été détectés dans le placenta, le liquide amniotique et le sang du cordon ombilical. Cependant, ces études ne sont pas encore assez concluantes, et la présence d'un microbiote intra-utérin reste un sujet controversé. Aujourd'hui, le scénario faisant autorité stipule que, sans complication pendant la grossesse, la colonisation microbienne commence après la rupture de la membrane amniotique.

Par la suite, l'entourage échange des microorganismes avec le bébé. Ainsi, 85% des microbiotes buccaux de la mère et du nourrisson seraient communs pendant les premiers mois de la vie. Avant l'apparition des premières dents, des bactéries aérobies à forte affinité pour les cellules épithéliales, comme *Streptococcus salivarius* et *mitis*, colonisent les muqueuses de la cavité buccale. La colonisation par *S. salivarius* est favorisée par les premiers sucres ingérés. La présence des streptocoques favorise également l'installation des *Veillonella* et des *Lactobacillus*, ces derniers étant parfois acquis dès l'accouchement.

Puis viennent les dents! Vers 6 mois, les surfaces dentaires sont colonisées par des espèces bactériennes équipées en molécules nécessaires pour adhérer à l'émail, le composé minéral de la couronne des dents. Ces espèces, souvent nouvelles, s'associent à celles qui auparavant n'étaient qu'en transit et étaient ingérées.

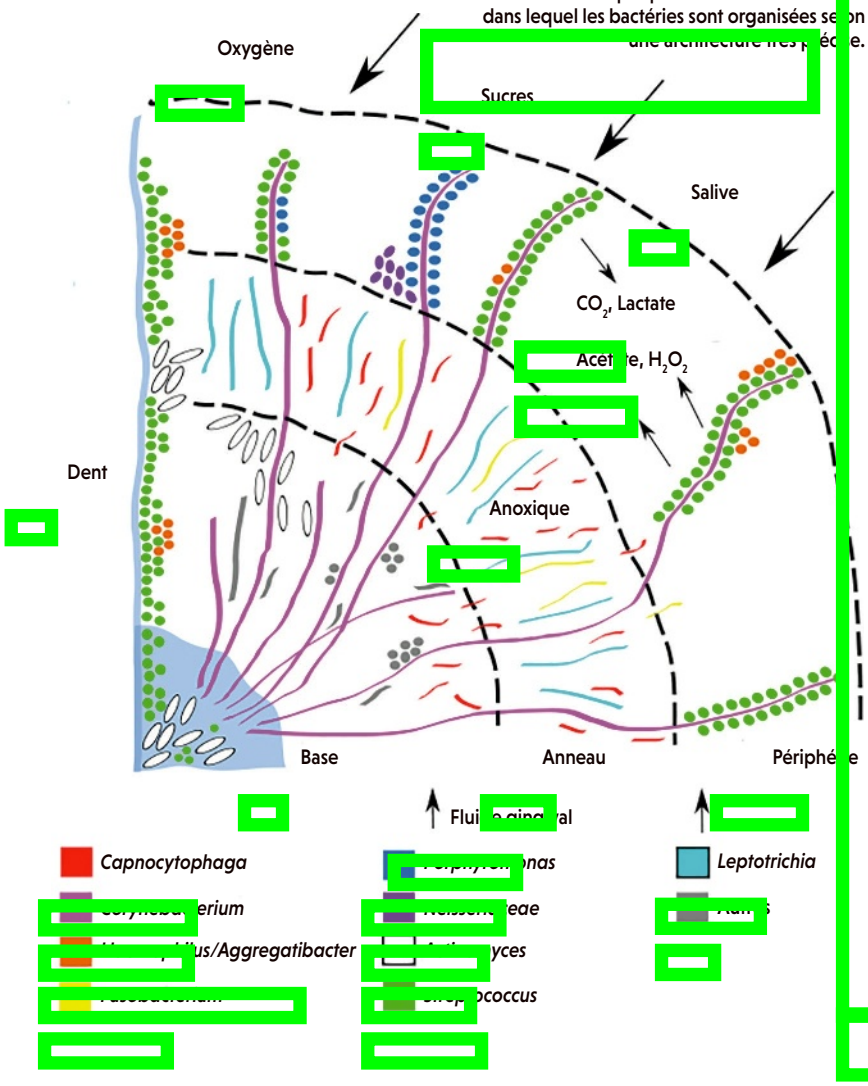
CHACUN SA NICHE

Surtout que de nouvelles niches écologiques, dentaires et péridentaires, sont créées: le sillon à la base de la dent, la pseudo-poche de la dent en cours d'éruption, laquelle peut contenir du sang, les dépressions à la surface des dents... Elles s'ajoutent à la langue avec sa face dorsale hérissée de papilles, les gencives et le palais recouverts d'un épithélium kératinisé, les versants internes des lèvres et des joues, ainsi que le plancher de la bouche. Chacune de ces niches, dotée de caractéristiques physicochimiques propres (acidité, teneur en oxygène, température...), abrite un microbiote singulier, lui-même évoluant, notamment avec l'alimentation. Parfois séparés d'à peine quelques millimètres, mais distincts, ces écosystèmes sont le lieu d'échanges permanents. Au final, le microbiote buccal serait acquis à l'âge de 2 ans, alors que seize à vingt dents de lait ont percé, et resterait quasiment stable toute la vie.

Une particularité de ce microbiote est d'être en permanence au contact de liquides, la salive d'une part, mais aussi d'un fluide moins connu, le liquide du sillon gingivodentaire, ce petit espace de 2 millimètres de profondeur entre la dent et la gencive. Riche en protéines, notamment des anticorps, il est sécrété par les tissus. Ce milieu «aquatique» favorise la dispersion des microorganismes et de leurs métabolites. Les genres les plus fréquents, et souvent les plus abondants, sont *Streptococcus*, suivi des *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria* et des *Veillonella*. Ensemble, ils constituent le «noyau» du microbiote, celui que l'on retrouve le plus couramment chez tout individu.

Ces bactéries résidentes s'installent en symbiose avec l'hôte et ont à la fois une activité pro- et anti-inflammatoire, cruciales pour le maintien de l'homéostasie. La salive et le fluide gingival fournissent des nutriments pour la croissance microbienne, mais contiennent également des composés antimicrobiens. Cette dichotomie de l'écosystème buccal, nourricier et hostile, est nécessaire au développement d'un microbiote équilibré, garant du maintien d'un bon état de santé.

À l'inverse, un déséquilibre de la diversité ou dans les proportions relatives des espèces



© J. Mark Welch *et al*, *PNAS*, vol. 113 (6), pp E791-800, 2016

microbiennes, est souvent associé à état pathologique (on parle de «dysbiose»). Aujourd'hui, on admet que des bactéries considérées historiquement comme pathogènes puissent coloniser la cavité buccale sans occasionner de maladie si leur nombre reste limité et contenu par un microbiote en symbiose avec l'hôte.

Le noyau microbien est susceptible de varier sous l'effet de plusieurs paramètres. Ainsi, des changements physiologiques transitoires et réversibles, par exemple les changements hormonaux de la puberté et de la grossesse, affectent l'équilibre des espèces au sein des communautés bactériennes. Le dysfonctionnement des glandes salivaires, une mauvaise hygiène buccale, une inflammation gingivale... peuvent aussi entraîner une dysbiose.

Plusieurs études tentent d'identifier les espèces impliquées dans ces perturbations. Ainsi, le genre *Neisseria* serait associé à un parodonte sain alors que les genres *Prevotella* et *Veillonella* seraient plus abondants dans les cas de maladies parodontales. Toutefois, plusieurs auteurs estiment qu'il s'agit d'une approximation sommaire et qu'en aucun cas ces genres ne peuvent être utilisés à des fins diagnostiques. Pour y parvenir, le niveau d'analyse taxonomique devrait descendre jusqu'à l'espèce.

En 2018, Jesse Willis, de l'institut des sciences et des technologies de Barcelone en Espagne, et ses collègues ont montré que l'hygiène bucco-dentaire, les habitudes alimentaires mais aussi la qualité de l'eau de boisson influent notablement sur la composition des microbiotes buccaux. Dans cette étude, les microbiologistes en arrivent également à définir des «stomatotypes», c'est-à-dire des compositions particulières en microorganismes, équivalents aux entérotypes déterminés pour le microbiote intestinal. Cependant, cette idée ne fait pas consensus, car la multiplicité des niches écologiques, celle des variables liées aux prélèvements et l'ampleur des paramètres de l'analyse des données informatiques rendent les comparaisons difficiles.

AU CŒUR DE LA PLAQUE

Relevant de la dysbiose dont elle est un des premiers stades, la plaque dentaire est une niche écologique du microbiote buccal particulièrement complexe. Ce dépôt blanchâtre que le brossage des dents s'obstine à éliminer, est un biofilm, c'est-à-dire une communauté de microorganismes réunis au sein d'une matrice protectrice et adhérant à une surface, ici celle des dents. Cette plaque abrite des levures, des protozoaires, des virus et, les plus étudiées, des bactéries, qui se développent dans une structure formée de biopolymères, principalement des polyosides, des protéines notamment salivaires et des acides nucléiques, excrétés par certains des microorganismes à divers moments de leur cycle.

Cette matrice, fortement hydratée, permet la survie des microorganismes et favorise leur développement en piégeant les nutriments. L'organisation élaborée de cette niche ne doit rien au hasard et résulte des affinités de différents «habitants». Qui plus est, le biofilm évolue en fonction des conditions physico-chimiques externes et des métabolismes microbiens: il voit se succéder différentes floras au cours de son développement.

Au niveau de la surface dentaire, la plaque naît sur une pellicule exogène constituée essentiellement de protéines d'origine salivaire. Celles-ci sont reconnues par des protéines bactériennes, les adhésines. Attachées à cette surface, les bactéries pionnières comme *Streptococcus* et *Actinomyces* s'organisent en microcolonies, poursuivent leur multiplication et leur croissance, et sécrètent une matrice extracellulaire. L'ensemble offre un environnement favorable pour l'adhérence de nouvelles espèces. Une dynamique s'installe et si aucune action mécanique (comme le brossage dentaire) ne vient l'entraver, le biofilm croit en trois dimensions et abrite toujours plus d'espèces bactériennes, protégées au moins partiellement d'éventuels antibiotiques ou antiseptiques.

Cette organisation tridimensionnelle influe sur la physiologie et l'écologie de la communauté bactérienne, et pèse notamment, nous le verrons, sur leurs effets sur la santé. Ainsi, la proximité, voire un contact entre deux microorganismes, peut modifier sensiblement leur physiologie, par exemple en conférant à une bactérie anaérobie la capacité de survivre dans un environnement aérobie. La compréhension de la biologie des acteurs centraux de la plaque dentaire passe donc par l'identification des voisins avec lesquels ils interagissent et l'analyse du milieu (sillon gingivodentaire, telle ou telle surface dentaire...).

DU MAÏS DANS LA BOUCHE

Depuis l'avènement du séquençage, la caractérisation des microbiotes humains, dont le buccal, a beaucoup progressé. De fait, on dispose aujourd'hui du séquençage d'échantillons de biofilms supra- et sous-gingival. Les données révèlent que le premier est composé principalement de bactéries dites «à Gram positif» (cela renvoie à une technique de coloration) aérobies, alors que les anaérobies à Gram négatif dominent le second, en particulier chez les personnes atteintes d'une maladie parodontale. Cependant, les similitudes entre les deux microbiotes sont plus importantes que leurs différences lorsqu'il s'agit d'individus en bonne santé.

LE MICROBIOTE BUCCAL SERAIT ACQUIS À L'ÂGE DE 2 ANS ET RESTERAIT QUASIMENT STABLE TOUTE LA VIE

Plus précisément, les genres retrouvés en proportions équivalentes dans les deux biofilms sont *Actinomyces*, *Porphyromonas* et *Veillonella*. Ceux prenant l'ascendant dans le microbiote supra-gingival sont *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Capnocytophaga*, *Neisseria*, *Rothia*, et *Leptotrichia* et dans le sous-gingival, *Fusobacterium* et *Prevotella*. En raison de leur abondance et de leur prévalence, ces taxons sont susceptibles de former les réseaux à la fois spatial et métabolique du microbiote sain.

Le microbiote de la plaque dentaire supra-gingivale est aujourd'hui le mieux caractérisé, car facile d'accès, à l'échelle microscopique. Jessica Mark Welch, de l'institut Forsyth, à Cambridge, aux États-Unis et ses collègues ont analysé dans le détail la dynamique (*voir la figure 42*) de ce biofilm et y ont mis en évidence des structures en forme de «hérisson» ou d'«épis de maïs» dont le genre *Corynebacterium*, une bactérie filamenteuse, serait un élément essentiel.

Ces microbes se lient à un biofilm existant contenant principalement des *Streptococcus* et des *Actinomyces*. Puis, en périphérie, des *Porphyromonas* et des *Streptococcus*, d'une part, s'agrègent aux extrémités des *Corynebacterium* et, d'autre part, recrutent des *Haemophilus* et des *Aggregatibacter*. Ces assemblages correspondent aux épis de maïs. Des *Neisseriaceae* sont également présents sous forme de grappes, en périphérie du biofilm. Là, les *Streptococcus* créent un microenvironnement riche en CO_2, en lactate, en acétate ainsi qu'en peroxyde, mais surtout pauvre en oxygène. Les filaments allongés de *Fusobacterium* et de *Leptotrichia* peuvent alors proliférer, à proximité immédiate de la périphérie (dans une zone nommée «anneau») contenant les épis de maïs. Dans cet anneau, les conditions physicochimiques sont favorables aux bactéries dites «capnophiles» (privilégiant les milieux riches en CO_2), comme les *Capnocytophaga*. La base de la structure, dominée par des filaments de *Corynebacterium*, est peuplée d'autres bactéries, filamenteuses ou non.

ET SOUDAIN, LA CARIE

Un microbiote constitué en biofilm, adhérent à la surface dentaire, peut évoluer de deux façons: soit les colonies de surface se détachent et colonisent d'autres sites ou sont dégluties; soit les communautés orientent leur métabolisme vers la production d'acides, qui déminéralisent la surface dentaire de plus en plus profondément, de l'émail au cément en passant par la dentine. C'est la carie, une dysbiose d'un niveau supérieur. La chute de pH sélectionne les organismes plus tolérants à un environnement acide, et produisant eux-mêmes des acides, aux dépens d'autres espèces pouvant contribuer à la neutralisation du pH.

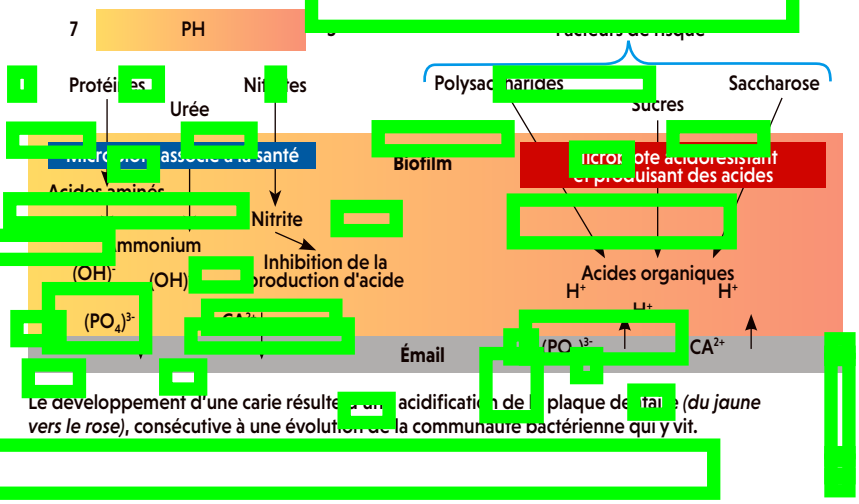
Ces surfaces déminéralisées offrent alors aux communautés du biofilm de nouvelles niches écologiques. Les microorganismes impliqués sont, outre celles très acidogènes et acidotolérantes déjà citées, des bactéries qui dégradent les composés protéiques des dents (*voir la figure ci-dessous*). Si les principales espèces bactériennes impliquées dans l'étiologie des caries restent essentiellement les streptocoques du groupe *mutans*, les *Lactobacillus*, les *Actinomyces* et de nombreuses autres communautés bactériennes cariogènes ont été mis en évidence.

En 2018, Josh Espinoza, de l'institut Craig-Venter, à La Jolla, aux États-Unis, et son groupe ont montré que *Streptococcus*, *Catonella morbi* et *Granulicatella elegans* étaient surreprésentés chez des patients présentant des caries dentaires. Plus encore, ce sont 119 espèces de *Streptococcus* qui ont été identifiées. Les abondances relatives de *S. parasanguinis*, *S. australis*, *S. salivarius*, *S. intermedius*, *S. constellatus* et *S. vestibularis* sont ainsi augmentées en cas de carie. Pourtant, ces espèces ne représentent qu'à peine 5% des *Streptococcus*. Ainsi, l'apparition des caries ne peut pas être expliquée par la présence d'une seule bactérie, mais plutôt par la perturbation de l'ensemble de l'écosystème.

L'ATTAQUE DES GENCIVES

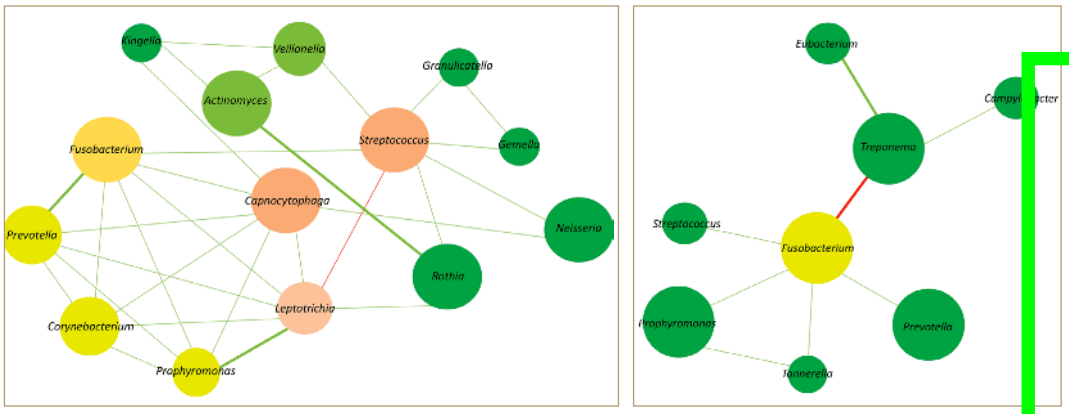
Des dysbioses plus importantes encore se traduisent par des maladies parodontales. De fait, l'accumulation de biofilm hébergeant de nombreuses bactéries non spécifiques est à l'origine de gingivites, puis de parodontites. L'hygiène, rappelons-le, est un élément essentiel pour limiter ce phénomène.

Les différents tissus des muqueuses buccales sont aussi colonisés par les bactéries de la cavité buccale. Toutefois, à la différence des surfaces dentaires calcifiées, ceux-ci sont en renouvellement permanent: de une à trois semaines pour les cellules épithéliales selon qu'elles sont kératinisées ou non. Ce processus chasse régulièrement les biofilms. Cependant, par manque de flux liquidien, c'est moins le cas au niveau du sillon gingivodentaire. En conséquence et en l'absence de manœuvre volontaire comme le brossage des dents, les bactéries s'accumulent, trouvent une surface dure pour s'installer et une surface molle pour s'alimenter. L'environnement s'appauvrit très vite en



Le développement d'une carie résulte d'une acidification de la plaque dentaire *(du jaune vers le rose)*, consécutive à une évolution de la communauté bactérienne qui y vit.

© M. Bonnaure-Mallet



Le microbiote buccal d'un individu sain *(à gauche)* se distingue de celui d'un patient atteint d'une parodontite chronique *(à droite)* par l'abondance relative *(la taille des cercles)* de plusieurs genres bactériens *(seuls les plus abondants sont représentés)*. Certains, comme *Tannerella* et *Treponema*, sont même caractéristiques de la maladie. Les traits indiquent les corrélations significatives entre les abondances bactériennes *(positives en vert et négatives en rouge)*.

oxygène, et le biofilm s'enrichit en bactéries à Gram négatif et anaérobies qui s'organisent, là encore, selon une architecture bien précise. Les compétitions, coopérations et antagonismes bactériens, finement régulés par différents gènes contrôlant les facteurs de virulence, ainsi que le «quorum sensing» (la perception, par les bactéries, de leur densité de population), entraînent la formation d'un biofilm à l'origine de la poche parodontale marquant le début de la maladie parodontale. À ce stade, l'hôte réagit et met en place une réponse immunitaire. Néanmoins, si la dysbiose s'installe, elle reste insuffisante: la maladie parodontale s'installe et devient chronique.

Plusieurs espèces pathogènes parodontales sont connues depuis longtemps. Citons *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus* ou encore *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*. D'autres ont été identifiées plus récemment: 17 nouvelles espèces seraient aujourd'hui associées aux parodontites, dont celles du phylum TM7 découvertes il y a peu. Aussi nommées «saccharibactéries», ces minuscules bactéries sphériques vivent à la surface d'autres espèces plus grandes (on parle de «épibiontes»), comme *Actinomyces odontolyticus*. Ces microorganismes ont été mis au jour à la fin des années 2000 par des analysés génomiques.

Cependant, qu'un microorganisme soit plus susceptible d'être présent du fait d'un environnement qui lui est favorable lors d'une parodontite ne fait pas obligatoirement de lui un «parodontogène». Ce débat autour de la causalité est en plein essor, mais n'a pas encore été tranché.

Les facteurs environnementaux et les facteurs de susceptibilité de l'hôte, de nature génétique, jouent un rôle important dans ces maladies surtout dans leur évolution, sans que l'on sache encore dans quelle mesure chacun intervient. Une hypothèse suggère que dans la parodontite certaines bactéries seraient des «agents pathogènes clé de voûte» avec des capacités d'évitement et de dérégulation de la réponse immunitaire de l'hôte facilitant la dysbiose. Le pathogène de ce type le mieux caractérisé à ce jour est *Porphyromonas gingivalis*. Même en très faible nombre, il peut perturber la réponse immunitaire et favoriser la virulence de la communauté tout entière. Cependant, *P. gingivalis* n'est pas systématiquement retrouvé dans les prélèvements réalisés chez des patients atteints de parodontites.

Nous avons comparé les microbiotes de sujets sains à celui de patients atteints de parodontite (*voir la figure ci-dessus*). Certains genres sont communs, comme *Fusobacterium* et *Streptococcus*, d'autres sont spécifiques aux parodontites, par exemple *Tannerella*. À partir des abondances relatives de certains genres, nous avons défini un paramètre utile pour distinguer les deux populations. On peut alors espérer détecter les parodontites naissantes par la seule analyse du microbiote.

AU-DELÀ DE LA BOUCHE

Si les bactéries buccales sont la principale cause de maladies infectieuses locales (carie et maladie parodontale), elles sont également citées dans d'autres contextes pathologiques, dont plusieurs maladies systémiques, comme le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux... Explorées depuis plusieurs années, les associations entre les bactéries de la cavité buccale et les autres maladies font encore débat. *A priori*, le concept de cavité buccale dysbiotique en tant que source d'infection à distance semble néanmoins aujourd'hui admis. Les maladies parodontales, avec leur charge bactérienne importante associée à une défaillance du système immunitaire, sont des facteurs de comorbidité de différentes pathologies notamment cardiovasculaires, pulmonaires, rénales, hépatiques ou intestinales. La masse bactérienne parodontale, ses métabolites et ses facteurs de virulence, entraînent une inflammation; la chronicité de l'inflammation aboutit à une réponse immunitaire laquelle exacerbe le dysfonctionnement d'organe et en retour la maladie parodontale. Inflammation, réponse immunitaire et dysbiose fonctionnent alors dans un cercle vicieux.

C'est donc tout le fonctionnement de notre organisme qui dépend de l'harmonie du microbiote buccal. D'où l'importance d'une bonne hygiène buccodentaire! ■

BIBLIOGRAPHIE

Characterizing oral microbial communities across dentition states and colonization niches, ***Microbiome*, vol. 6(1), p. 67, 2018.**

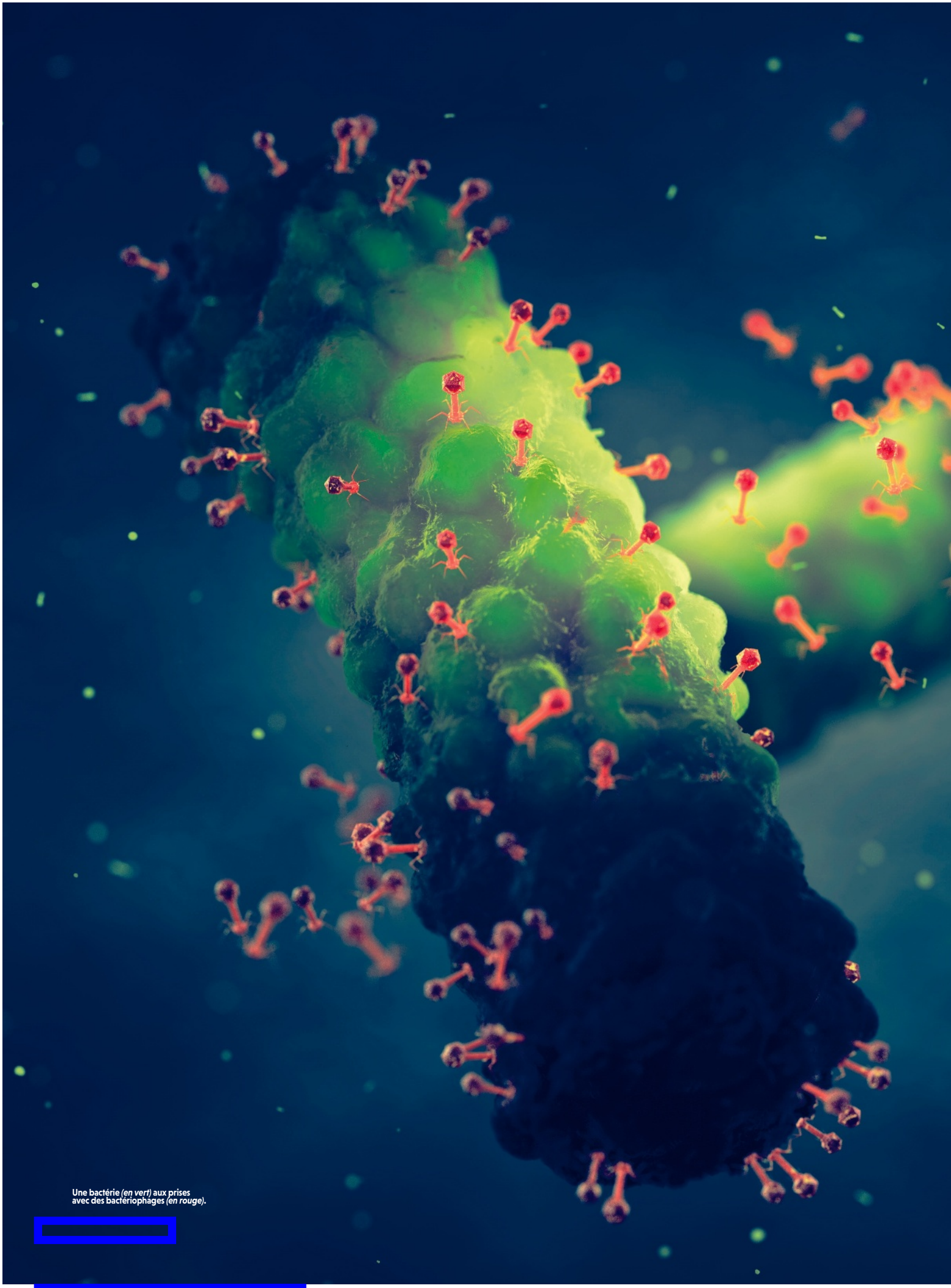
J. WILLIS *ET AL.*, Citizen science charts two major «stomatotypes» in the oral microbiome of adolescents and reveals links with habits and drinking water composition, ***Microbiome*, vol. 6(1), p. 218, 2018.**

J. ESPINOZA *ET AL.*, Supragingival plaque microbiome ecology and functional potential in the context of health and disease, ***mBio.*, vol. 9 (6), 2018.**

V. MEURIC *ET AL.*, Signature of microbial dysbiosis in periodontitis, ***Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 83(14), 2017.**

J. MARK WELCH *ET AL.*, Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale, ***PNAS*, vol. 113(6), pp. E791-800, 2016.**

P. PÉREZ-CHAPARRO *ET AL.*, Newly identified pathogens associated with periodontitis: a systematic review, ***J. Dent. Res.*, vol. 93(9), pp. 846-58, 2014.**



Une bactérie *(en vert)* aux prises
avec des bactériophages *(en rouge)*.

© nobeastofierce/Shutterstock.com

DES COMPAGNONS DE LONGUE DATE

Pionniers de la vie sur Terre, les microbes ont accompagné l'émergence des formes de vie plus complexes jusqu'à l'apparition du genre *Homo*, dont nous sommes les derniers représentants, tissant avec chaque espèce un réseau touffu d'interactions. Pourtant, la théorie de l'évolution par la sélection naturelle, en se concentrant sur la notion d'individu, a longtemps négligé ces liens constitutifs qui unissent les êtres vivants. Prendre en compte ces interactions inscrites dans la durée offre une toute nouvelle vision du monde, de l'histoire de la vie et, au final, de la nôtre.

MARC-ANDRÉ SELOSSE

« La notion d'organisme véhicule une vision du monde qui dissimule les interactions avec les microbes »

Nous sommes parfois surpris de découvrir ce que nous devons à notre microbiote : nutrition, santé, métabolisme, développement, système nerveux, comportement… rien ne semble lui échapper. Comment expliquer cette dépendance ?

Marc-André Selosse : La notion de phénotype (du grec *pheno*, « apparence ») étendu peut nous aider. Cette idée selon laquelle les organismes ne sont pas seulement construits par leur génome est née de l'opposition au tout-génétique qui a accompagné l'émergence de la biologie du développement dans les années 1960. Par exemple, en 1982, l'évolutionniste anglais Richard Dawkins a consacré un ouvrage à ce phénotype étendu. Le phénotype, c'est la forme et le fonctionnement de l'organisme. Certes, une partie résulte des gènes, comme les caractéristiques de la main, des yeux, du cœur… mais une autre est constituée d'éléments collectés dans le milieu, par exemple un maquillage de la paupière. Bien sûr, la capacité à recruter ces objets extérieurs est génétique. Cependant, ce que nous mobilisons a été construit autrement, indépendamment de notre génome.

Le phénotype étendu implique des choses inertes, comme la coquille récupérée par un bernard-l'ermite ou l'argile du nid d'une guêpe maçonne. D'autres sont vivantes, c'est le cas du poisson clown de l'anémone de mer.

BIO EXPRESS

Marc-André Selosse est professeur du Muséum national d'histoire naturelle, à Paris, et aux universités de Gdansk, en Pologne, et de Kunming, en Chine.

© Anna Moskal

Le microbiote fait-il partie du phénotype étendu ?

Marc-André Selosse : Oui, c'est en quelque sorte un phénotype étendu en dedans. Tous les macroorganismes, animaux et plantes, ont un microbiote diversifié et impliqué dans diverses fonctions. Constatant cette universalité, la microbiologiste américaine spécialiste de la symbiose Lynn Margulis a utilisé dans les années 1990 le mot « holobionte » pour définir l'ensemble composé par le macroorganisme, animal ou végétal, et les microbes qu'il héberge. L'idée est toutefois plus ancienne. Le biologiste et philosophe allemand Adolf Meyer-Abich avait publié dès 1943 une « théorie de l'holobiose », selon laquelle « tous les organismes [...] se sont développés par des holobioses entre des formes d'organismes plus simples [...]. En d'autres termes, cela signifie que les organes et les unions d'organes se sont développés à partir d'organismes à l'origine indépendants ». Il appelait *Holobionten* les macroorganismes résultant d'holobiose ! Oublié, en partie à cause des accointances nationales-socialistes de Meyer-Abich, cette vision est convergente jusque dans les mots employés avec celle de Margulis, qui semble ne pas l'avoir connue.

L'idée reste néanmoins tardive en histoire des sciences. Trois facteurs au moins ont retardé la prise de conscience que des interactions biologiques avec les microbiotes construisent les fonctions des macroorganismes. D'abord, il s'agit d'un phénotype étendu largement internalisé, donc peu visible, d'autant moins que les protagonistes sont microbiens. C'est une grande leçon : nous sommes souvent prisonniers d'une vision macroscopique. Nous sommes trop gros pour voir le monde biologique, dominé par des êtres unicellulaires de 1 à 100 micromètres de diamètre.

Un second problème est notre vision compétitive et prédatrice de la vie : par exemple, dans la théorie de l'évolution proposée par Darwin, c'est la compétition et la pression des prédateurs qui induit la sélection naturelle. Des courants de pensée biologiques, philosophiques ou politiques, souvent francophones, ont suggéré dès le XIXe siècle qu'il puisse exister des relations mutualistes, c'est-à-dire à bénéfices réciproques, mais notre vision de la biologie les a peu prises en compte. Peut-être parce que compétition et prédation (ou parasitisme) engendrent des accidents bien repérables, qui mettent sur la voie des interactions incriminées. Les interactions qui sous-tendent l'holobionte posent moins directement question : elles permettent juste... un fonctionnement normal, qui semble aller de soi. Elles sont l'équivalent des trains qui arrivent à l'heure : ils sont les plus nombreux, mais on préfère parler des autres.

La pratique de la science échappe-t-elle à ce biais ?

Marc-André Selosse : Probablement pas, ou bien est-ce lié à la façon dont la société veut et finance une recherche directement « utile », au sens où elle résout des problèmes identifiés ? De fait, des recherches sur les microbes utiles avaient eu lieu dès la fin du XIXe siècle, par exemple sur les bactéries fixatrices d'azote qui aident les légumineuses à se nourrir, mais elles restaient des exceptions, éloignées d'une vision globale du vivant. Il est significatif que l'émergence du concept d'holobionte ait,

L'émergence du concept d'holobionte a coïncidé avec la découverte par la médecine qu'un microbiote défaillant contribue à diverses maladies

chez l'humain, coïncidé avec la découverte par la médecine qu'un microbiote défaillant contribue à des maladies du métabolisme (diabète, obésité), du système immunitaire (asthme, allergies, maladies auto-immunes) ou du comportement (autisme). Le dysfonctionnement attire l'attention, comme les trains en retard.

Pour en revenir à notre difficulté à prendre conscience des interactions entre microbiotes et macroorganismes, quel est le troisième problème que vous vouliez souligner ?

Marc-André Selosse : Rien moins que notre vision du monde vivant ! Sans doute en lien avec notre vision de la société, elle est basée sur les « individus » vus comme unités élémentaires du vivant, « indivisibles » par étymologie. Penser en termes d'atomes du vivant pour les macroorganismes n'engage pas à y chercher des microbiotes ! Notre biologie classique traite des « organismes », eux aussi vus comme des entités >

élémentaires, aux frontières définies et dans lesquelles les conditions sont régulées par l'homéostasie. Cherchez «biologie des organismes» avec un moteur de recherche et vous verrez que cette vision didactique reste très actuelle, et distincte de l'écologie: cela ne prépare pas à l'idée que des microbes contribuent aux régulations dans l'organisme, qui fonctionne comme un écosystème avec des relations reliant les microbes entre eux et avec le macroorganisme.

Pourtant, même notre homéostasie est sous l'influence du microbiote, qui peut contribuer à la dérégler, par exemple dans l'obésité ou le diabète! Nous sommes mal préparés à concevoir que tous les organismes sont en interdépendance, et que l'autonomie et l'indépendance sont des non-sens biologiques. Une illustration amusante de cela est le refus fréquent d'accorder aux virus le statut d'être vivant, sous prétexte qu'ils dépendent d'autres cellules pour la fabrication de leurs matériaux: et pourtant, les acides aminés essentiels et les vitamines, ces molécules que nous devons trouver dans l'alimentation, n'est-ce pas, de façon certes plus limitée, la preuve que nous-mêmes dépendons d'autres cellules?

Comment expliquer une telle importance du microbiote du point de vue de l'évolution?

Marc-André Selosse: L'ampleur de l'intrusion du phénotype étendu dans notre organisme et de son implication dans toute une gamme de fonctions, dont les plus essentielles, peut choquer. Si le fonctionnement du système immunitaire, de la mise en réserve d'énergie ou du système nerveux est vital, pourquoi les confier en partie au microbiote? Après tout, notre génome pourrait s'en charger avec quelques gènes comme il le fait, pourrait-on le penser pour le développement embryonnaire, qui se déroule dans un milieu stérile! En réalité, même là, le microbiote est déjà un peu présent. L'équipe de Sonia Garel, de l'École normale supérieure, à Paris, a montré que chez la souris, le microbiote intestinal maternel influe dans l'embryon sur l'expression des gènes dans la microglie, c'est-à-dire les macrophages du système nerveux central qui défendent les neurones et interviennent aussi dans leur fonctionnement.

Alors, pourquoi sommes-nous intégrés dans des régulations impliquant le microbiote? Avec Alain Bessis, de l'École normale supérieure, à Paris, et Maria Pozo, du Conseil national espagnol de la recherche, à Grenade, nous avons proposé une logique évolutive à cela, liée à une coexistence ancienne. L'évolution est pavée d'acquisitions de nouvelles fonctions et de changements dans la réalisation de fonctions existantes, par exemple au gré des mutations. Mais l'opportunité d'une nouvelle fonction peut venir de l'«extérieur» et être offerte par un microbe toujours présent: il est alors possible de recruter des molécules qu'il produit, par exemple comme signaux de régulation de notre développement ou de notre physiologie.

Mais il y a plus. Quand une fonction dans un organisme est également assurée par un autre qui le côtoie systématiquement, quelle que soit leur relation par ailleurs, cette redondance est instable: la fonction peut être perdue par l'un des deux protagonistes, voire réalisée à terme en synergie entre eux deux seulement (*voir la figure ci-dessus*). Chaque fois qu'une fonction issue par procuration du phénotype étendu devient indispensable, un lien de dépendance se crée! Et la coexistence accumule des dépendances sans retour en arrière: quand une fonction devient exclusivement accomplie par le partenaire ou en interaction, aucune sélection ne favorisera un retour à l'autonomie si cela s'organise bien ainsi.

Jusqu'où s'étend cette construction avec les microbes?

Marc-André Selosse: Cette logique concerne jusqu'à notre évolution culturelle, car des pratiques de nos civilisations se sont bâties sur le recrutement de microbes. La préparation des aliments, la pratique de la cuisson ou de la congélation sont des méthodes

Des dépendances peuvent apparaître entre espèces *(symbolisée ici par l'auteur, à droite, et Alain Bessis, de l'École normale supérieure, à gauche)*, qui coexistent régulièrement. Leur port dressé est d'abord autonome, lorsque ces espèces n'interagissent pas *(a)*. Si, dans leur évolution et pour une quelconque raison, ces espèces sont toujours en interaction *(b, flèche rouge)*, leur port dressé reste autonome au départ. Mais une mutation, par exemple de l'espèce rose, peut abolir son autonomie quant au port dressé *(c)*: l'espèce grise compense cette perte d'autonomie (avec ou sans mutation compensatoire de son côté). Le processus peut aussi se produire dans l'espèce grise *(d)*: le port dressé devient alors une propriété commune, scellant une dépendance réciproque.

© D'après M. A. Selosse et al., 2014.

« La notion d'organisme véhicule une vision du monde qui dissimule l'interaction avec les microbes »

c

d

autonomes, que nous mettons en place seuls. Par contre, d'autres méthodes se sont développées en interdépendance avec des microbes de ce que l'on pourrait appeler le «microbiote de nos sociétés», une sorte de phénotype étendu collectif. Dès le temps de la chasse, nous avons recruté des microbes pour faisander les viandes, c'est-à-dire rendre plus digestes les chairs des animaux sauvages, musclés et raidis par l'hallali. Par la suite, nous avons domestiqué des microbes pour préparer les aliments d'origine agricole, pain, vin, bière, fromage, manioc, choucroute, saucissons et, c'est moins connu, beurre, café et chocolat.

On retrouve dans ces utilisations culturelles des fonctions du microbiote intestinal! D'abord, ces fermentations assurent la présence de vitamines des cellules microbiennes, alors que celles de l'aliment d'origine s'oxydent durant le stockage. Ensuite, la fermentation rend comestibles certains aliments, car les microbes consomment ou inactivent certains composés nocifs. Dans leur fermentation, les choucroutes éliminaient les glucosinolates toxiques des premiers choux domestiqués. La panification au levain détruisait les phytates des premières céréales, des molécules entraînant une déminéralisation de l'organisme. Enfin, les fermentations introduisent une flore compétitive qui limite l'installation des pathogènes, par concurrence directe ou bien grâce aux effets antibiotiques de l'acidité et de l'alcool produits.

Notre évolution culturelle a opéré une forme de mimétisme inconscient avec notre évolution biologique. Toutes deux impliquent l'émergence d'une dépendance aux microbes et d'une intrication accrue au sein du phénotype étendu. Certes, des évolutions alimentaires occidentales récentes nous ont libéré des aliments fermentés, qu'on garde plus par hédonisme que par nécessité. Néanmoins, ces fermentations ont été nécessaires à l'émergence de notre alimentation agricole par le passé.

Et du point de vue des microbes

Marc-André Selosse: Le monde végétal nous enseigne que les microbes créent des liens entre les macroorganismes auxquels ils s'associent. Les plantes sont mises en réseau par des champignons du sol, par des clones de bactéries qui passent d'une racine à l'autre, portés par l'eau ou des insectes, mais aussi par des insectes pollinisateurs ou des parasites qu'elles partagent: deux plantes voisines s'influencent par ces relations communes.

On peut croire que les plantes, immobiles, sont un cas particulier, mais en fait les animaux peuvent eux aussi partager des clones de levures ou de bactéries. C'est d'ailleurs par échange avec des individus qui nous entourent, nos parents en particulier, que nous construisons notre microbiote. Aujourd'hui d'ailleurs, c'est parce que nos pratiques d'hygiène ré-

Dans les sociétés latines, la toxoplasmose aurait contribué à l'instauration de formes de machisme et de domination masculine!

duisent ces échanges que nous commençons à avoir recours à des probiotiques.

Se pose alors la question de savoir si certains microbes partagés n'affectent pas les relations interindividuelles. Par exemple, il leur serait bénéfique, évolutivement parlant, de favoriser des entraides entre les macroorganismes dont ils sont les hôtes, renforçant par là ce qui est leur gîte et leur couvert. La question n'est guère posée pour l'homme, dont le libre arbitre semble inaccessible à des microbes et pourtant...

D'abord, les microbes interfèrent avec nos comportements *(voir l'entretien* >

> *page 86*): ainsi, les psychobiotiques modifient notre humeur. L'agent de la toxoplasmose *Toxoplasma gondii* opère une manipulation inattendue de nos comportements. Cet unicellulaire affecte normalement les rongeurs et les félins, ces derniers se contaminant en mangeant les premiers. Chez les souris, l'infection provoque une baisse de réactivité et un attrait pour les odeurs d'urine de chats, ce qui les rend beaucoup plus vulnérables à ces prédateurs.

On a longtemps cru que la toxoplasmose n'entraînait pas de symptômes chez l'homme, hormis des malformations fœtales ou des avortements. Mais, coincé dans notre système nerveux, le parasite y distille des modifications certaines quoique inutiles, car nous ne serons jamais la proie d'un chat. Il abaisse la vigilance: les accidentés de la route comptent une plus forte proportion d'individus infectés! Il réduit la répulsion pour les odeurs d'urine féline, ce qui rappelle son effet chez les rongeurs! Enfin, il augmente (légèrement) les risques de dépression et de schizophrénie et ralentit le développement moteur de l'enfant.

Quant aux comportements relationnels, des tests psychologiques suggèrent que le parasite rend les hommes plus dominants, sans doute en augmentant la synthèse de testostérone, et rend les femmes plus confiantes et attentionnées. Certains ont même suggéré que dans les sociétés latines où la prévalence de la toxoplasmose est élevée à cause de la consommation de viandes moins cuites, cette maladie aurait contribué à l'instauration de formes de machisme et de domination masculine.

Et chez d'autres animaux ?

Marc-André Selosse : Là aussi, le partage de microbes interfère bel et bien dans les relations entre individus. L'équipe d'Eugene Rosenberg, de l'université de Tel Aviv, a montré une influence sur le choix du partenaire sexuel, après avoir partagé une population de mouches *Drosophila melanogaster* en deux lots, élevés respectivement sur mélasse ou sur amidon. Lorsqu'on mélange des drosophiles des deux lots, les accouplements sont bien plus fréquents entre individus ayant reçu la même nourriture. Or, après traitement antibiotique, cette préférence disparaît… Réensemencés avec des excréments, les insectes retrouvent un comportement correspondant à celui des animaux dont proviennent les déjections. En un mot, le microbiote choisit le partenaire! Le tube digestif des animaux élevés sur amidon est riche en un lactobacille. Administrée à des individus traités par antibiothérapie, cette bactérie fait réapparaître la préférence. Ces lactobacilles favorisés par l'amidon modifieraient les phéromones sexuelles qui attirent le partenaire lors de l'accouplement.

Des expériences ont montré que le microbiote choisit le partenaire sexuel de son hôte… au moins chez la mouche drosophile

L'holobionte signe-t-il la fin de la recherche d'entités autonomes ? Ou bien va-t-il simplement décaler les limites de ces entités, en y incluant le microbiote, sans modifier notre façon de voir le monde ?

Marc-André Selosse : Nous sommes encore loin d'avoir une image précise des effets des réseaux induits par les partages de microbes entre animaux. Mais l'idée d'holobionte masque de tels réseaux, en tentant de sauver des entités séparées. L'holobionte est une approximation de premier ordre des réseaux d'interaction entre espèces, limitée aux microbiotes et éliminant les ordres suivant. Or nous sommes pris dans des réseaux plus complexes : réseaux microbiens partagés, réseaux trophiques avec les écosystèmes qui nous nourrissent… Nous devons comprendre ces liens et cerner leur intensité.

En deux siècles, la notion d'organisme a apporté beaucoup en termes de compréhension et de connaissance. Elle n'est pas inutile: nous parlons d'organismes depuis le début! Mais elle véhicule une vision du monde qui apparaît de plus en plus comme un artefact du monde macroscopique, dissimulant les interactions et les dépendances avec les microbes. Il faut aller au-delà de l'organisme et même de l'holobionte en ce qu'il impose des frontières, et faire place, à présent, aux interactions, une autre vision du monde dont l'exploration commence juste. Demain, une biologie des interactions offrira de nouveaux horizons pour la gestion des milieux, la production alimentaire et la santé. Transcender la vision d'une nature juxtaposant des organismes peut nous aider à mieux gérer les crises environnementales et sanitaires.

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN

BIBLIOGRAPHIE

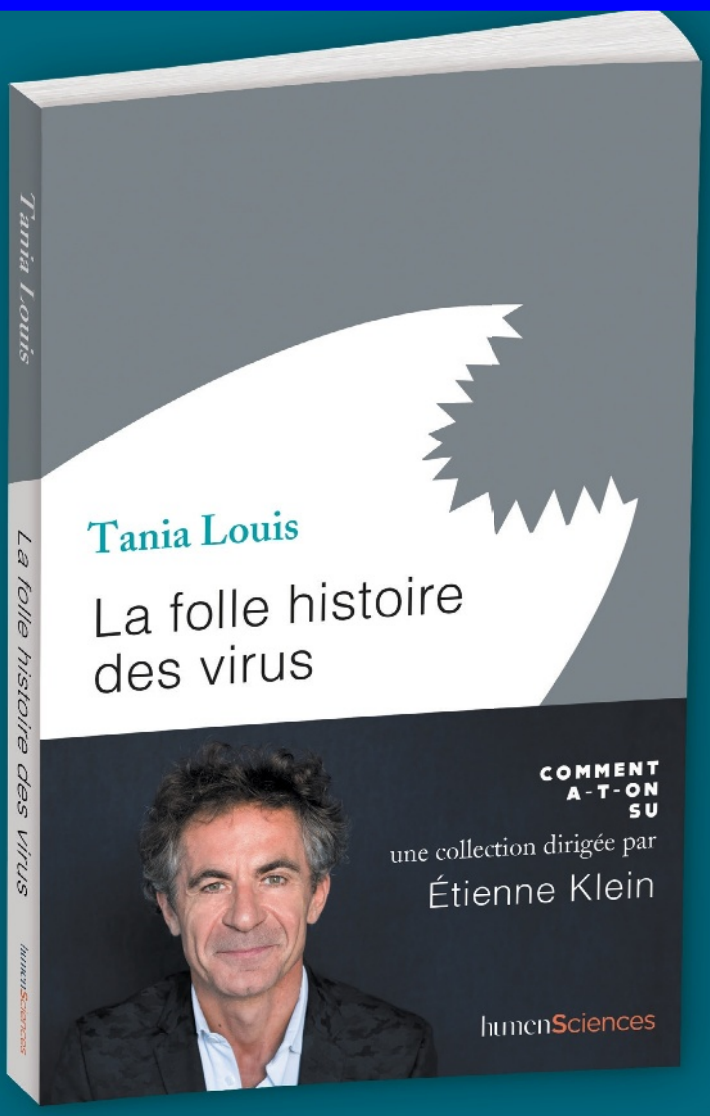
L. ROSENBERG *ET AL.*, mating preference in *Drosophila*, PNAS, vol. 115 (10), E2153, 2018.

M. THION ET S. GAREL, On place and time: microglia in embryonic and perinatal brain development, *Curr. Opin. Neurobiol.*, vol. 47, pp. 121-130, 2017.

M. A. SELOSSE *ET AL.*, Microbial priming of plant and animal immunity: symbionts as developmental signals, *Trends in Microbiology*, vol. 22, pp. 607-613, 2014.

Vous en avez connu le pire,

découvrez-en le meilleur



« Si on veut donner le goût des sciences,
il faut d'abord leur donner du goût. »

Etienne Klein

humenSciences

humensciences.com

L'ESSENTIEL

- La théorie de l'évolution porte aujourd'hui essentiellement sur les individus d'une population.
- Elle pourrait être étendue pour prendre en compte les communautés microbiennes où des microorganismes interagissent entre eux et avec leur hôte.
- De nouvelles entités multispécifiques en prise avec la sélection naturelle sont alors à identifier et à étudier.
- Certaines concernent les humains et leurs microbiotes, l'ensemble formant un nouveau type d'« être » complexe.

L'AUTEUR

ÉRIC BAPTESTE
est directeur de recherche du CNRS, à l'Institut de biologie Paris-Seine. Il codirige avec Philippe Lopez l'équipe Adaptation, intégration, réticulation et évolution, à Sorbonne Université, à Paris.

Je est un autre, pluriel

Il est temps que la théorie de l'évolution… évolue pour prendre en compte les microbes avec lesquels les organismes complexes, comme nous les humains, interagissons au quotidien.

© Shutterstock.com/watchara

Loin d'être isolé en tant qu'individu, l'être humain est au cœur d'un réseau d'interactions avec notamment les microbes qu'il héberge : il est une entité composite.

« Rien en biologie n'a de sens, si ce n'est à la lumière de l'évolution. » Ainsi le biologiste d'origine russe Theodosius Dobzhansky posait-il le cadre de toute étude du vivant en 1973. De fait, depuis 1859 et la publication de *L'Origine des espèces*, de Charles Darwin, la théorie de l'évolution offre une perspective précieuse pour penser l'histoire du monde vivant en éclairant la manière dont les espèces, la nôtre incluse, évoluent.

Cette théorie, à large portée scientifique, mais aussi philosophique et sociétale, n'est pas figée. En un peu plus de cent cinquante ans, nos connaissances au sujet de l'évolution n'ont cessé de se transformer. Un des derniers avatars en date concerne les microbiotes et leurs gènes (le microbiome). Comment évoluent-ils ? Et, plus encore, quelle est leur place dans l'évolution, en particulier celle de leurs hôtes avec qui ils interagissent ?

Les évolutionnistes semblent encore sous-estimer fortement la diversité et la complexité des organisations biologiques susceptibles d'évoluer par sélection naturelle. L'humanité est concernée au premier chef, car elle se trouve confrontée à un défi inédit : comment évoluer avec ses microbes ? Toutes ces questions pourraient transformer

> en profondeur nos idées sur l'évolution des espèces, et même avoir des répercussions sur notre avenir.

UNE THÉORIE, BEAUCOUP DE QUESTIONS

Traditionnellement, l'évolution par sélection naturelle opère au sein de populations, c'est-à-dire d'ensembles d'individus apparentés, lorsque trois conditions sont réunies. D'abord, il faut que les membres d'une population ne soient pas tous semblables. Ensuite, il faut que les différences qui apparaissent influent sur les capacités de survie ou de reproduction. Enfin, il faut que ces traits plus ou moins avantageux soient héritables pour que des adaptations soient transmises de parents à descendants. Dans ce cas, à mesure des générations, les spécimens les mieux adaptés voient leur fréquence au sein du groupe augmenter, et modifient les populations.

L'évolution se déroulerait ici principalement par une compétition sans fin, au sein d'une lignée, où chaque membre, confronté à ses semblables, est soumis à l'épreuve de la sélection naturelle. Selon cette logique, la valeur sélective se mesure souvent par le succès reproductif, c'est-à-dire par le nombre de descendants.

Néanmoins, l'évolution peut aussi *a contrario* façonner l'histoire de la vie en «altérant» les capacités de survie et de reproduction isolées de certains. Les transitions évolutives, rares mais essentielles, rendent compte de ce contre-pied, et complètent la théorie standard de l'évolution. Durant ces événements, de nouvelles espèces émergent d'interactions durables entre des entités biologiques qui, pour l'occasion, perdent leur capacité à se reproduire ou à survivre seules au profit d'un collectif.

Ainsi, depuis près de deux milliards d'années, les mitochondries, descendantes cartives des cellules bactériennes ayant contribué à la naissance des cellules eucaryotes, ne peuvent plus se reproduire ni survivre en dehors de ces «nouvelles» cellules. De même, la transition vers la multicellularité, à l'origine par exemple des animaux, a fait suite à la division du travail reproductif entre cellules en interaction qui ont depuis perdu leur capacité à survivre seules. À l'issue d'une transition évolutive, des individus d'un nouveau type constituent donc des nouvelles populations (eucaryotes, organismes multicellulaires, etc.) sur lesquelles la sélection naturelle va désormais agir.

Dans le cadre de ces théories, les évolutionnistes débattent pour déterminer quels éléments (gènes? génomes? organismes?) et quelles populations (mono- ou multispécifiques?) subissent la sélection naturelle ou émergent de transitions évolutives. Depuis une dizaine d'années, les analyses de la dynamique des communautés microbiennes sont venues enrichir considérablement ces débats. Car les travaux sur les microbiomes laissent entrevoir la possibilité que les théories classiques de l'évolution par sélection naturelle ne modéliseraient qu'imparfaitement l'évolution des cellules microbiennes. Plus précisément, ces théories pourraient sous-estimer le statut évolutif de nombreuses associations microbiennes, en ne les reconnaissant pas comme des groupes capables d'évoluer en tant que tels.

D'HOMO SAPIENS À CHOSMO SAPIENS

Les débats sur l'holobionte (*voir l'entretien avec M.-A. Selosse, page 8*) illustrent ces questions nouvelles. Sommes-nous des assemblages coconstruits par des informations génétiques de microbes et d'humains, des *Chosmo sapiens* (un collectif «métahumain» intégrant les microorganismes qui nous accompagnent), plutôt que des *Homo sapiens* dont certains traits caractéristiques seraient uniquement codés dans les gènes de notre espèce? Et si les biologistes se trompaient sur les frontières réelles de notre être? Autrement dit, existons-nous vraiment, aux yeux de la sélection naturelle, sans nos microbes?

L'UNIVERS DES MICROBES EST PEUT-ÊTRE EN RÉALITÉ UN MONDE FONDAMENTALEMENT MULTICELLULAIRE ET STRUCTURÉ

Plus généralement, c'est la question de notre capacité à identifier les entités filtrées par la sélection naturelle qui est posée par les analyses portant sur les associations microbiennes. Certaines d'entre elles méritent-elles d'être pensées comme des individus évolutifs de plein droit, et lesquelles? Un biofilm composé d'espèces diverses, poussant aux abords d'un étang, a-t-il un avenir évolutif? Une communauté de microbes, capable de fixer l'azote par des passages de relais fonctionnels entre membres de différentes espèces (quand des espèces distinctes enchaînent des réactions métaboliques successives), a-t-elle un futur en raison de la sélection naturelle? Si oui, l'enjeu est de taille: les microbiomes pourraient héberger un nombre considérable d'organisations multicellulaires issues de transitions évolutives masquées.

La question se pose désormais: l'évolution microbienne se joue-t-elle principalement au niveau des cellules isolées ou au niveau d'organisations multicellulaires plus intégrées? Certains microbes ne sacrifieraient-ils pas en partie leur potentiel reproductif au profit de la persistance ou de la reproduction d'un collectif

auquel ils appartiennent, à l'instar de certaines cyanobactéries filamenteuses composées de cellules capables de produire de l'énergie et d'autres de se reproduire.

Combien de formes sélectionnables, et non pas combien de cellules bactériennes, les microbiomes abritent-ils? Cette interrogation, inspirée notamment des travaux du philosophe de la biologie Frédéric Bouchard, n'est pas qu'un exercice de métaphysique. L'univers des microbes, qu'on imagine volontiers peuplé de créatures unicellulaires, à l'image de l'emblématique d'*Escherichia coli*, est peut-être en réalité un monde fondamentalement multicellulaire, structuré en d'innombrables collectifs émergents et en sociétés microbiennes, dont l'évolution est par définition mal modélisée par toute théorie qui postule que la sélection naturelle agit au niveau des seules cellules.

DES MICROBES PLURICELLULAIRES?

La question des individus évolutifs cachés (biofilms solidaires, consortiums multispécifiques réunis autour d'un cycle métabolique, communautés unies par la division du travail…) dans les microbiomes est bel et bien du ressort de la science. Elle est ouverte et testable, par exemple en analysant la robustesse et la résilience des interactions microbiennes dans la nature. Certaines associations microbiennes résistent-elles bien au changement? D'autres se répètent-elles malgré les perturbations environnementales? Et du fait de cette robustesse et de cette résilience, d'autres encore augmentent-elles en fréquence dans les microbiomes, comme si elles étaient sélectionnées?

Cette capacité à persister et à se recréer, à former des liens de plus en plus fréquents, fournit de nouvelles mesures pratiques de la valeur sélective. Ici l'attention est portée sur la survie des plus aptes: persister mieux, et pas seulement se reproduire plus, signifie être adapté. Pour débusquer ces curieux êtres, comme des associations microbiennes pérennes et des microbes pluricellulaires, l'analyse des réseaux d'interactions entre microbes apparaît depuis peu comme un outil de choix.

Ainsi, les réseaux de cooccurrence où les microbes retrouvés ensemble dans divers environnements sont directement connectés forment des objets mathématiques encore sous-exploités. Dans ces réseaux, il est possible d'identifier les associations qui tirent leurs épingles du jeu, les liens robustes et les liens résilients entre microbes d'espèces différentes. Ils permettraient par exemple de savoir, dans nos intestins ou dans les océans, quels groupements d'espèces bactériennes se renforcent au cours du temps.

Initialement centrées sur l'étude de l'origine et de l'évolution des espèces, pratiquement concentrées sur la mesure des capacités de reproduction des membres d'une population, la théorie de l'évolution et ses méthodes classiques pourraient alors fortement évoluer pour intégrer de plein droit les études de l'origine et de l'évolution des symbioses, et la mesure des capacités de persistance de communautés. Dans ce contexte, les études du microbiome ont un rôle majeur à jouer en révélant non seulement de nouveaux acteurs de l'évolution: des microbes et des virus de l'environnement jamais cultivés en laboratoire, mais aussi de nouveaux individus et de nouvelles relations, par exemple des symbioses cachées, des sociétés microbiennes et des transitions évolutives masquées.

ET L'HUMAIN DANS TOUT CA?

Ces réflexions sur le devenir évolutif des interactions microbiennes pourraient bien concerner jusqu'à notre espèce! Les études des microbiomes révèlent que nous sommes tous pris dans les mailles d'un réseau d'interactions, connectés notamment à de très nombreux microbes et virus, ainsi qu'à notre environnement. Selon l'évolutionniste Ford Doolittle, nous nous trouvons par conséquent dans une position unique: conscients d'appartenir à un réseau d'interactions qui conditionne l'avenir de notre espèce.

Comme l'atteste la pandémie de Covid-19, nos interactions avec les virus, par exemple, ne sont manifestement pas nécessairement stables ni confortables pour la survie de notre espèce. Là où certains politiques soulignent l'importance d'apprendre à vivre au quotidien dans un monde où frappent et frapperont les pandémies, Ford Doolittle, lui, souligne que sur le long terme, il pourrait être encore plus pertinent d'apprendre à évoluer avec les microbes.

Il est également essentiel de comprendre quelles propriétés architecturales des réseaux qui nous englobent favorisent leur évolution et leur stabilité. Les travaux sur les microbiomes contiennent en la matière des informations indispensables pour penser notre avenir commun, pas seulement sous forme antagoniste. En étudiant les microbiomes, on trouvera peut-être des listes pour développer des interactions robustes ou résilientes avec certains microbes, de façon à développer des symbioses hommes-microbes adaptées. On pourrait même, comme nous y invite Ford Doolittle, chercher à réaliser une nouvelle transition évolutive, quitte à sacrifier certains de nos intérêts égoïstement humains à la stabilité et à l'évolution d'un collectif biologique et environnemental plus large, plutôt que d'essayer de régner seuls dans une nature surpeuplée de microbes et de virus parfois hostiles.

L'avenir d'*Homo sapiens* passerait alors par son inscription comme composant d'un être multispécifique complexe, largement microbien, conscient d'évoluer et soucieux de sa persistance. ■

BIBLIOGRAPHIE

W. DOOLITTLE, Could this pandemic usher in evolution's next major transition?, *Current Biology*, vol. 30, pp. R841-R870, 2020.

Le feu sacré de la vie

La domestication du feu a eu notamment pour conséquence un inattendu allongement de la longévité. Au cœur de cette surprise de l'évolution : le microbiote !

L'ESSENTIEL

- L'homme se distingue des autres animaux notamment par la cuisson de ses aliments.
- Ce procédé entraîne la fabrication de composés plus ou moins toxiques dont beaucoup sont identiques à ceux produits pendant le vieillissement.
- Cette coïncidence a créé une pression de sélection pour nettoyer le corps humain de ces substances nocives.
- Le microbiote est un acteur majeur de cet assainissement en profondeur qui, par accident, a prolongé notre durée de vie.

L'AUTEUR

ANTOINE DANCHIN est chercheur aux Rodikos Labs, à l'institut Cochin, à Paris, et fondateur de la société Stellate Therapeutics.

C'est dimanche et l'heure du déjeuner approche. Des odeurs de cuisine vous mettent en appétit : le poulet rôtir, le pain chaud… Ces effluves résultent de la réaction de Maillard, par laquelle, sous l'effet de la chaleur, se transforment plusieurs composés des aliments. Ces molécules font partie de notre quotidien depuis la domestication du feu par nos ancêtres il y a quelque 1,5 million d'années. Cependant, cette réaction chimique n'a pas que des avantages, car elle

Nos ancêtres savaient-ils qu'en cuisant leurs aliments ils gagneraient en espérance de vie ?

produit de nombreuses substances plus ou moins nocives. Pour s'en prémunir, nous pouvons compter sur le microbiote avec qui nous coévoluons depuis toujours. Et cette association contre les effets indésirables du feu a peut-être eu une conséquence inattendue : l'allongement spectaculaire de la durée de vie de notre espèce. Par quel truchement ? C'est une longue histoire…

UN RÉGIME À PART

Qui commence par une observation. Le tube digestif humain est bien plus court que celui des autres grands singes et plus encore que celui des ruminants par exemple (*voir la figure page suivante*). Associée à une mâchoire plus petite et moins puissante que celle de nos cousins, cette particularité trahit une différence notable dans notre alimentation : essentiellement végétale chez les singes et omnivore chez nous. Le microbiote intestinal se nourrissant pour l'essentiel de ce qu'ingère son hôte a évolué en conséquence.

Chez les Primates, y compris l'homme, l'apport essentiel en carbone est fourni par les sucres complexes des végétaux. Or ceux-ci ne peuvent être directement digérés en raison du nombre limité d'enzymes dégradant ces polymères (les glycosidases) codées par nos génomes. Le microbiote, généralement très riche en ces enzymes, comble cette lacune et devient essentiel. Peu de familles bactériennes codent un grand nombre de glycosidases, mais celle des *Bacteroidaceae* est de celles-là, et elle est justement un composant majeur du microbiote intestinal des Primates.

Pourtant, l'homme dépend nettement moins de cet apport microbien que les autres singes. C'est qu'il est un animal original, car non seulement il est omnivore, mais il mange sa nourriture *cuite*. Cette pratique unique, et curieusement ignorée de la quasi-totalité des études consacrées aux microbiotes humains, accélère et simplifie considérablement la digestion des sucres complexes qui dépend donc moins de la flore intestinale. Cuire extrait aussi de nombreuses vitamines et permet à un intestin relativement court de remplir efficacement son office.

Ce changement dans les pratiques alimentaires au cours du processus d'hominisation a donc été suivi en parallèle d'une modification progressive et finalement importante des microbiotes associés, qui nous distinguent désormais >

de nos cousins. De fait, notre diversité microbienne est bien inférieure à la leur.

Autre particularité humaine, cuire sa nourriture a conduit notre espèce à abandonner un comportement alimentaire pourtant pris par beaucoup d'autres mammifères: la coprophagie, c'est-à-dire la consommation de selles. Cette habitude, surprenante à nos yeux, devient pourtant très compréhensible quand on pense qu'elle permet à l'animal de se réensemencer en microbes utiles. D'ailleurs, on remarque que les adeptes de cette pratique choisissent avec soin les excréments qu'ils consomment.

Cette habitude a néanmoins un coût: elle transmet immanquablement divers parasites. Cela explique pourquoi, chez l'homme, elle peut avoir disparu, mais indique là encore que le rôle de notre microbiote est certainement moins crucial que chez les autres animaux. Alimentation omnivore, cuisson, abandon de la coprophagie... explorons plus en profondeur cette coévolution entre mode de vie et microbiote.

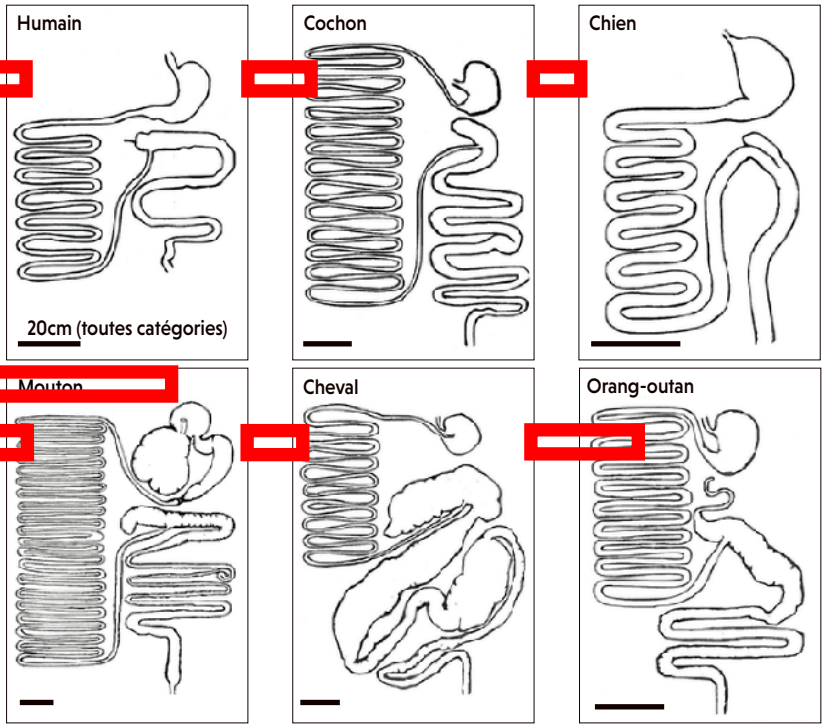
Si notre microbiote a une importance moindre, c'est que nos habitudes alimentaires diminuent notre dépendance à cet égard. Pour autant, reste-t-il des apports essentiels de notre microbiote intestinal? Pour le savoir, voyons comment nous avons accès à un métabolite essentiel à notre survie, et spécifiquement synthétisé par des microbes: la vitamine B_{12}.

AVEC OU SANS COENZYMES?

Sous l'étiquette «B_{12}», on regroupe une famille de composés exclusivement synthétisés par certaines espèces de bactéries et d'archées. Ce sont des coenzymes, c'est-à-dire des molécules indispensables à l'activité catalytique d'enzymes. En l'occurrence, celles en question ici sont cruciales: la méthionine synthase, qui produit l'acide aminé méthionine, dont l'apport par la nourriture est insuffisant, et la méthylmalonyl-CoA mutase mitochondriale, enzyme de détoxification très importante. On commence aussi à découvrir d'autres activités dépendant de la B_{12} qui retarderaient le vieillissement.

Puisque d'origine bactérienne, il faut bien que la B_{12} provienne d'un microbiote. L'hypothèse la plus simple serait qu'elle soit produite par notre microbiote intestinal, et plutôt par celui qui se trouve au début de l'intestin grêle pour qu'elle puisse être absorbée, mais est-ce bien le cas? Une autre source possible est l'alimentation, qui apporterait de la B_{12} fabriquée ailleurs par les bactéries et archées qui en sont capables, mais quelle alimentation? Les plantes terrestres, comme beaucoup de bactéries, ne fabriquent ni n'utilisent de B_{12}, mais c'est au prix d'un coût métabolique considérable: sans B_{12}, les méthionines synthases végétales ont une activité si faible qu'elles doivent être produites en grande quantité.

Au contraire, utiliser la B_{12} est très efficace. Cependant, la synthèse de ces coenzymes par



Comparé aux autres animaux, et particulièrement aux herbivores, l'être humain a l'un des tube digestifs les plus courts. Nos habitudes alimentaires comme l'omnivorie l'expliquent.

les bactéries et les archées est génétiquement très coûteuse, puisqu'il faut des enzymes codées par plus de 30 gènes pour y parvenir. On le voit, la synthèse de la méthionine conduit à un cas remarquable d'équilibre entre exigences contradictoires, où les microbiotes jouent un rôle central. Les plantes ont opté pour l'indépendance vis-à-vis de la B_{12}, alors que les animaux ont choisi de l'extraire de leur environnement, mais au prix d'une association nécessaire avec des microbes.

Le résultat de ces stratégies différentes confère un rôle tout particulier aux microbiotes intestinaux. En ce qui concerne l'homme, nous avons étudié la contribution possible du microbiote d'un ensemble d'individus vivant dans des conditions très différentes, puis évalué quantitativement la présence de microorganismes producteurs de B_{12}. L'analyse semble sans appel, même si elle est limitée au microbiote fécal: le microbiote humain est généralement trop pauvre en bactéries productrices de B_{12} pour répondre aux besoins de l'hôte. Problème. Nous n'avons pas assez de microbes fabriquant de la B_{12}, et les plantes en sont dépourvues. Comment dès lors se procurer ces coenzymes indispensables à notre métabolisme et dont la carence a des conséquences notables sur la santé, le vieillissement et les capacités cognitives?

À partir d'une alimentation non végétale. En effet, une source majeure de B_{12} est la consommation de produits animaux (la coprophagie en est une autre), en particulier de mammifères polygastriques, comme la vache. C'est sans doute l'une des raisons de l'importance de la domestication ancienne de ces animaux. Dotés d'un

© D'après J. Furness et al., J. of Animal Science, 93(2):485, 2018

microbiote complexe de grande taille, ils ont un intestin structurellement apte à un développement microbien considérable, et leur corps (et donc leur viande) est le plus souvent riche en vitamine B_{12}. Cet exemple le montre, à l'inverse de bien d'autres espèces, c'est la nourriture et non notre microbiote, malgré son rôle important pour bien d'autres aspects, qui nous apporte l'essentiel de nos ressources alimentaires.

CUIRE ET VIEILLIR

L'être humain, nous l'avons dit, est sans équivalent à cet égard puisque la base de son alimentation est faite de nourriture cuite. Bien que certains animaux sachent utiliser le feu, comme certains oiseaux prédateurs qui s'emparent de tisons pour propager un incendie, affolant les animaux terrestres qui sont alors des proies faciles, le genre *Homo* est le seul à l'avoir domestiqué, bien avant l'apparition de l'homme moderne. Le feu a été utilisé à la fois pour chasser, pour confectionner des outils, et pour cuire les aliments, qu'ils soient végétaux ou animaux. Or, la cuisson altère fortement les molécules organiques et, lorsqu'elle n'est pas trop poussée, les rend bien plus digestes, tout en permettant la libération de vitamines essentielles.

Une conséquence majeure de la cuisson est qu'il fallait beaucoup moins de nourriture pour satisfaire nos besoins quotidiens. Cette révolution a dégagé beaucoup de temps, utilisable pour des activités non essentielles à la survie et propices au développement de cultures complexes. Par ailleurs, depuis la domestication du feu, des processus de sélection génétique positifs tenant compte des altérations chimiques résultant de la cuisson, se sont développés. Et c'est à cette chimie que fait aussi face notre microbiote intestinal!

La cuisson produit des composés originaux résultant de la réaction dite «de Maillard», qui en fait rassemble plusieurs réactions chimiques (*voir la figure ci-contre*). Cette famille de réactions découvertes en 1911 se produit lorsque des acides aminés et certains sucres réagissent ensemble, sous l'effet du chauffage, engendrant une série d'intermédiaires réactifs de plus en plus complexes à mesure que la cuisson avance. On doit à cette réaction la caramélisation des aliments, la texture et la couleur de la croûte du pain, le doré des viandes rôties... Souvenez-vous du repas dominical de l'introduction.

De façon remarquable, les produits de la réaction de Maillard sont savoureux. Cela leur confère un rôle positif dans les habitudes alimentaires. Même les singes et les souris, par exemple, les apprécient alors qu'ils ne cuisent pas leurs aliments! On en déduit à la fois que ces animaux ont les récepteurs gustatifs adéquats, mais aussi qu'ils peuvent en tirer profit.

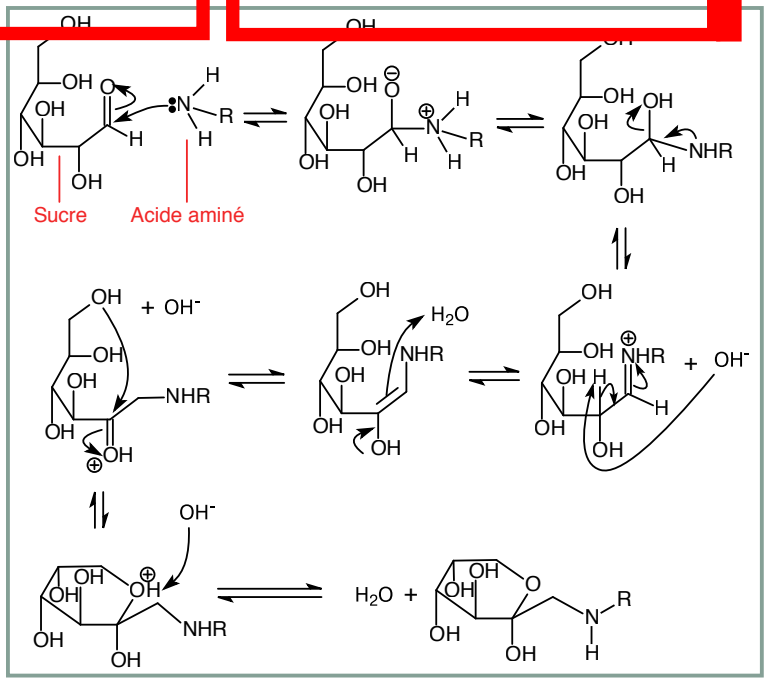
La raison de cette situation apparemment paradoxale est que les réactions que nous constatons lors de la cuisson ont en réalité lieu dans

NOTRE ESPÈCE A ABANDONNÉ UN COMPORTEMENT ALIMENTAIRE POURTANT PRISÉ PAR BEAUCOUP D'AUTRES MAMMIFÈRES : LA COPROPHAGIE

toutes sortes de circonstances et pas seulement lors d'un chauffage. Ce sont des «accidents» métaboliques inévitables dus à la réactivité des composants de la cellule. Elles sont simplement plus lentes à froid qu'à chaud. Elles contribuent au goût «faisandé» longtemps apprécié des tables royales. Les animaux charognards y sont très sensibles. Mieux, l'«umami» des Japonais, le cinquième goût, serait associé à certains dérivés de la réaction de Maillard.

Pourtant ces composés sont loin d'être systématiquement bénéfiques. Ils évoluent ensuite *via* une série de réactions impliquant des réarrangements dits «d'Amadori» (*voir la figure ci-dessous*), communs à une variété de substances chimiques, dont certaines sont présentes aussi dans certaines réactions enzymatiques naturelles. Les réarrangements d'Amadori produisent des produits dits «de glycation avancée» (notés AGE, pour *advanced glycation endproducts*) qui participent à de nombreux types de réactions inflammatoires et interfèrent avec le métabolisme général du glucose. Ils sont une cause >

Les réactions de Maillard consistent, schématiquement, en la condensation d'un sucre et d'un acide aminé, suivi de nombreux réarrangements (dits «d'Amadori») conduisant à la formation de molécules odorantes : celles de la viande rôtie et du pain chaud.



possible de la résistance à l'insuline dans les adipocytes et les cellules musculaires, caractéristique de l'obésité et du diabète.

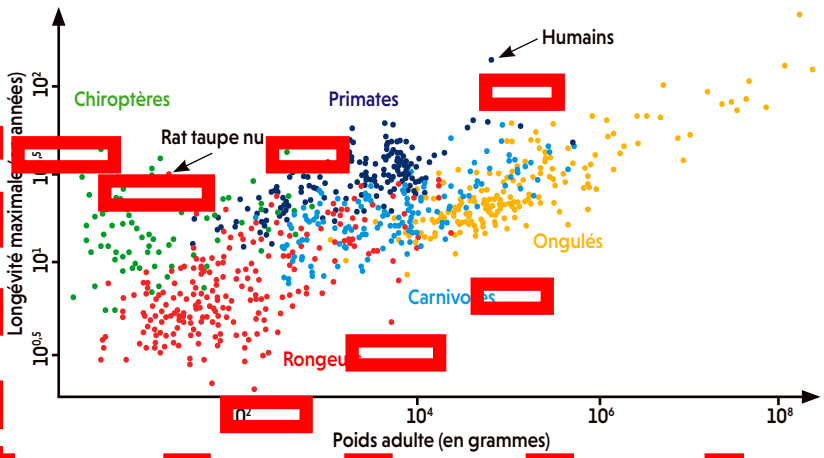
D'autres conséquences de la cuisson des aliments ont été moins souvent prises en considération, mais sont tout aussi importantes. Les molécules asymétriques, comme les acides aminés, existent sous deux formes, images l'une de l'autre dans un miroir, notées L et D, la première étant largement prédominante chez les êtres vivants. Or la cuisson accélère les processus de racémisation, c'est-à-dire des réarrangements moléculaires transformant ici les formes normales L en leur image D aboutissant à un équilibre entre les deux. Ce n'est pas anodin quand on sait par exemple que les formes D des acides aminés aspartate et sérine sont des neuromédiateurs. Le chauffage dénature aussi les protéines: elles perdent leur conformation tridimensionnelle normale et se replient sous des formes anormales qui s'agrègent, ce phénomène étant par ailleurs associé à la neurodégénérescence, par exemple. Là encore, ces deux réactions ont aussi lieu naturellement au sein des cellules, elles sont juste plus lentes en l'absence de chaleur.

Ainsi, avantageuse en termes d'extraction des nutriments, la cuisson des aliments crée également moins une charge métabolique importante. Plus précisément, l'ensemble des réactions accélérées par la chaleur (Maillard, racémisation...) produit des composés associés par ailleurs au vieillissement, naturel et plus étalé dans le temps des cellules. La chimie de la cuisson n'est pas très différente de celle du vieillissement!

Il s'ensuit que l'espèce humaine a évolué, pendant des millions d'années, en parallèle avec une activité qui la conduisait quotidiennement à côtoyer un nombre important de produits issus des conséquences chimiques du vieillissement. Il est donc concevable que la sélection naturelle ait intégré peu à peu cette situation au sein du génome humain, recrutant pour ce faire des activités présentes auparavant, et dont le rôle était la gestion des inévitables accidents métaboliques. C'est là qu'entre en scène la longévité humaine.

D'UNE PIERRE DEUX COUPS

Le mode du transhumanisme prône l'idée que la vie humaine est courte, trop courte et qu'il sera facile de la prolonger. Mais en nous comparant aux autres mammifères et même aux autres primates, nous découvrons avec surprise que nous vivons déjà nettement plus longtemps que ce que laissent présager divers paramètres comme la taille de notre corps ou le volume de notre cerveau (*voir la figure ci-dessus*). L'exploration de la longévité des animaux nous apprend encore plus: ce sont les animaux volants (oiseaux, chauves-souris...) qui, proportionnellement à leur taille, vivent le plus longtemps. Cette observation semble paradoxale, car les processus métaboliques nécessaires au vol produisent des dérivés



Lorsqu'on s'intéresse à la longévité des espèces animales en fonction de leur poids, on observe une relation mathématique (peu complexe, une loi de puissance) à laquelle se conforment de nombreux groupes (rongeurs, ongulés, carnivores...). Cependant, deux types d'animaux s'en écartent: ceux qui volent *(les chiroptères, en vert)* et... l'être humain. Les deux bénéficient d'un métabolisme efficace pour éliminer les produits nocifs liés au vol ou à la cuisson des aliments

de l'oxygène responsables d'un «stress oxydant» nocif, mais universel. De fait, ces composés sont aussi incriminés dans le vieillissement. Voler procure un avantage considérable en ouvrant l'accès à une troisième dimension du monde. On comprend donc que cette aptitude soit apparue plusieurs fois, et de façon convergente, au cours de l'évolution. Mais il y a une contrepartie: voler requiert une consommation d'énergie considérable et disponible immédiatement. Cela suppose une organisation unique du métabolisme énergétique, fondée à la fois sur un stockage efficace de réserves, sur la mobilisation d'une énorme quantité d'oxygène pour la mise en œuvre de ces réserves et, plus encore, sur un indispensable processus de remédiation aux conséquences néfastes du stress oxydant produit par le métabolisme énergétique. L'efficacité de ce dernier est la clé de longévité des animaux volants.

La leçon à tirer est que la coévolution entre une chimie biologique potentiellement toxique et un comportement animal conduit à l'émergence de solutions efficaces dont les conséquences dépassent largement le processus à l'origine de la sélection du nouveau comportement. Dans le cas de l'homme moderne, sa coévolution avec l'utilisation de nourriture cuite potentiellement toxique a conduit au recrutement d'activités enzymatiques détoxifiantes préexistantes et destinées initialement à un usage différent. La nourriture cuite et les produits du vieillissement étant de même nature, ces activités ont donc, accidentellement, conduit à accroître de manière importante la longévité du dernier maillon de la chaîne, à savoir l'homme moderne. On retrouve là un heureux hasard, un de ces «écoinçons» de la basilique Saint-Marc (*spandrels* en anglais) par lequel le paléontologue américain Stephen Jay Gould explique comment une propriété connexe (ici, la longévité) peut apparaître à côté de la sélection d'une autre (le vol ou l'adaptation à la cuisson des aliments).

D'où vient cette activité détoxifiante qui prolonge notre longévité? La première barrière contre la toxicité des dérivés de la cuisson et

© D'après S. Maab et V. Gladyshevac, Sem. in Cell & Dev. Biology, vol. 70, pp. 190-203, 2017

formée par le microbiote intestinal. Et de fait, les quelques analyses menées en ce sens montrent une action positive du microbiote dont le rôle protecteur est lié à sa capacité à métaboliser les composés toxiques issus de la cuisson, notamment ceux résultant du processus de glycation lié à la réaction de Maillard. D'ailleurs les gènes et les microorganismes impliqués servent aussi à neutraliser les poisons végétaux.

Le rôle de ces gènes et de ces microorganismes est cependant difficile à mesurer, car ils contribuent aussi à la modulation de la réponse immunitaire contre certains microbes, ainsi qu'au contrôle du caractère pro-inflammatoire des dérivés AGE. Les molécules les plus grosses ne passent pas la barrière de l'épithélium intestinal, mais il en va autrement des petits métabolites comme les acides aminés modifiés par les sucres. Les quelques études sur le microbiote de personnes très âgées n'ont pas été orientées pour comprendre cet aspect du métabolisme. Il s'ensuit qu'on ne sait pas encore vraiment quels gènes sont associés à une longévité significative. On sait néanmoins que beaucoup de bactéries identifiées dans ces conditions possèdent des «déglycases» qui pourraient avoir un rôle important.

Une fois le filtre microbien passé, les métabolites caractéristiques de la cuisson traversent l'épithélium intestinal et se retrouvent dans la circulation, en sus des analogues liés au vieillissement produits par le métabolisme normal de l'hôte. Pouvons-nous identifier des gènes qui auraient contribué à assurer le nettoyage de ces molécules potentiellement nuisibles et ainsi auraient favorisé une longévité humaine supérieure à celle des autres Primates?

Ce qui est en jeu ici, c'est le recrutement d'une structure préexistante dont l'activité a évolué peu à peu pour satisfaire au mieux une nouvelle fonction. On s'attend donc à trouver dans la collection des gènes qui gèrent le fardeau du métabolisme de la nourriture cuite, certains gènes connus pour remplir d'autres fonctions, par exemple neutraliser la toxicité d'un grand nombre de plantes. Si les hommes de Néandertal et les Denisoviens ont acquis quelques variants de gènes conférant une résistance accrue à ces composés toxiques, la majeure partie de la résistance aux produits de cuisson était sans doute déjà présente chez nos ancêtres communs. Ne serait-ce que parce qu'il fallait bien que les cellules gèrent les inévitables accidents métaboliques universels, dont les glycations par exemple, font naturellement partie.

L'analyse de génomes anciens a mis en évidence des gènes soumis explicitement à une pression positive ou négative durant l'évolution du genre *Homo*. En dehors de gènes liés au système immunitaire, cette liste est très courte. Elle comprend des systèmes d'export de métabolites toxiques, des systèmes de réparation de produits oxydés, mais aussi une famille de déglycases,

LA CHIMIE DE LA CUISSON N'EST PAS TRÈS DIFFÉRENTE DE LA CHIMIE DU VIEILLISSEMENT

importantes pour la réparation des protéines modifiées par les sucres réactifs. On trouve enfin un récepteur des produits de type AGE qui déclenche toute une cascade de régulations protectrices. Ces deux derniers exemples sont directement impliqués dans la maladie de Parkinson et celle d'Alzheimer.

LE MICROBIOTE PROTECTEUR

Le microbiote joue un rôle tampon important pour diminuer la charge en dérivés toxiques issus de la cuisson dans le sang et plusieurs études ont démontré un effet protecteur explicite de ce microbiote spécialisé chez les rongeurs et peut-être chez les personnes très âgées. Il est cependant difficile de faire le lien avec le vieillissement, en particulier parce que le régime alimentaire change avec l'âge, et les résultats des études dans ce domaine sont souvent contradictoires.

Il n'empêche, le scénario général est là, et on peut le récapituler. La longévité maximale humaine est exceptionnelle, et pour l'expliquer on doit trouver dans les relations entre l'animal humain et son environnement quelque chose qui le distingue de ses cousins. L'une d'elles est la cuisson des aliments. Cette opération entraîne la production de composés, dont beaucoup sont identiques aux métabolites produits lors du vieillissement. La coévolution de ces accidents du métabolisme et d'habitudes originales a créé une pression de sélection pour se débarrasser de la charge chimique correspondante, et des fonctions *ad hoc* préexistantes ont été recrutées à cette fin, avec une participation importante du microbiote en première ligne. Il en a résulté un nettoyage général du corps humain des composés nocifs, ce qui a prolongé notre durée de vie.

Aller plus loin nécessite des études microbiologiques nouvelles et spécifiques où l'effet de la cuisson serait explicitement pris en compte. Elles doivent aussi impérativement porter sur notre espèce, car l'utilisation d'animaux modèles comme les rongeurs, ou même les singes, ne peut donner d'indications sérieuses sur ce qui arrive à l'homme. Or c'est le cas de la plupart des études... Au lieu d'utiliser ce qu'on a sous la main pour l'adapter aux questions posées, il conviendrait de procéder à l'envers, et de construire et choisir ses modèles en fonction de la question que l'on se pose. En attendant, profitons de notre extraordinaire longévité... notamment pour nous régaler de plats délicieusement cuits! ■

BIBLIOGRAPHIE

metagenomics of gut microbiota in humans with up to extreme longevity and the increasing role of xenobiotic degradation, ***MSystems*****, vol. 5, pp. e00124-20, 2020.**

V. CEPAS *ET AL.*, Redox signaling and advanced glycation endproducts (AGEs) in diet-related diseases, ***Antioxidants*****, vol. 9, p. 142, 2020.**

T. B. BO *ET AL*, Coprophagy prevention alters microbiome metabolism, neurochemistry, and cognitive behavior in a small mammal, ***ISME J.*****, prépublication en ligne, 2020.**

A. MOELLER, The shrinking human gut microbiome, ***Current Opinion in Microbiology*****, vol. 38, pp. 30-35, 2017.**

J. GOWLETT, The discovery of fire by humans: a long and convoluted process, ***Phil. Trans. R. Soc. B*****, vol. 371, 20150164, 2016.**

Cache-cache dans l'intestin

Comment les bactéries du microbiote intestinal échappent-elles aux bactériophages, les virus qui les ciblent ? En s'en tenant à distance. Et gare au moindre écart.

© Shutterstock.com/Ruta Production

Les interactions entre les populations de lièvres et d'aigles éclairent les mécanismes de coexistence de bactéries et de bactériophages dans l'intestin.

L'ESSENTIEL

- Les bactéries sont la cible de virus particuliers, les bactériophages.
- Pourtant, certaines bactéries du microbiote intestinal semblent épargnées par ces prédateurs bien présents.
- Cet état de fait résulte d'une répartition des deux populations dans deux espaces biogéographiques de l'intestin bien distincts.
- Les bactéries sont à l'abri dans le mucus, tandis que les virus hantent la lumière intestinale.

LES AUTEURS

LORENZO CHAFFRINGEON est doctorant à Sorbonne Université, au Centre de recherche Saint-Antoine et à l'institut Pasteur, à Paris.

LAURENT DEBARBIEUX est directeur de recherche et responsable de l'équipe Bactériophage, bactérie, hôte, à l'institut Pasteur, à Paris.

LUISA DE SORDI est maîtresse de conférences à Sorbonne Université, au Centre de recherche Saint-Antoine, à Paris.

Haut dans le ciel, un aigle plane, scrutant les prairies qu'il survole. Soudain, c'est le piqué. À une vitesse vertigineuse, le rapace fond sur un lièvre imprudemment sorti de son terrier. Il s'envolera avec dans ses serres son futur dîner. Cet épisode, dramatique pour l'un des protagonistes, illustre un modèle de dynamique des populations dit «source-puits» selon lequel une hétérogénéité spatiale crée des refuges pour les proies alors inaccessibles aux prédateurs. Au sein de ces sanctuaires, les proies peuvent se reproduire à l'abri et former une source. Au gré de leurs déplacements, une partie de ces proies sont parfois exposées aux prédateurs, hôtes du puits. Valable pour les lièvres et les aigles, ce modèle l'est tout autant pour les bactéries du microbiote intestinal et les bactériophages, des virus qui les utilisent pour se reproduire à leurs dépens. Explication.

L'intestin est un organe hétérogène en diamètre, longueur et forme. Physiquement, on y distingue des villosités (les replis), des cryptes (les creux) et le lumen, nom donné au centre de la cavité intestinale. Ces structures sont soumises à une succession de contractions grâce auxquelles le bol alimentaire progresse. La paroi de l'intestin, barrière entre le contenu du lumen et le sang, est principalement composée de cellules spécialisées dans l'absorption de nutriments, les entérocytes, et de cellules dites «mucipares» productrices de mucus. Cette substance visqueuse faite de sucres et de protéines contribue à la fonction de barrière qui, en tapissant les cellules de l'épithélium, les protège. Ensemble, ces structures sont autant de territoires distincts du «continent» que représente l'intestin (*voir la figure page suivante*).

Les habitants, c'est-à-dire les nombreux microorganismes du microbiote intestinal, remplissent des rôles de mieux en mieux connus: faciliter l'absorption des nutriments, contribuer au métabolisme intestinal et même éduquer le système immunitaire. Cependant, la plupart des études concernant le microbiote se concentrent sur les bactéries et ignorent souvent les autres microorganismes telles que les levures et plus encore les virus. Pourtant, comme tout environnement hébergeant des microorganismes, l'intestin renferme de nombreux virus dont les plus abondants sont les bactériophages qui ont pour cible les bactéries.

DES VIRUS À BACTÉRIES

Découverts au début du XX^{e} siècle, ces virus ne peuvent pas infecter les cellules humaines. Mais ils se comportent comme n'importe quel autre virus à l'égard des bactéries. D'abord, ils reconnaissent des motifs composés de protéines ou de sucres exposés à la surface de l'hôte bactérien. Ces motifs varient entre chaque espèce bactérienne et même souvent entre chaque souche et confèrent donc une spécificité d'hôtes à chaque bactériophage. Une fois la bactérie reconnue, le bactériophage injecte son génome dans le cytoplasme, qui reconfigure la machinerie cellulaire de la bactérie afin qu'elle produise de nouveaux virus. Au terme du processus, la bactérie meurt et libère des bactériophages prêts à infecter d'autres bactéries.

Depuis plus d'un siècle, les travaux sur les bactériophages en laboratoire ont notablement éclairé le fonctionnement des cellules et des virus. Mais l'étude de ces agents infectieux dans l'environnement, qu'il s'agisse des océans, >

> des sols ou au sein d'animaux ou végétaux n'a pris son essor que ces vingt dernières années.

Face à une population microbienne diversifiée, un bactériophage, par sa spécificité d'hôte, ne va initialement infecter que certaines bactéries et produire de nouveaux virions qui parfois acquièrent par mutation la capacité d'infecter d'autres bactéries. Cette évolution virale est restreinte à la fois par la nature même du bactériophage (tous n'ont pas une capacité évolutive identique) et par les moyens de défense dont les bactéries sont équipées.

UNE COURSE AUX ARMEMENTS

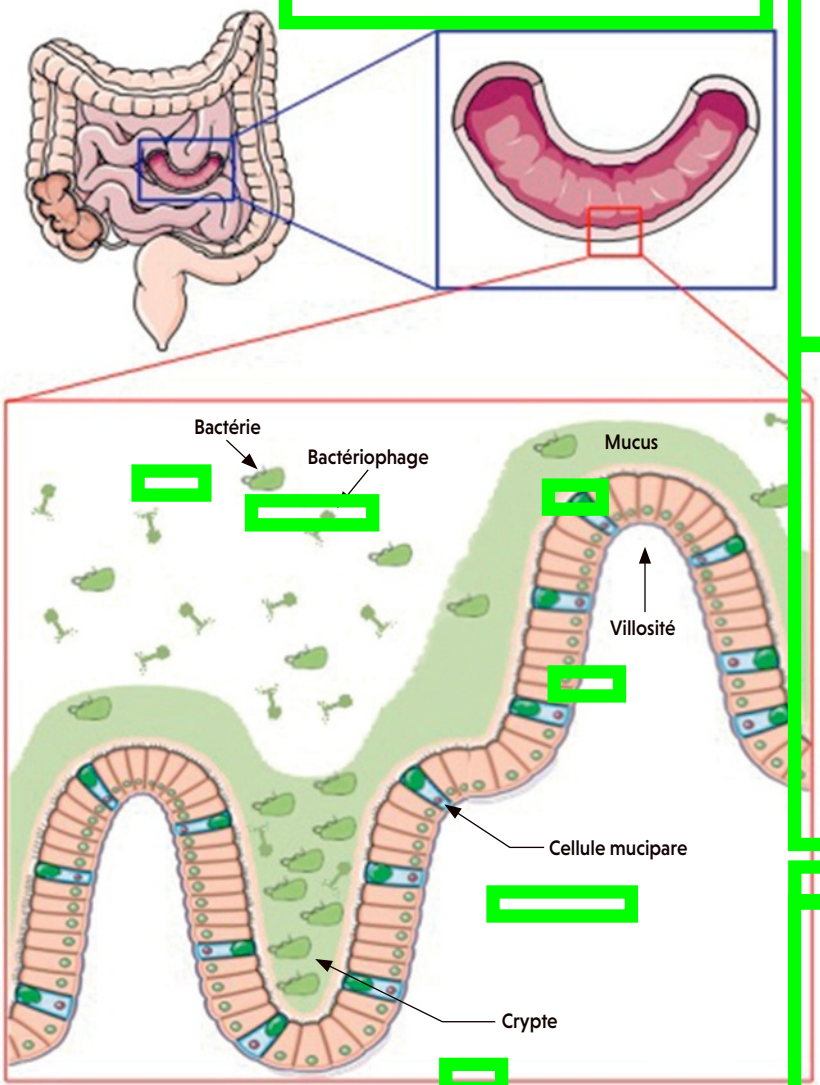
En laboratoire, lorsque bactéries et bactériophages sont placés dans un environnement homogène, la proie développe tôt au tard un moyen de défense. En effet, les bactéries évoluent aussi et certaines voient leurs récepteurs muter, ce qui nuit à leur reconnaissance par le bactériophage. Elles utilisent aussi des systèmes de restriction qui détruisent le génome du bactériophage dans le cytoplasme. Ainsi, placés en présence les uns des autres, bactéries et bactériophages s'affrontent en utilisant armes et moyens de défense variés. Cette « course aux armements » n'est rien d'autre qu'une coévolution lors de laquelle les populations de bactéries et bactériophages se transforment. L'une des caractéristiques essentielles de cette coévolution repose sur des variations de l'abondance des bactéries et des bactériophages au cours du temps et sur le fait que les bactéries sont tantôt sensibles, tantôt résistantes aux bactériophages. Parfois, l'une des deux populations l'emporte sur l'autre, qui disparaît alors.

Qu'en est-il dans l'intestin? Des études expérimentales avaient paradoxalement montré l'absence de bactéries résistantes aux bactériophages dans l'intestin d'animaux contenant pourtant des proportions équivalentes de bactéries et de bactériophages. De plus, de récents travaux chez l'être humain en bonne santé ont révélé que la composition de son microbiote intestinal restait stable au cours du temps, ce qui signifie que les bactéries et les bactériophages coexistent durablement. Comment ces deux populations antagonistes peuvent-elles cohabiter dans le même environnement sans que l'une ne l'emporte sur l'autre? C'est ce que nous avons voulu savoir. La solution est fondée sur la biogéographie de l'intestin.

D'abord, dans un modèle murin, grâce à des prélèvements effectués au cours du temps, nous avons mis en évidence que les bactéries n'étaient pas au contact des bactériophages présents dans l'intestin: les échantillons ne contenaient que des bactéries sensibles aux bactériophages (dans le cas contraire, elles auraient développé des résistances). Or ces virus étaient bel et bien présents en abondance ce qui signifiait qu'ils étaient capables de se multiplier, ce qui n'est possible qu'aux dépens des bactéries. Sans bactéries, des bactériophages administrés une seule fois ne font que passer dans le tube digestif sans pouvoir y résider durablement. Ainsi, la coexistence entre bactéries et bactériophages n'était pas principalement causée par une course à l'armement.

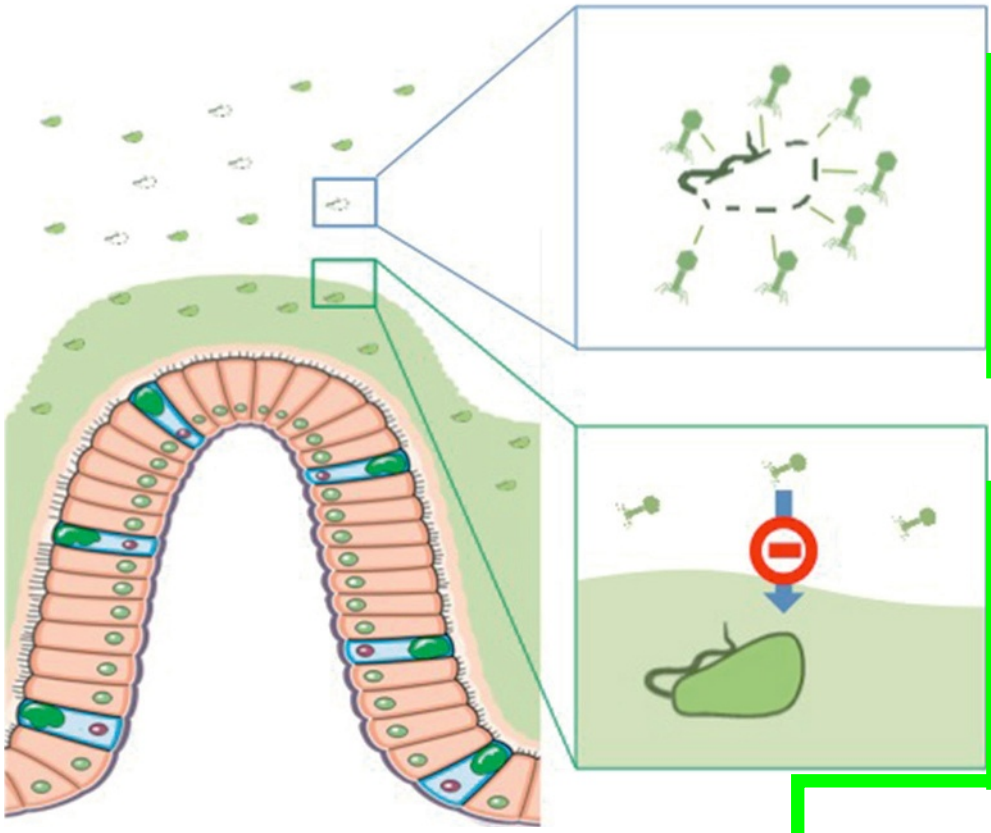
CHACUN À SA PLACE

Pour expliquer le phénomène, nous nous sommes penchés sur l'environnement dans lequel les interactions entre bactéries et bactériophages prennent place, et plus précisément sur la répartition des proies (les bactéries) et des prédateurs (les bactériophages) dans les deux compartiments qui sont le lumen et le mucus externe. Une quantité plus réduite de bactériophages était observée dans la partie mucosale par comparaison à la partie luminale.



L'intestin n'est pas un milieu homogène. Il se décompose en territoires, avec notamment une distinction entre la couche de mucus *(en vert)* et la lumière de l'intestin, le lumen. Cette biogéographie est la clé de la cohabitation des bactéries et des bactériophages.

© L. Chaffringeon, L. Debarbieux et L. De Sordi



Dans la couche de mucus qui tapisse la paroi intestinale, les bactéries restent à l'abri des bactériophages du lumen. Si l'une d'elles s'aventure dans cette zone, elle sera la proie du virus, de la même façon qu'un lièvre sortant de son terrier est vulnérable aux attaques d'un prédateur comme l'aigle.

RÉUNIS, BACTÉRIES ET BACTÉRIOPHAGES SE LIVRENT À UNE COURSE AUX ARMEMENTS. CE N'EST PAS LE CAS DANS L'INTESTIN !

Les bactériophages étant dépourvus de motilité (ils ne peuvent se déplacer par leurs propres moyens), ils subissent donc une diffusion passive, au gré des mouvements internes à l'intestin. Les bactéries quant à elles sont équipées de structures spécialisées grâce auxquelles elles se meuvent activement y compris au sein du mucus afin, par exemple, d'y trouver des nutriments.

Ainsi, les bactéries nichées dans le mucus seraient physiquement protégées des bactériophages planant dans le lumen. À l'abri, les bactéries ne sont pas sous la pression des bactériophages et ne développent pas le mécanisme de défense, demeurant sensibles à ceux-ci. Lorsque la production de mucus entraîne certaines bactéries vers la lumière intestinale, elles deviennent alors accessibles aux bactériophages qui les utilisent pour se multiplier et maintenir leur abondance.

On retrouve le modèle « source-puits » des aigles et des lièvres (*voir la figure ci-contre*) ! Ainsi, la biogéographie intestinale contribue à la coexistence entre bactéries et bactériophages et explique pourquoi les dynamiques des populations dans cet environnement sont différentes de celles observées au laboratoire.

Alors qu'*in vitro* une telle coexistence repose essentiellement sur la fluctuation de populations bactériennes sensibles et résistantes aux bactériophages, l'équilibre qui s'établit dans l'intestin se fonde lui sur la biogéographie de cet organe. Ce facteur environnemental n'est certainement pas le seul à intervenir dans ces équilibres. En effet, dans certaines pathologies comme les cancers du côlon mais aussi dans des maladies extra-intestinales comme l'autisme ou la dépression, les équilibres entre bactéries et bactériophages sont modifiés. Parfois l'environnement lui-même est perturbé provoquant une modification des interactions entre bactériophages et bactéries. C'est le cas dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin où une couche de mucus altérée pourrait limiter l'effet protecteur qu'elle procure aux bactéries vis-à-vis des bactériophages, accentuant le déséquilibre du microbiote déjà présent.

À ce jour, seules des hypothèses sont émises pour expliquer ces variations. Les recherches en cours dévoileront à coup sûr de nouvelles facettes de ces interactions dynamiques avec à la clé, éventuellement, des approches thérapeutiques originales. Mais elles ne pourront rien pour les lièvres imprudents. ■

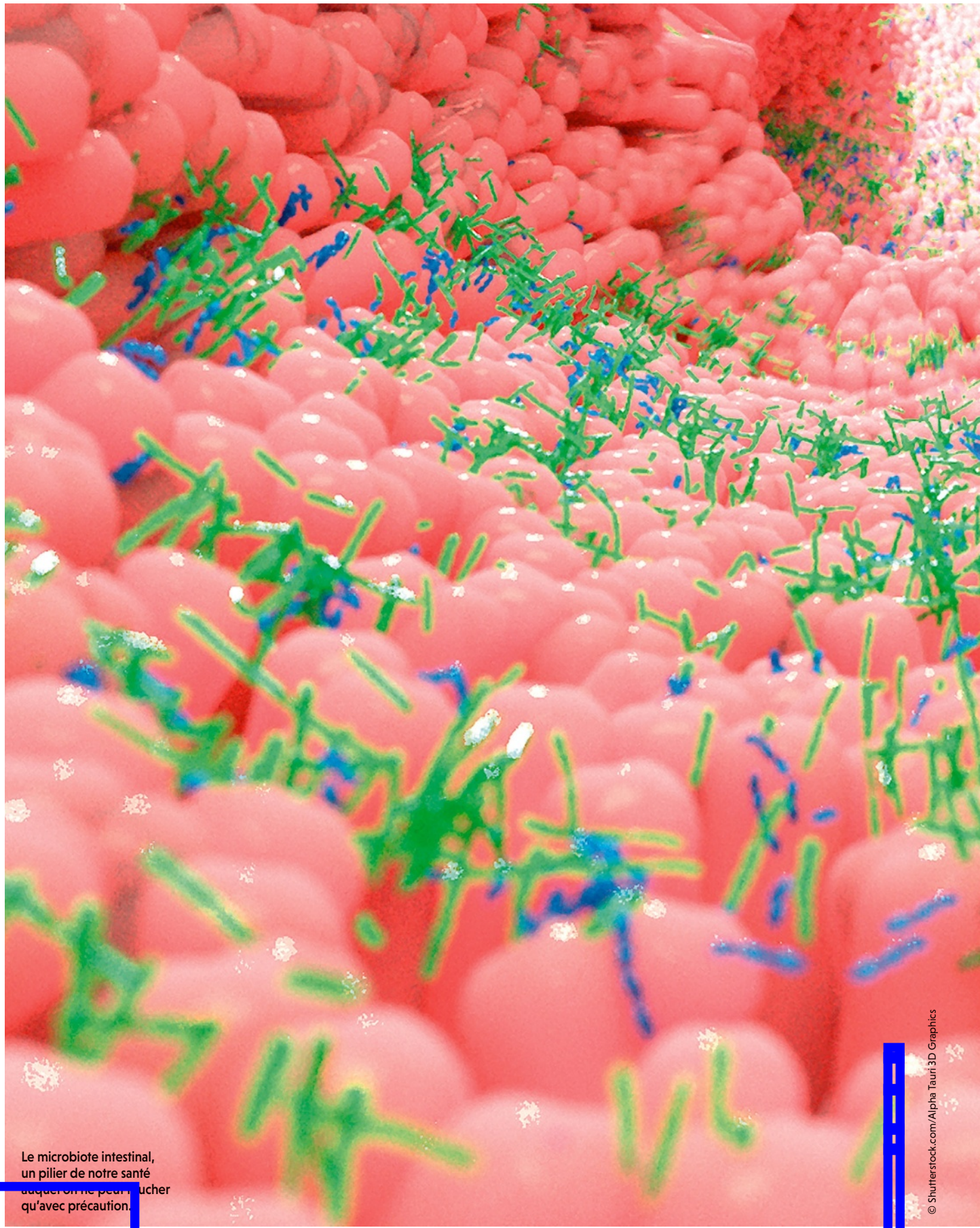
BIBLIOGRAPHIE

M. LOURENÇO ET AL., **The spatial heterogeneity of the gut limits predation and fosters coexistence of bacteria and bacteriophages,** *Cell Host & Microbe*, vol. 28, pp. 1-12, 2020.

sdecoret/Shutterstock.com

INDISPENSABLES À NOTRE SANTÉ

Lorsqu'on s'intéresse à des souris axéniques, c'est-à-dire dépourvues de microbiote, on découvre l'étendue des effets de cette communauté microbienne sur l'organisme tout entier. Et la liste est longue ! Ainsi, un microbiote dysfonctionnel est associé à des maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité, des maladies cardiovasculaires, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des allergies, certains cancers, des troubles de l'humeur, l'anxiété, la dépression, l'autisme, les maladies neurodégénératives (Parkinson et Alzheimer)... Pour les traiter, sera-t-il possible d'agir sur le microbiote, notamment intestinal ? Il semble que oui.



Le microbiote intestinal, un pilier de notre santé auquel on ne peut toucher qu'avec précaution.

© Shutterstock.com/Alpha Tauri 3D Graphics

Soigner par le microbiote : où en est-on ?

Les premières applications de thérapies fondées sur le microbiote apparaissent, mais il reste encore beaucoup à apprendre des liens entre cette flore et la santé. Alors laissons faire chercheurs et médecins !

L'ESSENTIEL

- Aujourd'hui, tout le monde sait que le bon fonctionnement de notre microbiote intestinal est essentiel à notre santé.
- Favoriser le bon fonctionnement de la flore intestinale est donc une piste intéressante de prévention et de thérapie.
- Aujourd'hui, on dispose de quatre moyens pour influer sur le microbiote: l'alimentation, les prébiotiques, les probiotiques et la transplantation de microbiote fécal.
- Seules les deux dernières ont fait la preuve de leur efficacité dans quelques maladies.
- Beaucoup de travaux sont encore nécessaires pour faire du microbiote un levier important en médecine.

LES AUTEURS

NATHALIE ROLHION
est chercheuse au centre de recherche Saint-Antoine (Sorbonne Université, Inserm) et au centre de médecine du microbiome, à Paris.

HARRY SOKOL
est professeur de gastroentérologie à l'hôpital Saint-Antoine, chercheur au centre de recherche Saint-Antoine (Sorbonne Université, Inserm), à l'institut Micalis (Inrae, Jouy-en-Josas) et au centre de médecine du microbiome, à Paris, ainsi que cofondateur de Exeliom biosciences.

Un robot mixeur, une passoire, de l'eau et quelques autres éléments, dont un donneur prétendument sain. C'est la liste des ingrédients nécessaires pour réaliser soi-même une transplantation de microbiote fécal! Rien de moins. Sur internet, on compte de plus en plus les tutoriels où les auteurs vantent les bienfaits de cette pratique (l'objectif est de reconstituer une flore intestinale à partir de celle d'une personne saine). Ils y racontent comment elle les a aidés à surmonter divers troubles et donnent tous les conseils pour y procéder soi-même. En revanche, sont soigneusement passés sous silence les nombreux risques associés à ce «traitement» fait maison lorsqu'il n'est pas encadré médicalement, à commencer par le risque de s'administrer de mauvaises bactéries. Comment expliquer cet engouement?

En quelques années, les connaissances sur le microbiote intestinal ont fait un bond considérable et ont eu beaucoup de succès auprès du grand public, notamment par le biais de best-sellers. Tout le monde sait désormais qu'une flore riche et variée est associée à une bonne santé. C'est un fait établi. À l'inverse, un déséquilibre de la flore intestinale est associé à de nombreuses pathologies, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les troubles du métabolisme (obésité, syndrome métabolique, diabète de type 2), mais aussi certaines maladies psychiatriques (autisme, anxiété, dépression) et neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson).

Apporter de «bons» microorganismes pour combler ou enrichir son microbiote et favoriser son bon fonctionnement, constitue donc une piste intéressante de prévention et de thérapie. C'est l'objectif de la transplantation fécale et de plusieurs autres approches. Cependant, on manque encore cruellement de recul. Les études sont en cours pour bien cerner les contours et les applications possibles de ces thérapies. Une chose est sûre, elles nécessitent un encadrement médical strict et il est impensable de s'autosoigner. Où en est-on aujourd'hui? Dans quelle mesure peut-on soigner en jouant sur le microbiote? Une revue de l'état de l'art s'impose.

BIEN MANGER AVANT TOUT

On distingue quatre stratégies pour moduler le microbiote intestinal humain. La plus évidente consiste en une alimentation variée et équilibrée. Élément clé de la préservation de la santé gastro-intestinale, elle influe sur la composition et les fonctions du microbiote. Modifier le régime alimentaire, notamment en privilégiant les fibres présentes dans les fruits et les légumes, favoriserait la richesse et la diversité du microbiote intestinal.

Les prébiotiques et les probiotiques sont deux autres pistes bien connues. Les premiers sont des composés, souvent des fibres alimentaires, propices à la croissance et à l'activité des microorganismes intestinaux bénéfiques. Les seconds sont des microorganismes, bactéries ou levures, ingérés vivants, et qui, en quantité suffisante, améliorent la santé de l'hôte. Enfin, la dernière stratégie est la transplantation de microbiote fécal, aussi nommée «greffe fécale», dont nous avons parlé.

À ce jour, seuls les probiotiques et la transplantation ont des applications médicales

Types de probiotiques	Nom commercial (compagnie pharmaceutique)	Microorganismes	Indications
Médicaments	Ultra-levure® (Biocodex)	*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745	Diarrhées dues aux antibiotiques ou associées à l'infection à *Clostridioides difficile* Gastroentérites aigues
Compléments alimentaires	Align® (P&G) Alflorex® (Biocodex)	*Bifidobacterium infantis* 35 624	Syndrome de l'intestin irritable
	Plusieurs spécialités	*Lactobacillus rhamnosus* GG	Diarrhées dues aux antibiotiques Gastroentérites aigues
	Mutaflor® (ArdeyPharm)	*Escherichia coli* Nissle 1917	Rectocolite hémorragique et pochite (inflammation du réservoir constitué par le chirurgien avec de l'intestin grêle après ablation du côlon)
	VSL#3® (Ferring)	Mélange de trois souches de *Bifidobacterium*, quatre de *Lactobacillus* et une de *Streptococcus*	Rectocolite hémorragique et pochite
Aliments	Activia® (Danone)	Mélange de *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* et *Bifidobacterium animalis lactis* DN-173 010 (le *Bifidus Actiregularis* du commerce)	Syndrome de l'intestin irritable

Les principaux probiotiques commercialisés en Europe et leurs indications.

avérées. Elles sont encore limitées, mais font l'objet de nombreuses recherches et sont vraisemblablement les pistes les plus prometteuses pour soigner à court terme par le microbiote.

UNE EFFICACITÉ DISCUTÉE…

Les probiotiques sont à la mode et sont largement utilisés en automédication. Dans notre alimentation quotidienne, ils sont naturellement présents dans les produits fermentés comme les produits laitiers, les kéfirs, les légumes marinés… Des probiotiques sont également commercialisés sous forme de compléments alimentaires, d'aliments, voire de médicaments. Parmi ces derniers, le plus célèbre est l'ultralevure, composée de levure *Saccharomyces boulardii*, isolée pour la première fois en 1923 à partir de litchis et de mangoustans par le Français Henri Boulard. Les probiotiques disponibles actuellement (dits « conventionnels ») contiennent un ou plusieurs microorganismes, souvent des Bifidobactéries ou des bactéries lactiques robustes, faciles à isoler et à produire industriellement.

Comment agissent-ils ? Certains empêchent la colonisation du tube digestif par des microorganismes pathogènes, en occupant les niches, en produisant des substances antimicrobiennes, en stimulant la production de telles substances par les cellules de l'hôte… D'autres renforcent la barrière intestinale en favorisant la sécrétion du mucus ou en resserrant les jonctions entre les cellules épithéliales et stimulent notre système immunitaire.

Le marché des probiotiques, en pleine expansion, devrait représenter 50 milliards de dollars de chiffre d'affaires à l'échelle mondiale d'ici à 2023 ; une aubaine pour les industries pharmaceutique et agroalimentaire. Cependant, les probiotiques vendus dans le commerce, en pharmacie ou sur internet n'ont pas forcément d'effets bénéfiques démontrés sur la santé humaine. Certains, disponibles sous forme de compléments alimentaires, n'ont même pas été testés chez l'humain avant leur mise sur le marché.

La prudence s'impose, car les données issues de décennies de recherche sur l'efficacité des probiotiques dans la prévention et le traitement des maladies demeurent très souvent contradictoires et controversées. D'un probiotique à l'autre, le mode d'action varie, y compris avec une même espèce de microorganisme. De plus, les effets observés sont très spécifiques de la souche bactérienne utilisée et de nombreuses questions résident quant à la dose de probiotiques nécessaire pour une réelle efficacité.

Les effets avérés des probiotiques n'ont été démontrés scientifiquement, c'est-à-dire au terme d'essais thérapeutiques randomisés contrôlés chez l'être humain, que pour quatre indications et pour seulement quelques espèces de microorganismes (*voir le tableau ci-dessus*). >

LES PREMIERS TÉMOIGNAGES DE TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL SE TROUVENT DANS LES MANUELS DE MÉDECINE CHINOISE DU IVe SIÈCLE

© Dessin Ph. Mardaye et L. Doré, Le microbiote intestinal, un organe à part entière, John Libbey Eurotext, 2018

DOIT-ON FAIRE ANALYSER SON MICROBIOTE ?

Depuis quelques années, les offres commerciales d'analyse du microbiote intestinal se multiplient, moyennant des tarifs souvent élevés, avec pour promesse de guider le patient et le médecin. Or dans un communiqué publié en janvier 2020 la Société nationale française de gastroentérologie a averti que ces tests n'ont pour le moment « aucun intérêt clinique pour le médecin ou pour son patient » car « il manque encore à ce jour de grandes études évaluant et validant l'intérêt de biomarqueurs issus du microbiote pour guider le médecin dans des situations cliniques précises. Il est probable que les tests qui seront validés et utilisés à l'avenir reposeront sur des analyses ciblées et spécifiques à chaque pathologie et à chaque question clinique posée. »

> Voilà à quoi s'en tenir. D'abord, les diarrhées. D'une part, les probiotiques *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* diminuent la survenue et la durée des diarrhées dues aux antibiotiques chez l'enfant et chez l'adulte. D'autre part, une métaanalyse synthétisant les résultats de 39 études cliniques (réunissant près de 10 000 participants) a mis en évidence dans 31 d'entre elles une efficacité des probiotiques, notamment *Saccharomyces boulardii* contre la diarrhée, associée à *Clostridioides difficile*, une bactérie pathogène qui se multiplie dans l'intestin lorsque le microbiote est altéré.

Concernant les gastroentérites aiguës, les mêmes *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* raccourcissent la durée de l'infection et atténuent la sévérité de la diarrhée aiguë du nourrisson en complément de solutés oraux de réhydratation. Des preuves moins convaincantes sont disponibles pour *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

La troisième indication réunit le syndrome de l'intestin irritable et l'inconfort intestinal. Des métaanalyses récentes indiquent que certaines souches (*Bifidobacterium infantis* 35 624, *Bifidobacterium animalis lactis* DN-173 010 et le cocktail de probiotiques VSL#3 réunissant huit souches bactériennes) améliorent le confort digestif des patients, mais le nombre de sujets inclus dans les études reste faible. Qui plus est, les critères de jugement varient selon les études.

Enfin, les probiotiques seraient utiles contre la rectocolite hémorragique (une Mici) et d'une de ses complications possibles après traitement chirurgical, la pochite. Le cocktail de probiotiques VSL#3 et la bactérie *Escherichia coli* Nissle 1917 ont montré une certaine efficacité pour les formes minimes de la maladie. En revanche, les probiotiques ne peuvent rivaliser avec les traitements immunosuppresseurs et aucun effet n'a été observé pour la maladie de Crohn (la deuxième forme de Mici).

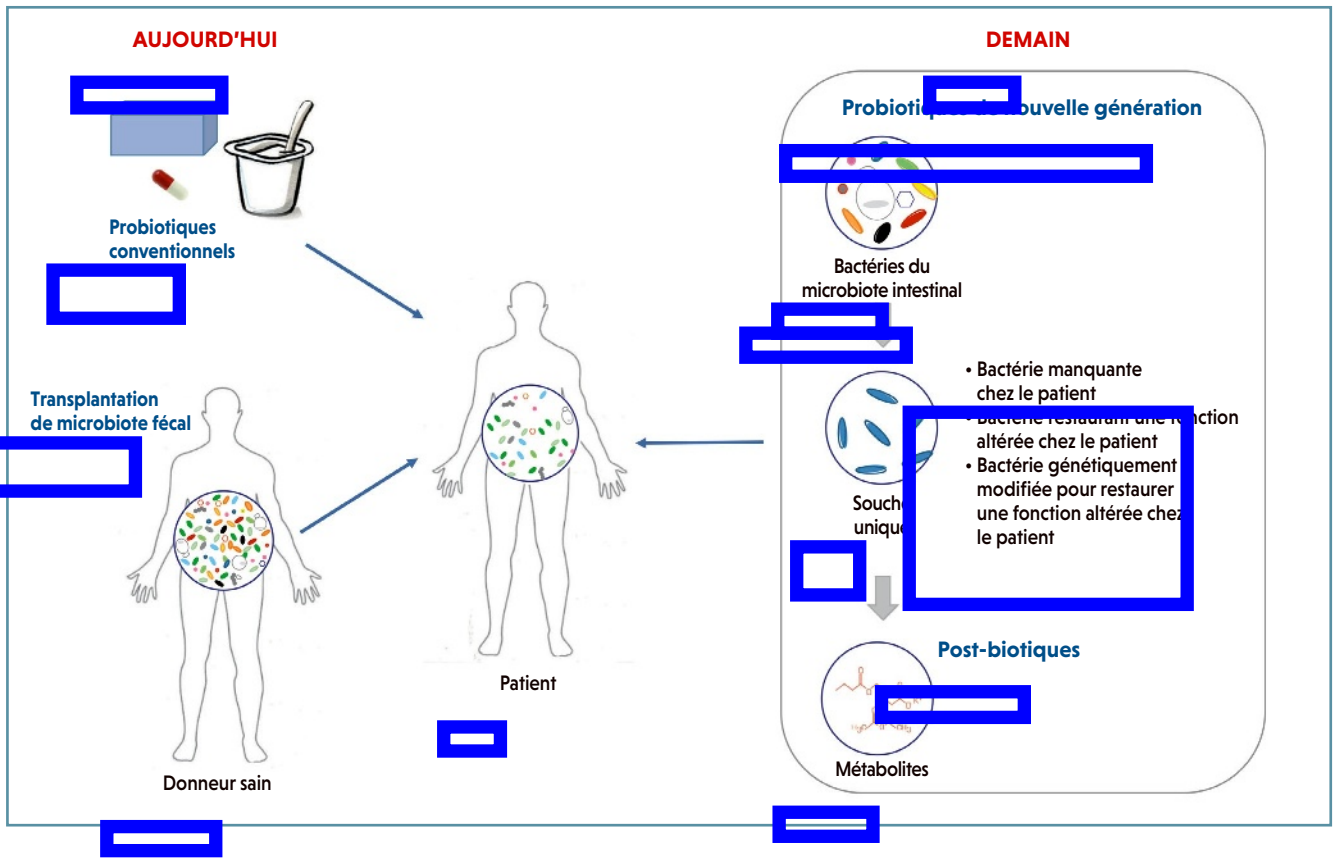
La majorité des probiotiques caractérisés jusqu'à présent sont destinés à traiter uniquement des pathologies digestives. Dans d'autres domaines comme la prévention de l'allergie, l'eczéma du nourrisson, les infections urinaires récidivantes, les entérocolites aiguës nécrosantes du prématuré… des essais randomisés contrôlés sont en cours.

… MAIS UN AVENIR PROMETTEUR

On remarque que les probiotiques utilisés à ce jour sont, pour la grande majorité, des microorganismes extérieurs à la sphère humaine. Pour aller plus loin, les espoirs des chercheurs et des médecins se tournent depuis quelques années vers les bactéries du microbiote intestinal lui-même qui constitueraient des « probiotiques de nouvelle génération ». En effet, l'augmentation des connaissances sur la composition et les fonctions de cette flore a considérablement étendu la gamme de microorganismes présentant un intérêt pour la santé. L'idée est d'administrer ces microorganismes naturellement présents dans nos intestins seuls ou en groupe chez un patient dont le microbiote en manquerait. La plupart des espèces concernées n'ont jamais été commercialisées, car elles sont difficiles à cultiver et donc à produire industriellement. De fait, elles exigent des techniques de culture et de production radicalement nouvelles, notamment du fait de leur très grande sensibilité à l'oxygène. Ces microorganismes anaérobies stricts sont un vrai défi pour les scientifiques et les industriels.

De tels probiotiques de nouvelle génération seraient efficaces par exemple chez les patients atteints de Mici, qui s'accompagne souvent d'une diminution de la diversité bactérienne et notamment d'une grande famille de bactéries, les Firmicutes. Un essai clinique de phase 1b (une étude précoce sur un petit nombre de patients) vient d'être réalisé aux États-Unis par la compagnie Seres Therapeutics pour tester l'efficacité d'un cocktail de spores de Firmicutes (noté SER-287) chez 58 patients atteints de rectocolite hémorragique. Les chercheurs ont montré qu'un

LES DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ DES PROBIOTIQUES DANS LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DES MALADIES DEMEURENT TRÈS SOUVENT CONTRADICTOIRES ET CONTROVERSÉES



Les traitements fondés sur le microbiote aujourd'hui disponibles *(à gauche)* laisseront la place à de nouveaux *(à droite)* qui naîtront d'une meilleure connaissance du fonctionnement de notre flore intestinale.

traitement par un antibiotique visant à éliminer le microbiote résident afin de faire place nette aux nouvelles bactéries suivi de la prise quotidienne de ce cocktail pendant huit semaines induisait une rémission chez environ 40 % des malades alors qu'aucun effet n'était observé avec le placebo. Ces résultats sont très encourageants et doivent être confirmés chez un plus grand nombre de patients. Les effets dans le temps de ce traitement doivent également être évalués.

Parmi les bactéries qui se raréfient chez les patients atteints de MICI, on trouve *Faecalibacterium prausnitzii*. Notre équipe avec d'autres, a révélé que ce microorganisme a des propriétés anti-inflammatoires *in vitro*, mais également *in vivo* sur des modèles animaux. L'apport de cette bactérie, objet de prochains essais cliniques, constituerait une nouvelle stratégie thérapeutique.

Un autre exemple d'utilisation des probiotiques de nouvelle génération concerne l'obésité. En effet, cette maladie est associée à une diminution du nombre de bactéries *Akkermansia muciniphila* dans le microbiote. Une équipe a récemment coordonné une étude pilote visant à tester l'effet de l'administration d'*Akkermansia muciniphila* sur 32 patients en surpoids ou souffrant d'obésité. Résultat ? L'apport quotidien de 10^{10} *Akkermansia muciniphila* améliorait de nombreux paramètres tels que le taux de cholestérol total ou la sensibilité à l'insuline et diminuait légèrement le poids corporel et le tour de hanche. Ces résultats, porteurs d'un réel espoir, restent néanmoins à étendre sur un plus grand nombre de patients.

À plus long terme, les scientifiques espèrent restaurer une fonction altérée chez le patient en administrant soit une bactérie réalisant naturellement cette fonction, soit une bactérie génétiquement modifiée à cet effet, soit directement la molécule ou le métabolite bactérien porteur de la fonction (on parle alors de « post-biotique »). De telles approches ne seront possibles qu'avec une connaissance encore plus approfondie du microbiote intestinal et des mécanismes par lesquels il agit sur notre santé. L'usage des probiotiques se fera donc toujours plus fin.

FAIRE TABLE RASE

Stratégie beaucoup plus drastique pour modifier le microbiote intestinal dans un but thérapeutique, la transplantation de microbiote fécal est tout l'inverse. Cette fois, nous l'avons vu, il s'agit de remplacer en grande partie le microbiote intestinal d'un patient. Aujourd'hui, la seule indication validée pour cette pratique est l'infection récidivante par la bactérie *Clostridioides difficile*.

L'idée n'est pas nouvelle. Les premiers témoignages d'une transplantation de ce type se trouvent dans les manuels de médecine chinoise du IVe siècle, où elle est recommandée contre les intoxications alimentaires et les infections intestinales accompagnées de >

© H. Sokol

> diarrhée. Entre 1983 et 2013, plusieurs centaines de cas d'infection récidivante à *C. difficile* traités efficacement par transplantation ont été rapportés, mais le premier essai randomisé contrôlé démontrant l'efficacité de cette approche n'a été publié qu'en 2013. Ce traitement, ayant une efficacité de 80 à 100% dans cette indication, a ensuite été préconisé partout dans le monde.

Le rôle du microbiote intestinal étant clairement démontré dans les Mici, la greffe fécale est donc rapidement devenue une stratégie attractive. Plusieurs séries de cas suggèrent une certaine efficacité dans le traitement des Mici, mais, à ce jour, seuls les résultats de quatre études contrôlées avec tirage au sort des sujets recevant le traitement sont disponibles pour la rectocolite hémorragique. Trois sur les quatre montrent une supériorité de la transplantation par rapport au placebo. Cependant, l'efficacité est loin d'être aussi spectaculaire que celle observée dans l'infection à *C. difficile*.

Globalement, la greffe calme l'inflammation chez 30% des patients, mais on ignore pour combien de temps, car le suivi fut court. Par ailleurs, ces travaux ont identifié un « effet donneur » suggérant que le microbiote de certains sujets serait « meilleur » que d'autres pour induire la rémission chez les patients atteints de rectocolite hémorragique. Et les facteurs déterminant la qualité d'un microbiote n'ont pas été clairement identifiés, même si l'un d'eux serait la diversité du microbiote. Dans le cas de la maladie de Crohn, notre équipe a conduit une étude pilote suggérant une efficacité de la transplantation de microbiote fécal avec une rémission plus durable.

Les premières études sont donc encourageantes, mais elles soulignent la complexité de la mise œuvre de la greffe fécale dans les Mici avec notamment des protocoles d'administration très divers, une variabilité de réponse importante et un effet donneur encore mal compris. D'autres études sont impérativement nécessaires afin d'y voir plus clair.

Plusieurs travaux ont également été menés dans le syndrome de l'intestin irritable. Les résultats obtenus sont très hétérogènes, certains montrant un effet bénéfique de la transplantation, alors que d'autres ne constatent aucun effet positif, voire une aggravation des symptômes.

Au-delà de l'appareil digestif, la greffe fécale est aussi à l'étude dans de nombreuses autres maladies dans lesquelles un rôle du microbiote est suspecté. Citons les maladies du foie, des troubles neuropsychiatriques et l'autisme en particulier, des perturbations métaboliques (diabète, obésité), des maladies hématologiques... La transplantation est également envisagée pour éradiquer des bactéries multirésistantes. Avec les centaines d'études en cours dans le monde évaluant la transplantation de microbiote dans des indications variées, nous aurons dans quelques années un panorama plus clair de l'utilité de cette approche thérapeutique. Mais, à ce jour, il est encore trop tôt pour se prononcer sur son efficacité en dehors de l'infection à *C. difficile*.

L'infection récidivante à *Clostridioides difficile* est aujourd'hui la seule pathologie contre laquelle la transplantation de microbiote fécale a une efficacité scientifiquement prouvée.

EN ATTENDANT MIEUX

Même si le traitement des infections récidivantes à *C. difficile* par la greffe fécale est extrêmement efficace, il est désormais clair que l'on ne peut pas attendre la même performance de cette approche dans les autres maladies où le microbiote est impliqué. En fait, il est fort probable que la transplantation de microbiote ne soit utile que jusqu'à ce que l'on sache quels microorganismes ou métabolites sont bénéfiques et spécifiques à chaque indication. Elle sera alors remplacée par des approches plus ciblées, celles fondées sur les probiotiques de nouvelle génération et les post-biotiques que nous avons décrits.

Enfin, gardons à l'esprit que le lien entre microbiote intestinal et santé humaine est encore majoritairement basé sur des corrélations. Des études fonctionnelles sont nécessaires afin de mieux comprendre ce lien et le pouvoir proposer des thérapies efficaces et potentiellement personnalisées, ciblant le microbiote intestinal. Le « poids » du microbiote dans chaque maladie est encore très mal connu. De ce fait, si le rôle du microbiote est majeur dans une maladie comme c'est le cas dans les infections récidivantes à *C. difficile*, il sera possible de soigner par son intermédiaire. Par contre, si ce rôle est mineur, le microbiote n'aura probablement qu'une utilité limitée en thérapeutique. En un mot, vous pouvez garder votre robot mixeur pour d'autres utilisations et oublier les transplantations de microbiote fécal « faites maison ». ■

BIBLIOGRAPHIE

microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: A pilot randomized controlled study, *Microbiome*, vol. 8(1), pp. 12, 2020.

M. HENN *ET AL.*, A phase 1b safety study of SER-287, a spore-based microbiome therapeutic, for active mild to moderate ulcerative colitis, *Gastroenterology*, prépublication en ligne, 2020.

C. DEPOMMIER *ET AL.*, Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: A proof-of-concept exploratory study, *Nat. Med.*, vol. 25(7), pp. 1096-1103, 2019.

E. VAN NOOD *ET AL.*, Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*, *N. Engl. J. Med.*, vol. 368(5), pp.407-415, 2013.

H. SOKOL *ET AL.*, *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients, *PNAS*, vol. 105(43), pp. 16731-16736, 2008.

© Shutterstock.com/Dewa Art Department

POUR LA SCIENCE

THEMA

DÉJOUER LES PIÈGES DES STATISTIQUES

- Une sélection d'articles rédigés par des chercheurs et des experts
- Une lecture adaptée aux écrans

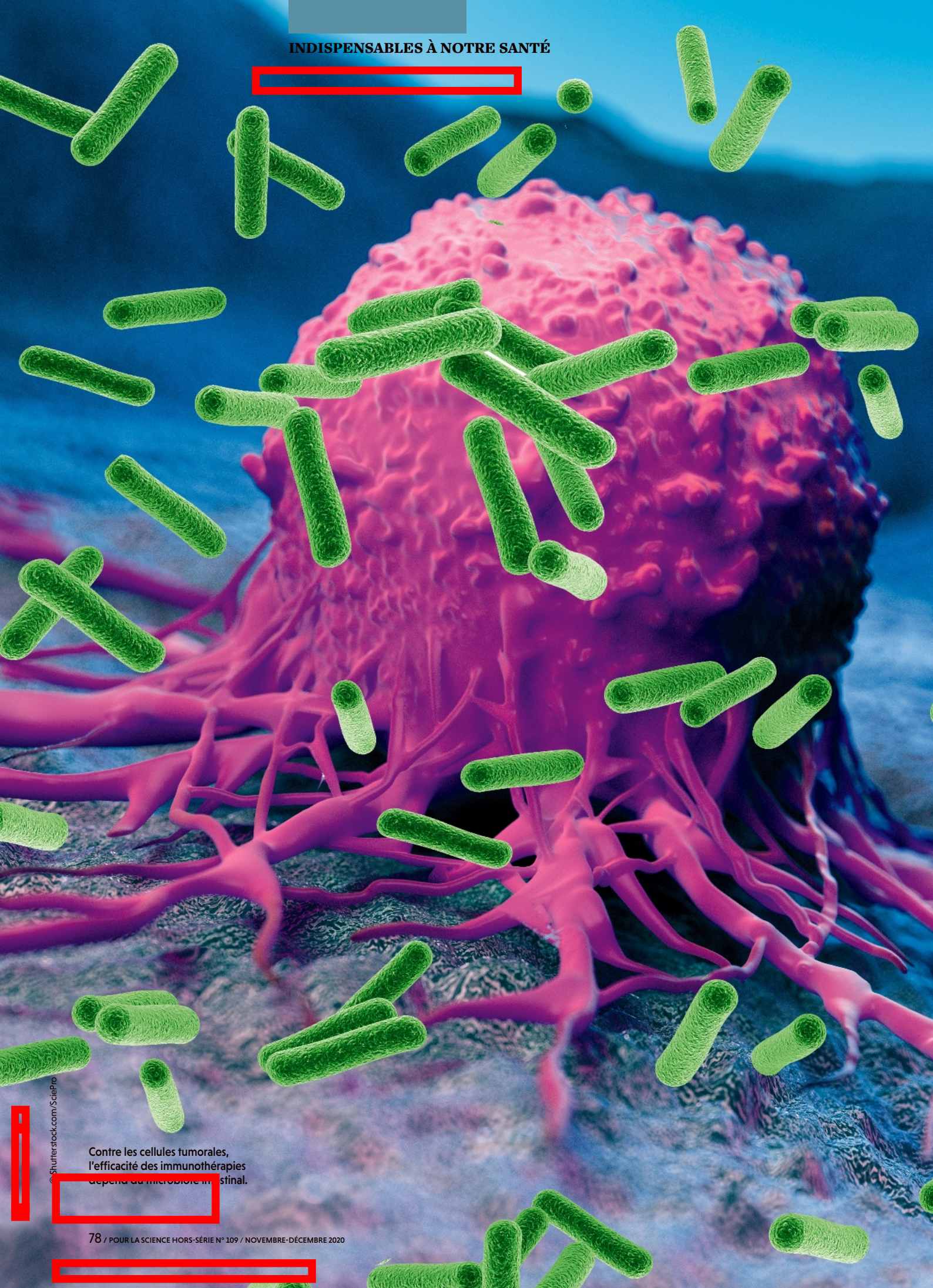
3,99 €

Les *Thema* sont une collection de hors-séries numériques. Chaque numéro contient une sélection des meilleurs articles publiés dans *Pour la Science* sur une thématique.

Dans la collection *Thema* découvrez aussi

Pour lire votre numéro, rendez-vous dans votre compte client

boutique.pourlascience.fr/tous-les-numeros/thema.html



© Shutterstock.com/SciePro

Contre les cellules tumorales, l'efficacité des immunothérapies dépend du microbiote intestinal.

Les microbes, des alliés contre le cancer

Comment expliquer la disparité dans l'efficacité des immunothérapies contre le cancer ? Par l'intervention du microbiote intestinal. On découvre désormais comment on peut le modifier pour mieux lutter contre les tumeurs.

L'ESSENTIEL

- Les bactéries du microbiote intestinal influent sur l'efficacité des immunothérapies, ces traitements visant à «réveiller» le système immunitaire afin de lutter contre le cancer.
- Les études les plus récentes parviennent à identifier les espèces bactériennes en cause et, parfois même, les molécules impliquées.
- On imagine améliorer le traitement des malades, par exemple en procédant à une transplantation du microbiote fécal avant le traitement antitumoral.
- Prébiotiques et alimentation peuvent aussi aider à améliorer l'efficacité des immunothérapies.

LES AUTEURS

MERIEM MESSAOUDENE est chercheuse au centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM), au Canada.

BERTRAND ROUTY dirige le laboratoire d'immunothérapie/oncomicrobiome du centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM), où il est aussi professeur adjoint en hématooncologie.

MYRIAM BENLAÏFAOUI est étudiante au centre de recherche du centre hospitalier de l'université de Montréal (CRCHUM).

En 2018, le prix Nobel de médecine était attribué à l'Américain James Allison et au Japonais **Tasuku Honjo.** Tous deux avaient jeté les bases d'une nouvelle façon de traiter les cancers en aidant le système immunitaire à retrouver une bonne efficacité dans la reconnaissance et l'élimination des cellules cancéreuses, celles-ci parvenant par plusieurs mécanismes à verrouiller nos défenses. C'est l'immunothérapie fondée sur ces inhibiteurs des points de contrôle immunitaire.

Développée depuis une dizaine d'années, cette stratégie a révolutionné les traitements contre le cancer en améliorant le pronostic de nombreux patients atteints d'un large éventail de tumeurs malignes, comme le cancer du poumon, le mélanome métastatique et le cancer du rein. Cependant, tous les patients ne répondent pas de la même façon à ces immunothérapies: certains y sont insensibles alors que d'autres parviennent à guérir. Comment expliquer cette disparité? Une partie de la réponse est sans doute à chercher dans l'intestin et le microbiote qu'il héberge. En effet, depuis peu on découvre des liens insoupçonnés entre ces microorganismes et les cancers, unis pour le meilleur, et parfois pour le pire.

Le pire? On connaît les cancers imputables à des infections, par exemple celui de l'estomac dû à la bactérie *Helicobacter pylori*. Cependant, le microbiote jouerait lui aussi un rôle dans la cancérogenèse, c'est-à-dire le développement des cellules cancéreuses. Plus précisément, des études ont identifié plusieurs espèces de bactéries impliquées dans l'apparition de plus de 20% des cancers humains. Des travaux chez la souris ont aussi montré que des bactéries favorisent la prolifération et la propagation des cellules tumorales. Contrairement à ce que l'on peut penser, ces effets ne se limitent pas aux cancers des seuls organes du tractus gastro-intestinal, comme l'estomac et le côlon, mais s'étendent aussi à ceux d'organes éloignés: sein, poumon, rein, prostate, vessie... L'un des mécanismes en jeu implique l'inflammation. Lorsque l'équilibre entre hôte et microbiote est rompu, celle-ci se généralise et devient chronique, créant parfois des conditions propices au développement de tumeurs.

DES MICROBES PROCANCER?

Mais l'inflammation n'est pas toujours en cause. Ainsi en va-t-il par exemple du cancer du foie. L'équipe de Chi Ma, des Instituts américains de la santé (NIH), à Bethesda, aux États-Unis, et son équipe ont révélé qu'ici ce sont les acides biliaires qui sont en cause. Ces dérivés du cholestérol sont produits par le foie et libérés dans le tube digestif afin de faciliter la digestion des lipides. Ils sont également métabolisés par des bactéries du microbiote, notamment celles du genre *Clostridium*, qui transforment les acides biliaires dits «primaires» en composés secondaires (*voir la figure page ci-contre*). Or les premiers constituent des molécules messagères. Transportées vers le foie par la veine porte, elles favorisent, *via* la production de cytokines (CXCL16) par des cellules épithéliales qui tapissent les capillaires hépatiques, le recrutement de lymphocytes T *natural killers* dotés de récepteurs CXCR6. Et ces globules blancs ont une action antitumorale et antimétastatique. Ainsi, quand les *Clostridium* sont trop abondants, et c'est le cas avec un régime alimentaire trop riche en graisses, la quantité d'acides biliaires primaires diminue ainsi que la protection antitumorale que ces composés confèrent.

Une perturbation de la composition du microbiote intestinal, par exemple avec une nourriture déséquilibrée, augmenterait donc la fréquence et le risque de rechute de certains cancers. L'influence du microbiote va plus loin, car elle porte également sur l'efficacité des traitements contre les cancers, et notamment les immunothérapies fondées sur des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire. De quelle façon? Voyons d'abord en quoi consistent ces thérapies.

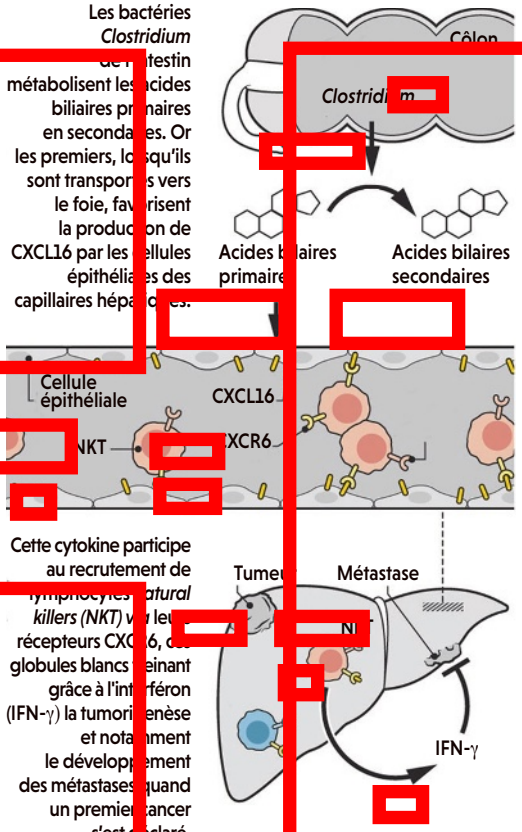
LEVER LES FREINS

Ces points de contrôle sont des éléments de régulation physiologique qui protègent l'organisme lorsque le système immunitaire réagit à des agents pathogènes en empêchant qu'il s'emballe. Non contrôlée, la réaction immunitaire s'emballerait et conduirait à un retournement du système immunitaire contre les organes et tissus sains de l'individu. Ce contrôle (*voir l'encadré page 83*) passe par la fabrication par les lymphocytes T de molécules telles que l'« antigène-4 cytotoxique associé aux lymphocytes T » (CTLA-4) et la « protéine de mort cellulaire programmée-1 » (PD-1).

Un des mécanismes primaires par lequel les tumeurs échappent au système immunitaire est l'accentuation de l'activité de ces points de contrôle, conduisant ainsi à un « endormissement » de la réponse antitumorale. Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, comme les anticorps monoclonaux anti-PD-1 et anti-CTLA-4, ont pour tâche de réveiller le système immunitaire et de réactiver les réponses antitumorales. Plusieurs de ces inhibiteurs ont été développés et approuvés dans le traitement de nombreux cancers incluant le mélanome métastatique ainsi que les cancers du poumon et du rein.

Cependant, malgré l'efficacité clinique de ces composés, chez plus de 70% des patients la maladie continue de progresser. Ces traitements entraînent également de nouveaux effets secondaires de type auto-immuns, notamment des colites et des pneumopathies, deux graves inflammations respectivement des intestins et des poumons, ainsi que du vitiligo, une dépigmentation de la peau due à la destruction des mélanocytes, les cellules qui produisent la mélanine. Aujourd'hui, un des objectifs majeurs en cancérologie est de comprendre les mécanismes de résistance aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire et d'identifier de nouveaux biomarqueurs afin de prédire la réponse clinique. L'enjeu est de déterminer les patients chez qui les traitements fonctionneront correctement pour une meilleure prise en charge.

C'est là qu'intervient à nouveau le microbiote intestinal, et cette fois pour le meilleur, car plusieurs études, dont celles de notre groupe, ont montré que sa composition et sa diversité influent sur l'efficacité des réponses immunitaires antitumorales déclenchées par les inhibiteurs des points de contrôle, mais également dans les phénomènes de résistance observée chez certains patients.

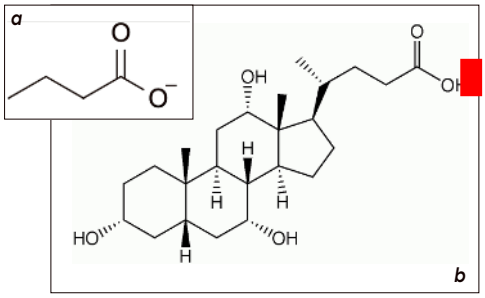


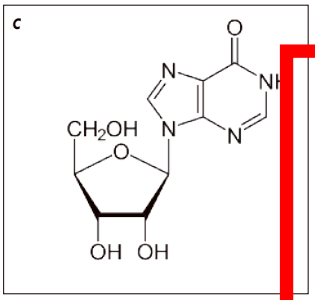
Rappelons qu'il y a seulement quelques années, les bactéries étaient uniquement associées à des maladies, et l'on a cherché à les éliminer. Ce fut l'âge d'or de la médecine curative dans les pays industrialisés, caractérisé par une consommation importante d'antibiotiques et une hygiène excessive. Ces pratiques à qui l'on doit une augmentation de l'espérance de vie de la population générale ont sans aucun doute sauvé des millions d'individus d'infections bactériennes. Cependant, en détruisant les bactéries néfastes et opportunistes, nous avons chamboulé d'autres bactéries que nous abritons dans nos organismes, par exemple le microbiote intestinal, et avec qui nous vivons en symbiose. Or nous y sommes tellement associés qu'il convient désormais de voir en nous des holobiontes (*voir l'entretien page 48*), des superorganismes réunissant en une seule entité notre corps et nos microbiotes.

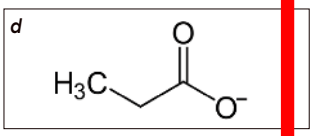
Le microbiote intestinal humain représente un écosystème complexe et interconnecté, qui regroupe plus de 10^{13} bactéries, des archées, des champignons et des virus (*voir les Repères, page 6*). Sa composition est façonnée par des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux liés au régime alimentaire, à la prise de médicaments, à la morphologie... L'importance et l'implication du microbiote dans le maintien d'un équilibre dans le fonctionnement du corps humain ont longtemps été sous-estimées voire ignorée. Ce temps est révolu, et désormais le microbiote est reconnu comme un acteur fondamental de la physiologie et de la santé humaines, son champ d'action s'étendant à la neurologie, la psychiatrie, l'immunité, le métabolisme...

Ce n'est qu'une redécouverte, car l'importance accordée à la composition du microbiote intestinal et à la possibilité de le modifier favorablement n'est pas nouvelle. Déjà au IVe siècle, Ge Hong décrivait l'administration de la « soupe jaune » dans la médecine chinoise pour guérir des diarrhées sévères et des empoisonnements alimentaires. Or ce breuvage n'est rien d'autre qu'un transfert de microbiote fécal, tel qu'on le >

© Pasqués C. Macé et al.







On connaît aujourd'hui plusieurs composés produits par les bactéries du microbiote intestinal influant sur le développement des cancers qu'ils le ralentissent *(b, les acides biliaires primaires et c, l'inosine)* ou le favorisent *(a, le butyrate et d, le propionate)*.

> connaît aujourd'hui (*voir Soigner par le microbiote: où en est-on?, par N. Rolhion, page 78*).

Alors dans l'équipe de Laurence Zitvogel nous avons été parmi les premiers à montrer que la prise d'antibiotiques avant l'administration d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire diminuait la réponse au traitement chez les patients atteints de cancer du poumon, du rein et de la vessie: le cancer progressait plus rapidement et la survie globale était plus courte que chez les autres malades. Depuis, cette association négative entre antibiotiques et immunothérapie a été largement confirmée et approfondie dans plusieurs études incluant plus de 5000 patients à travers le monde dans plusieurs types de cancers. Les mêmes liens ont été observés dans plusieurs modèles murins.

TROIS ÉTUDES PRINCEPS

Etonnamment, l'impact des antibiotiques *via* le microbiote sur la réponse aux traitements contre le cancer ne se limite pas aux seules immunothérapies. En effet, chez les patients bénéficiant d'une greffe de moelle osseuse, la prise d'antibiotiques peut être associée à une maladie du greffon contre l'hôte (à l'inverse d'un rejet de greffe, ici les cellules transplantées s'attaquent au receveur) au niveau de l'intestin, mais également à une plus faible survie globale des patients. La même observation est faite chez les patients traités par chimiothérapie sans que l'on sache l'expliquer.

Ainsi, la perturbation de la composition du microbiote intestinal et l'absence de certaines espèces de bactéries peuvent interférer avec l'efficacité des traitements anticancéreux, mais lesquelles? Dans des modèles murins de tumeurs traités par des anti-CTLA-4 ou autres inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, *Bacteroides fragilis* et *Bifidobacterium* stimuleraient une réponse antitumorale forte et efficace entraînant une réduction significative de la taille tumorale.

UNE PERTURBATION DU MICROBIOTE INTESTINAL PEUT AUGMENTER LA FRÉQUENCE ET LE RISQUE DE RECHUTE DE CERTAINS CANCERS

En 2018, trois équipes ont indépendamment montré, dans des études princeps, que des patients atteints de cancer pouvaient être répartis selon des réponses cliniques bien établies en «répondeurs» et en «non-répondeurs» aux inhibiteurs des points de contrôle en fonction de la composition de leur microbiote intestinal et l'abondance de certaines bactéries. D'abord, par séquençage métagénomique, nous avons montré qu'une augmentation d'*Akkermansia muciniphila* dans le microbiote intestinal de patients atteints de cancer du poumon ou du rein était associée à une évolution clinique favorable en réponse à des anti-PD-1. Ensuite, l'équipe de Jennifer Wargo, de l'université du Texas, à Houston, aux États-Unis, a étudié le microbiote intestinal de patients atteints de mélanome métastatique traités par des anti-PD-1: ceux qui ont réagi au traitement présentaient une quantité élevée dans leur microbiote intestinal de bactéries du genre *Faecalibacterium* et *Ruminococcus*, alors que chez les patients non répondeurs, les bactéries de l'ordre des *Bacteroidales* étaient abondantes. Enfin, Thomas Gajewski, de l'université de Chicago, aux États-Unis, et son groupe ont analysé le microbiote intestinal de patients atteints d'un mélanome métastatique traités par des inhibiteurs des points de contrôle et mis en évidence chez les répondeurs une augmentation de huit espèces microbiennes dont *Bifidobacterium longum*. Chez la souris, la présence de cette espèce dans les intestins d'animaux porteurs d'une tumeur améliorait l'efficacité de l'immunothérapie.

Pour approfondir ces résultats, des transplantations de microbiote fécal ont été réalisées en utilisant des selles de patients répondeurs et non-répondeurs chez des souris axéniques, c'est-à-dire dépourvues de microbiote dès la naissance, ou ayant reçu des antibiotiques. Les rongeurs, atteints de tumeurs, ont été traités par des inhibiteurs des points de contrôle. Dans les études menées par notre équipe et celle de Jennifer Wargo, une meilleure réponse aux anti-PD-1 a été observée chez les souris recevant le microbiote de patients répondeurs par rapport à celles colonisées avec des microbiotes de non-répondeurs.

Thomas Gajewski et ses collègues ont quant à eux observé que le traitement par immunothérapie était efficace chez les souris recevant un microbiote de patients comprenant cinq des huit souches initialement associées à la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle chez l'homme, parmi lesquelles *Bifidobacterium longum*. La même équipe a montré que les souris recevant un microbiote intestinal de patients >

DEUX APPROCHES POUR RELANCER LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

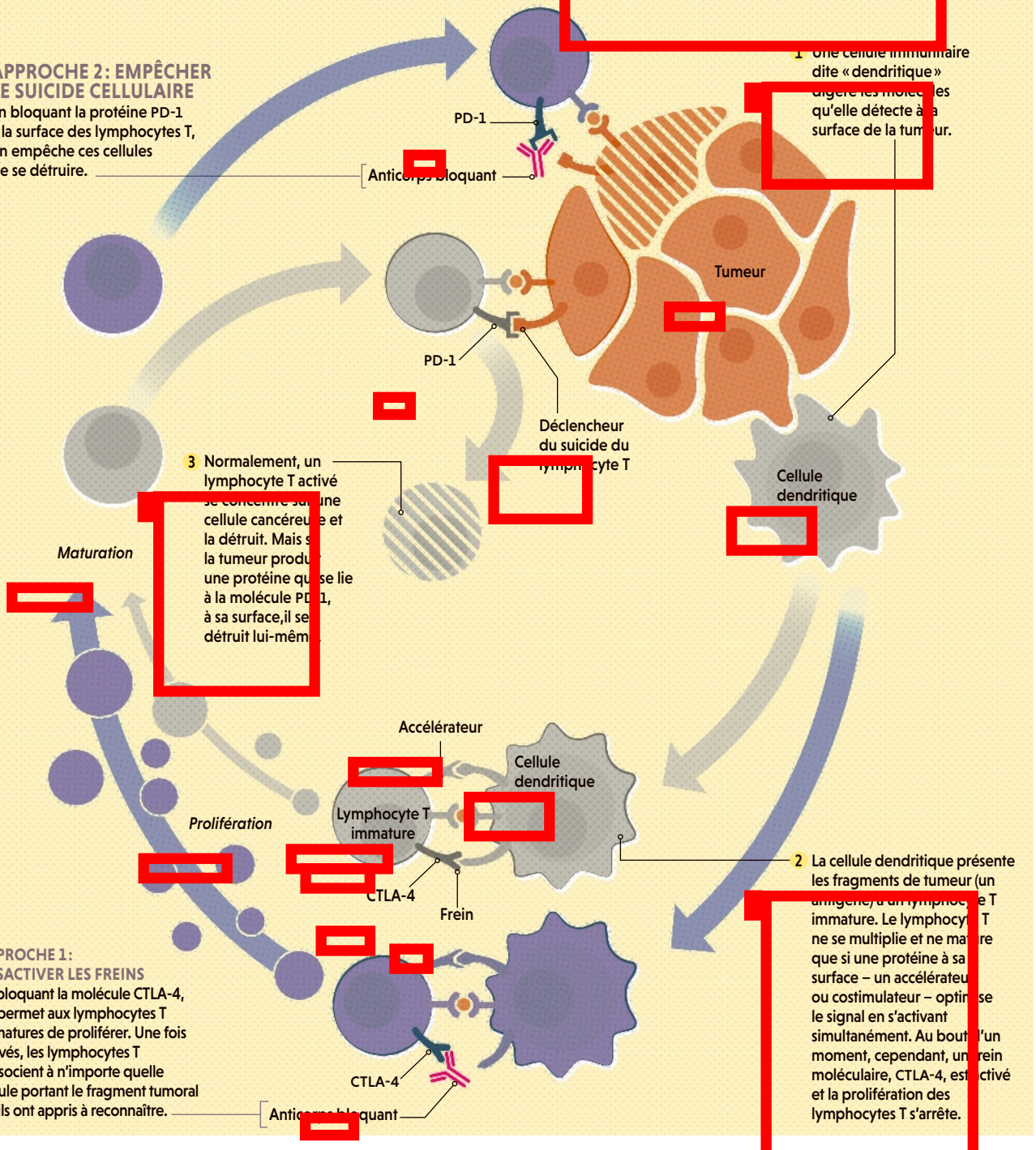
L'étude des mécanismes par lesquels le système immunitaire lutte contre le cancer – et parfois échoue *(la voie en gris)* – a incité les chercheurs à développer deux nouvelles approches *(en bleu)* pour doper les défenses de l'hôte contre la tumeur.

POURQUOI LA NATURE A BESOIN D'AIDE

En théorie, le système immunitaire devrait détruire les tumeurs lorsqu'il les reconnaît 1, mais, en pratique, il arrive que des freins moléculaires et des points de contrôle entravent sa capacité à les attaquer 2, parfois sous l'action des cellules tumorales elles-mêmes 3.

APPROCHE 2: EMPÊCHER LE SUICIDE CELLULAIRE

En bloquant la protéine PD-1 à la surface des lymphocytes T, on empêche ces cellules de se détruire.



1 Une cellule immunitaire dite « dendritique » digère les molécules qu'elle détecte à la surface de la tumeur.

2 La cellule dendritique présente les fragments de tumeur (un antigène) à un lymphocyte T immature. Le lymphocyte T ne se multiplie et ne mature que si une protéine à sa surface – un accélérateur ou costimulateur – optimise le signal en s'activant simultanément. Au bout d'un moment, cependant, un frein moléculaire, CTLA-4, est activé et la prolifération des lymphocytes T s'arrête.

3 Normalement, un lymphocyte T activé se concentre sur une cellule cancéreuse et la détruit. Mais si la tumeur produit une protéine qui se lie à la molécule PD-1, à sa surface, il se détruit lui-même.

APPROCHE 1: DÉSACTIVER LES FREINS

En bloquant la molécule CTLA-4, on permet aux lymphocytes T immatures de proliférer. Une fois activés, les lymphocytes T s'associent à n'importe quelle cellule portant le fragment tumoral qu'ils ont appris à reconnaître.

© Jen Christiansen

> répondeurs possédaient une densité plus élevée de cellules immunitaires anticancéreuses effectrices dans la tumeur par rapport aux souris ayant récupéré un microbiote de patients non-répondeurs. De plus, une meilleure réponse immunitaire antitumorale a été mise en évidence dans des biopsies de patients atteints de mélanome répondeurs aux immunothérapies comparés aux non-répondeurs.

DES MOLÉCULES SUSPECTES

Au final, ces trois études suggèrent que le microbiote des patients répondeurs contient des bactéries bénéfiques comme *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* et *Bifidobacterium longum* qui participeraient à l'efficacité des immunothérapies. Par quels mécanismes? Des travaux récents apportent des éléments de réponse, mais ne sont pas encore concluants. Ainsi, Kathy McCoy, de l'université de Calgary, au Canada, et son équipe ont isolé des espèces bactériennes (*Bifidobacterium pseudolongum*, *Lactobacillus johnsonii* et le genre *Olsenella*) associées à une meilleure efficacité des immunothérapies et ont montré qu'un métabolite de *Bifidobacterium pseudolongum*, en l'occurrence l'inosine (*voir la figure page 82*), expliquerait, au moins en partie, cette observation. Cette molécule est un nucléoside (proche des composants des acides nucléiques comme l'ARN et de l'ADN) qui, *via* un récepteur dédié (le $A_{2A}R$ pour *Adenosine A receptor*), favoriserait la production de lymphocytes Th1 stimulant l'activité d'autres globules blancs contre les tumeurs.

De son côté, Nathalie Chaput, de l'université Paris-Saclay et son groupe ont montré que des concentrations sanguines élevées en certains acides gras à chaîne courte, comme le butyrate et le propionate, sont associées à la résistance des patients à un type d'inhibiteurs de points de contrôle, les anti-CTLA-4. Ces molécules sont produites en grandes quantités dans le côlon par la fermentation bactérienne des fibres alimentaires.

Ces diverses observations conduisent à une question importante: la manipulation du microbiote intestinal pourrait-elle transformer les patients non-répondeurs aux immunothérapies en répondeurs. Pour le savoir, nous avons étudié des souris recevant un microbiote intestinal de patients non-répondeurs auquel nous avons ajouté la bactérie *Akkermansia muciniphila*. Cette modification a bien entraîné une augmentation de l'efficacité des anti-PD-1. Une étude japonaise récente va dans le même sens: dans un modèle tumoral de souris, la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle a été améliorée grâce à l'administration d'un consortium de 11 bonnes bactéries.

Chez des patients atteints de cancer, non-répondeurs aux immunothérapies, on peut

LA PRISE D'ANTIBIOTIQUES AVANT UNE IMMUNOTHÉRAPIE DIMINUE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER DU POUMON, DU REIN ET DE LA VESSIE

imaginer transplanter le microbiote intestinal de patients répondeurs ou de donneurs sains afin d'augmenter la diversité bactérienne et de compléter leur microbiote. Une autre stratégie consisterait à administrer des prébiotiques ou des probiotiques (*voir les Repères, page 6*). Les premiers sont des petites molécules, abondantes dans les fruits et les légumes, dont se nourrissent certaines bactéries bénéfiques du microbiote intestinal. Les seconds sont des microorganismes, comme l'ultralevure qui améliorent le fonctionnement du microbiote.

MANIPULER LE MICROBIOTE

Dans une étude récente, l'administration d'un prébiotique, comme l'extrait de canneberge (des baies de la famille des myrtilles et des airelles), à des souris obèses augmenterait le taux d'*Akkermansia muciniphila* dans leur microbiote intestinal et diminuait certains effets liés à la maladie. Des traitements probiotiques des cancers consisteraient à administrer à des patients non-répondeurs des bonnes bactéries encapsulées, vivantes ou atténuées par la chaleur, spécifiquement retrouvées chez des patients répondeurs.

Autre piste, elle aussi validée par des travaux récents, suivre un régime alimentaire spécifique, notamment riche en fibres favoriserait un bon microbiote intestinal et améliorerait la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire chez les patients atteints de cancer.

Le microbiote est bel et bien devenu un nouveau champ d'investigations en immunooncologie. Déjà, de nouvelles perspectives pronostiques et thérapeutiques sont offertes aux patients puisque plusieurs essais cliniques en cours dans le monde testent notamment l'efficacité des transplantations du microbiote fécal et des probiotiques dans le contexte de cancer traités par des immunothérapies. Est-ce qu'à l'instar des immunothérapies, ces liens entre microbiote, cancer et traitements seront eux aussi récompensés par un prix Nobel? L'avenir le dira. ■

BIBLIOGRAPHIE

L. MAGER *ET AL.*, Microbiome-[illegible]he modulates response to checkpoint inhibi immunotherapy, *Science*, prépublication en ligne, eabc3421, 2020.

C. COUTZAC *ET AL.*, Systemi short chain fatty acids limi antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer, *Nature Communications*, vol. 11, art. 2168, 2020.

C. MA *ET AL.*, Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells, *Science*, vol. 360(6391), eaan5931, 2018.

B. ROUTY *ET AL.*, Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors, *Science*, vol. 359(6371), pp. 91-97, 2018.

V. MATSON *ET AL.*, The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients, *Science*, vol. 359(6371), pp. 104-108, 2018.

V. GOPALAKRISHNAN *ET AL.*, Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients, *Science*, vol. 359(6371), pp. 97-103, 2018.

POUR LES FRANÇAIS LE PLAISIR DURE EN MOYENNE 27 MINUTES*

*Les lecteurs de magazines consacrent en moyenne 27 minutes par jour au plaisir de la **Presse Magazine.**

INFORMER. DÉCOUVRIR. APPROFONDIR

PRIX RELAY DES MAGAZINES DE L'ANNÉE 2020

LES MAGAZINES DE L'ANNÉE 2020

Découvrez chez RELAY et sur relay.com les magazines les plus talentueux et les plus audacieux de l'année.

Madame Bovary ACPM /ONE NEXT 2020

Anne-Judith Waligora-Dupriet

Marie-José Butel

« Les psychobiotiques, ces bactéries qui luttent contre le stress et l'anxiété… »

Pouvez-vous rappeler comment se met en place le microbiote intestinal ?

Anne-Judith Waligora : To[illegible] le bébé est dans le ventre de sa mère, son système digestif comporte peu ou pas de bactéries. C'est au moment de l'accouchement que le tout-petit se trouve plongé dans un monde bactérien et que ces microorganismes commencent à le « coloniser ». Certaines de ces bactéries viennent des sécrétions vaginales de la maman (on les rencontre lorsque l'on sort de l'utérus) : elles pénètrent dans la bouche du petit, dans son estomac et son intestin, et y trouvent un lieu favorable pour prospérer.

Les premières bactéries colonisatrices les « éclaireuses », pourrait-on dire, sont des bactéries aérobies, c'est-à-dire qui se développent bien en présence d'oxygène. Elles préparent le terrain aux autres, les bactéries anaérobies qui prospèrent en l'absence d'oxygène, en modifiant les caractéristiques chimiques du milieu interne du tube digestif de l'enfant. Aujourd'hui, on pense que les premières bactéries sont essentielles et participent à la mise en place d'un « bon » microbiote. Reste à savoir ce qu'on appelle un bon microbiote, et c'est une autre question !

Que se passe-t-il après l'accouchement ?

Marie-José Butel : Au moment où le bébé sort par voie basse, il ne faut pas oublier qu'il rencontre aussi le microbiote fécal de la mère (les bactéries contenues dans les selles, dont toujours présentes à l'état de traces), qui a également un rôle important dans la composition de celui du bébé. Il participe à l'établissement futur d'un « bon » microbiote.

Anne-Judith Waligora : Le tout-petit se trouve immergé dans un monde regorgeant

BIO EXPRESS

Anne-Judith Waligora-Dupriet, microbiologiste, est maîtresse de conférences à l'université de Paris-Inserm.

Marie-José Butel, microbiologiste, est professeure émérite à l'université de Paris-Inserm.

de microorganismes divers et variés. Certains proviennent de l'environnement ambiant, des objets qu'il touche, d'autres de sa peau, de sa bouche, ainsi que de personnes qui l'entourent… et d'autres enfin sont issus de ce qu'il mange. C'est en rencontrant toutes ces sources de bactéries que le microbiote de l'enfant se met en place pour atteindre une composition relativement stable vers l'âge de 3 à 5 ans. Composition qui ne changera guère par la suite.

Les petits naissant par césarienne ne sont donc pas correctement « colonisés » ?

Marie-José Butel : Effectivement, en naissant par césarienne, le nouveau-né ne se dote pas du même profil bactérien qu'un enfant né par voie basse. De nombreux travaux scientifiques le confirment : il se produit alors un retard dans le développement du microbiote. Des études épidémiologiques ont révélé un lien entre les naissances par césarienne et l'augmentation du risque de certaines pathologies, comme l'obésité et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, à cause de déséquilibres du microbiote.

En 2016, une équipe a donc pour la première fois tenté l'expérience en badigeonnant des nouveau-nés issus de césarienne avec des compresses imbibées de sécrétions vaginales de la maman : cette opération a bel et bien favorisé leur colonisation bactérienne qui est devenue, pour certaines bactéries, relativement proche de celle de bébés nés par voie basse. Aujourd'hui, certaines mères demandent même à ce que leur petit soit « colonisé » avec des bactéries vaginales quand elles accouchent par césarienne. Mais je pense qu'il manque, dans ce concept, un microbiote fécal pour obtenir une colonisation presque « parfaite ».

Selon vous, cette pratique est-elle amenée à se répandre ?

Marie-José Butel : C'est le principe du transfert de microbiote dont l'utilité a été prouvée dans le cas d'infections intestinales à *Clostridioides difficile*. Mais aujourd'hui, il n'existe aucune recommandation médicale dans ce sens, pour deux raisons essentielles. La première, c'est que l'on ne dispose pas encore de suffisamment de preuves scientifiques que la naissance par césarienne est vraiment un facteur de risque pour la santé à l'âge adulte (en tout cas, justifiant de telles mesures). La seconde, parce qu'on n'est pas certain de restaurer complètement le microbiote en transférant du bébé des bactéries de sa mère. Des études sont en cours pour le confirmer.

Quels autres facteurs perturbent la formation d'un bon microbiote ?

Anne-Judith Waligora : Un des paramètres qui modifient le plus cet établissement du microbiote est la prématurité, et surtout la grande prématurité, quand le bébé naît avant trente-trois semaines de gestation, parce que son intestin est très immature et perméable. La consommation d'antibiotiques par la mère ou par le petit, en période périnatale, modifie aussi les fonctions du microbiote. C'est le cas également de l'« exposome », c'est-à-dire de tous les facteurs d'exposition à l'environnement, par exemple la pollution, et bien sûr une nutrition mal adaptée.

Quelles pathologies peuvent résulter d'un problème dans la formation du microbiote ?

Anne-Judith Waligora : Les enfants nés par césarienne ont plus de risques de souffrir d'obésité, d'allergies et de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, dont la maladie de Crohn, comparés à des petits nés par voie basse. Et ce, notamment à cause d'un retard dans la constitution du microbiote. En particulier, il y a certaines bactéries normalement dominantes dans la flore, comme des *Bacteroides*, qui apparaissent très tardivement dans le microbiote des petits nés par césarienne…

Finissent-elles tout de même par coloniser leur tube digestif ?

Anne-Judith Waligora : Oui, ce retard perdure entre six mois et un an, mais les enfants acquièrent ensuite un microbiote tout de même comparable à celui des bébés nés par voie basse. Certes, des études américaines ont détecté des différences chez ces sujets à l'âge de 40 ans ; toutefois, globalement, après l'âge de 1 an, tous les petits ont à peu près la même variété de bactéries intestinales.

Cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas de conséquences. En effet, la période périnatale est cruciale, car c'est à cette période que le système immunitaire et le système nerveux se développent intensément. Le microbiote joue sur ce plan un rôle majeur, et des perturbations très précoces dans son développement pourraient avoir des effets sur la santé ultérieure.

Des dérèglements du microbiote entraîneraient donc des troubles neurodéveloppementaux ?

Anne-Judith Waligora : Ce n'est pas forcément le cas suite à une naissance par césarienne. Mais avec la grande prématurité, ou la consommation précoce d'antibiotiques, cela peut arriver. En 2004, une étude comparant des souris nées sans microbiote, d'autres colonisées tardivement, et des rongeurs colonisés à la naissance par un microbiote, a montré que les animaux n'étant pas colonisés précocement avaient une réponse au stress altérée à l'âge adulte.

Marie-José Butel : Toujours grâce à des expériences sur des animaux, certaines équipes ont révélé un lien entre la composition du microbiote et l'autisme. Cela renvoie à ce que disent certains parents de petits autistes, qui ont l'impression d'observer une amélioration des symptômes de leur enfant >

Les enfants nés par césarienne ont plus de risques de souffrir d'obésité, d'allergies et de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin que les petits nés par voie basse

quand ce dernier consomme des antibiotiques. Dans ce cas, la prise d'antibiotiques pourrait rétablir un certain équilibre entre les différentes souches intestinales.

C'est en ce sens qu'un programme hospitalier de recherche clinique est en cours en France sur ces problématiques de microbiote et autisme. De plus, Sydney Finegold, à Los Angeles, et ses collègues ont montré que les enfants souffrant de troubles autistiques ont un microbiote enrichi en bactéries du genre *Clostridium* et certains de leurs métabolites, comparés à des jeunes non atteints. D'autres groupes bactériens ont été associés aux troubles du spectre de l'autisme dans des études cliniques menées par diverses équipes dans différents pays.

Pourrait-on soigner l'autisme en agissant sur le microbiote ?

Marie-José Butel : Le problème est qu'on ne peut pas encore affirmer que ces corrélations entre le risque d'autisme et certains déséquilibres du microbiote représentent de vrais liens de causalité. En d'autres termes, on ne sait pas vraiment si c'est le déséquilibre du microbiote qui favorise l'autisme, ou s'il n'y a pas une autre cause qui serait reliée à ces deux phénomènes. En outre, dans ces pathologies du spectre de l'autisme, il existe de nombreux symptômes qui diffèrent d'un enfant à l'autre : l'hyperactivité, l'hyperanxiété, les troubles de la sociabilisation… Or, selon les symptômes, ce ne sont pas forcément les mêmes métabolites bactériens ou compositions microbiennes qui interfèrent. Ce qui complique beaucoup les analyses.

Et si l'on veut aller au fond des choses, le plus délicat est que des compositions bactériennes similaires n'ont pas forcément la même « fonctionnalité », c'est-à-dire ne produisent pas toujours le même « métabolome », l'ensemble des métabolites actifs que ces microorganismes libèrent dans l'organisme. Or, il semblerait que ces substances soient plus importantes que les bactéries elles-mêmes pour expliquer leurs effets physiologiques sur notre corps.

D'autres facultés cognitives peuvent-elles souffrir d'un « mauvais » microbiote

Marie-José Butel : Cela pourrait être le cas du développement moteur. Nos équipes sont actuellement impliquées dans des études (qui utilisent les grandes cohortes de naissances françaises Épipage 2 et Elfe), et les premières analyses révèlent que les grands prématurés, qui ont un microbiote très perturbé, ont un risque plus élevé de retard du neurodéveloppement à l'âge de 2 ans (déficit ou retard de maturité cognitive). Les plus « mauvais » microbiotes sont les plus déséquilibrés, souvent dominés par un groupe bactérien qui normalement n'est pas majoritaire chez les bébés nés à terme. Une étude américaine reposant sur une plus petite cohorte va dans le même sens. Mais il faudra plus de données, et mener aussi des études expérimentales chez l'animal pour mettre en évidence les mécanismes en jeu et établir s'il s'agit, ou non, d'un lien de cause à effet.

Quelles autres pathologies psychiques pourraient être concernées ?

Anne-Judith Waligora : Potentiellement la dépression, les addictions, et divers troubles cognitifs. On commence tout juste à mettre en évidence de possibles liens avec le microbiote. Il est normal que l'on en soit encore aux balbutiements : les suivis sur de larges échantillons de patients sont récents (les personnes prises en compte dans la première étude ont aujourd'hui à peine 20 ans, c'est peu pour parler d'un suivi dans la durée). Mais on espère disposer de données plus solides d'ici à quelques années.

Si le microbiote est si important pour garantir un bon développement mental, comment peut-on le « corriger », ou faire en sorte qu'il se développe harmonieusement ?

Anne-Judith Waligora : Une possibilité est d'intervenir *via* l'alimentation. Cela commence très tôt. Le lait maternel est l'aliment de choix du nouveau-né, car il apporte non seulement des anticorps et d'autres substances du système immunitaire, mais aussi des bactéries et certains sucres complexes très particuliers. Ces oligosaccharides, dont il existe une centaine de types différents, sont des prébiotiques : ils favorisent le développement de bactéries intestinales essentielles et œuvrent donc pour notre santé !

Les laits infantiles sont-ils donc à éviter ?

Anne-Judith Waligora : Non, bien sûr. Si l'allaitement reste l'alimentation à privilégier, les formules lactées infantiles ont fait beaucoup de progrès ! Les nouvelles formules contiennent d'ailleurs de multiples oligosaccharides, et certaines présentent également des probiotiques (bactéries bénéfiques pour la santé), favorisant un microbiote riche en *Bifidobacterium*, comme chez les enfants allaités.

Marie-José Butel : Depuis quelques années, on a vu s'estomper très nettement les différences d'établissement du microbiote entre les enfants nourris au sein et ceux ayant reçu du lait infantile. Voici maintenant quarante ans que j'analyse des selles de nouveau-nés, et aujourd'hui, je serais incapable de les distinguer sans analyse approfondie de leur composition !

Parlons alors de la diversification alimentaire chez le petit enfant. Peut-on faire des recommandations alimentaires pour un bon microbiote ?

Anne-Judith Waligora : Aujourd'hui, contrairement à ce qui était préconisé il y a vingt ans, on conseille de diversifier la nourriture chez le petit sans trop attendre. La diversification alimentaire est un accélérateur de maturation du microbiote. À partir du moment où le bébé commence à toucher et à sucer tout ce qui l'entoure, il s'enrichit avec des bactéries de l'environnement et des aliments. Une étude expérimentale récente a révélé qu'au moment de la diversification alimentaire, la diversification du microbiote qui en résulte est liée à une maturation du système immunitaire, très importante pour l'immunité future du sujet. Conclusion : donnez aux petits, à partir de 4 à 5 mois et selon les recommandations du pédiatre, des aliments très divers : des légumes, des protéines animales et végétales… et limitez les aliments transformés non adaptés à l'âge de l'enfant ! En outre, la diversification alimentaire corrige en grande partie les microbiotes précoces déséquilibrés ; les analyses en cours de suivi de cohortes permettront de le confirmer.

Quel est l'impact des aliments transformés sur notre microbiote ?

Anne-Judith Waligora : Parmi d'autres composants, certains produits transformés contiennent des émulsifiants, et une équipe de l'institut Cochin à Paris a récemment montré que les émulsifiants modifient à la fois le microbiote,

la couche de mucus intestinal et la relation entre les bactéries intestinales et l'hôte. Si l'aliment industriel est trop gras et trop sucré, cela amplifie en outre la perturbation du microbiote... Et l'on se retrouve alors avec différents facteurs de risque de l'obésité, du diabète et du syndrome métabolique.

À cela s'ajoutent les effets allergisants des aliments transformés. En effet, la transformation industrielle des produits naturels engendre l'apparition de nouveaux allergènes, à savoir de petits peptides reconnus par le système immunitaire comme étant des substances « étrangères » potentiellement toxiques.

Par exemple, si vous mangez un petit gâteau à la pomme, les procédés industriels auront transformé les protéines naturelles de la pomme en peptides plus petits ou différents qui peuvent devenir des allergènes, qui ne sont normalement pas détectés par notre système immunitaire, mais qui se trouvent de cette façon mis à nu ; or ces peptides peuvent avoir des effets croisés avec d'autres allergènes de l'environnement et augmenter le risque de développer des allergies...

Quelle serait la composition bactérienne idéale du microbiote ? Et quels aliments la favorisent ?

Anne-Judith Waligora : Depuis quelques années, on se rend compte que les molécules produites par le microbiote intestinal, et qu'on appelle « métabolome », ont un rôle déterminant. C'est tout particulièrement le cas des acides gras à chaîne courte, qui sont très actifs non seulement au niveau de la barrière intestinale et de son système nerveux, mais aussi de la barrière hémato-encéphalique qui entoure le cerveau. Ces métabolites agissent souvent comme des neuromédiateurs, modifiant l'activité des neurones et des réseaux cérébraux. Par conséquent, toutes les bactéries qui produisent des acides gras à chaîne courte seront plutôt bénéfiques : par exemple, une de ces molécules, le butyrate, permet une meilleure régulation du système immunitaire.

Pour avantager ces bactéries, on commence à connaître de plus en plus d'aliments prébiotiques. Au départ, on pensait qu'il s'agissait juste des oligosaccharides, à savoir des sucres plus ou moins complexes qui favorisent certains groupes bactériens et que l'on retrouve par exemple dans les fruits. Mais la palette s'élargit.

Il faut donc recommander la consommation de pré- et probiotiques comme traitement ou en prévention ?

Anne-Judith Waligora : Les prébiotiques et les probiotiques sont des composés potentiellement bénéfiques pour la santé, encore à l'étude selon les pathologies... Les prébiotiques sont présents dans de nombreux aliments naturels. Artichaut, chicorée, banane (*voir l'encadré page suivante*)... Ces substances existent aussi dans les produits industriels, car elles sont utilisées comme agents texturants sans apporter de calories. Ce sont en général des oligosaccharides, de l'inuline, des oligofructoses... Certaines formules de lait infantile contiennent maintenant une classe d'oligosaccharides qui ont été modifiés pour ressembler à ceux que l'on retrouve dans le lait maternel. Mais on commence à envisager l'existence d'autres prébiotiques, comme la pectine de la pomme. Ensuite, la difficulté, comme toujours dans le domaine de la nutrition, est de déterminer les quantités nécessaires pour avoir un microbiote équilibré.

Les prébiotiques des bananes, de l'ail, des oignons, des artichauts, des poireaux, des salsifis, des topinambours, des racines de chicorée... sont bénéfiques pour la santé

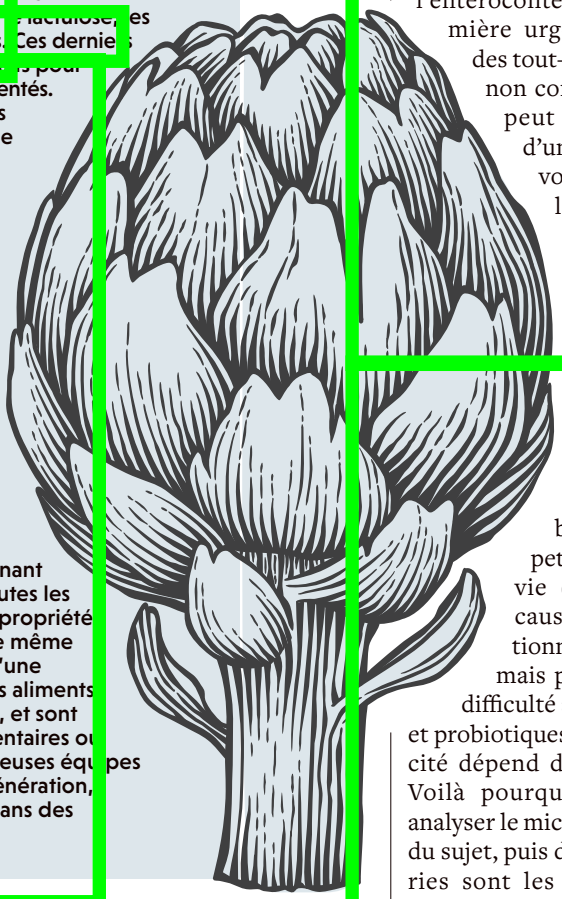
Dans la prise en charge des troubles du développement cognitif, les psychiatres gagneraient-ils à intégrer le rôle du microbiote ?

Marie-José Butel : Quelques observations vont dans ce sens, même si à ce jour, l'approche « intégrée » de la psychologie et du microbiote s'observe souvent dans l'autre sens : de la psyché vers l'intestin. Ainsi, dans les unités de soins intensifs en néonatologie, on pratique de >

PRÉBIOTIQUES ET PROBIOTIQUES

Les prébiotiques sont actuellement définis comme [illegible] microorganismes de l'hôte en lui conférant un bénéfice santé ». Ils [illegible] de nombreux composés, comme [illegible] es gels de pectine, l'inuline et les oligosaccharides. Ces dernie[illegible] [illegible] pour la santé humaine sont les plus largement documentés. Ces composés sont naturellement présents dans les plantes, les fruits et les légumes, par exemple les bananes, l'ail, les oignons, les artichauts, les poireaux, les salsifis, le topinambour et la racine de chicorée. Ils sont aussi présents dans certaines céréales, comme l'orge et le seigle. Des prébiotiques sont également fréquemment ajoutés dans certains yaourts et produits laitiers, sauces, soupes, pains, boissons énergétiques…

Quant aux probiotiques, ce sont « des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé ». Ce sont des levures et surtout des bactéries. Ils sont identifiés par leur nom de genre, leur nom d'espèce et leur nom de souche (par exemple *Bifidobacterium bifidum ABC* ou *Lactobacillus rhamnosus ABC*). Il existe de très nombreuses souches de probiotiques appartenant à des espèces très diverses. Mais attention ! Toutes les souches ne sont pas équivalentes. Si certaines propriété[illegible] sont communes aux bactéries ou levures d'une même espèce, d'autres propriétés sont spécifiques d'une souche. Les probiotiques sont ajoutés dans des aliments principalement des produits laitiers fermentés, et sont disponibles sous forme de compléments alimentaires ou de médicaments. À l'heure actuelle, de nombreuses équ[illegible]pes travaillent sur des probiotiques de nouvelle génération, identifiés grâce aux études sur le microbiote dans des pathologies ciblées.



> plus en plus ce que l'on appelle le « peau à peau » : les parents (même les pères désormais) prennent souvent contre leur corps leur tout petit bébé. Bien sûr, cela a un impact psychologique important pour une relation apaisante entre l'enfant et ses parents. Mais on constate aussi que cela améliore le microbiote de ces grands prématurés. Dans l'étude en cours Épipage 2, les premiers résultats suggèrent que les enfants ayant bénéficié du peau à peau dans leur service de néonatalité ont souvent un microbiote précoce plus équilibré… C'est déjà une forme de prise en charge !

Au-delà de la psychiatrie, les pédiatres prennent-ils en compte cet aspect ?

Anne-Judith Waligora : Le rôle du microbiote est d'ores et déjà intégré à l'approche thérapeutique, mais plutôt dans le domaine de la pédiatrie : l'ESPGHAN, la société européenne de gastroentérologie et hépatologie pédiatriques et de nutrition, a récemment publié des recommandations pour l'utilisation des probiotiques chez les prématurés. En effet, quelques souches semblent efficaces à court terme sur l'entérocolite du nouveau-né, la première urgence gastro-intestinale des tout-petits, une inflammation non contrôlée des intestins qui peut conduire à l'ablation d'une partie du tube digestif, voire au décès. C'est aussi le cas pour des septicémies, des infections généralisées de tout l'organisme.

On prescrit également des probiotiques, par exemple *Lactobacillus reuteri*, dans les cas de coliques du nourrisson, ces douleurs intestinales violentes qui font beaucoup pleurer les tout-petits les premiers mois de vie (et dont on ignore les causes exactes). Cela fonctionne pour certains enfants, mais pas pour tous. En fait, la difficulté avec l'utilisation des pré- et probiotiques est aussi que leur efficacité dépend du microbiote de l'hôte. Voilà pourquoi il faudrait d'abord analyser le microbiote et le métabolome du sujet, puis déterminer quelles bactéries sont les plus appropriées dans chaque cas. Pour une médecine et une nutrition « personnalisées ».

Aujourd'hui, il y a un décalage entre ces reconnaissances de l'effet bénéfique des probiotiques, les connaissances dont on dispose sur les souches (seulement quelques bactéries ont été testées et d'autres peuvent également être efficaces) et la pratique et la généralisation de ce type de prise en charge, les praticiens, pédiatres et spécialistes de la prématurité craignant des effets négatifs de l'apport « massif » de bactéries, certes non pathogènes, dans un intestin immature très perméable, comme celui des bébés prématurés.

Quel est l'avenir des pré- et probiotiques en médecine, selon vous ?

Marie-José Butel : Il est vraisemblable que dans un avenir proche – pas

demain, mais peut-être après-demain –, on réalisera un prélèvement de selles, puis une analyse des bactéries et de leur métabolome, afin d'obtenir un « profil de fonctionnalité » du microbiote d'un individu et de déterminer le meilleur traitement à base de bactéries ou d'aliments prébiotiques.

Anne-Judith Waligora : À l'avenir, il faudra aussi davantage s'intéresser à la nutrition de la femme enceinte. En effet, diverses études ont montré qu'une alimentation très grasse et très sucrée chez des souris gestantes engendre des troubles de la sociabilisation chez leurs souriceaux et même chez la descendance de ces derniers, en mettant en jeu le microbiote maternel; les auteurs de ces études ont corrigé ces troubles en donnant des *Lactobacillus* aux souriceaux juste nés, ou les ont prévenus en rectifiant l'alimentation de leur mère. Des études sont encore nécessaires, mais, dans l'avenir, des recommandations alimentaires pourraient donc s'ajouter à celles existant déjà pour lutter contre les infections par la listeria ou la toxoplasmose.

Marie-José Butel : De même si la mère doit prendre des antibiotiques pendant sa grossesse, surtout au dernier trimestre. Elle doit se traiter, évidemment, mais peut-être faut-il en parallèle corriger les perturbations du microbiote que cela engendre chez son nouveau-né en lui proposant des pré- ou probiotiques. Une étude récente a par exemple montré que la prise d'antibiotiques au dernier trimestre de la grossesse provoque une augmentation modérée du risque de maladie de Crohn pédiatrique.

D'où l'importance des 1000 jours dans le développement d'un enfant: ce ne sont pas les 1000 jours depuis la naissance de l'enfant jusqu'à ses 3 ans, mais bien les 1000 jours qui séparent sa conception de ses 2 ans. C'est une période critique, et la grossesse est déjà une phase importante où commence à se construire la santé de l'enfant.

Finalement, le microbiote n'est pas vraiment stable tout au long de la vie...

Marie-José Butel : Il varie, c'est vrai notamment suite aux prises d'antibiotiques. Mais il est aussi « résilient » c'est-à-dire que sa composition en groupes bactériens reste apparemment semblable toute la vie après l'âge de 3 à 5 ans, avec cependant des modifications au cours de la vieillesse.

Anne-Judith Waligora : De ce point de vue, une accumulation de variations de composition microbienne provoque parfois une perte de « résilience ». Si vous êtes en bonne santé et que vous devez prendre des antibiotiques pendant huit jours pour une angine alors que cela ne vous est pas arrivé depuis longtemps, ou si vous changez de régime alimentaire temporairement, votre microbiote aura le temps de se reconstituer. En revanche, pour certains sujets dont le microbiote est perturbé de façon récurrente, au bout d'un moment, la résilience se perd. D'où l'intérêt potentiel des pré- et probiotiques. De plus en plus de chercheurs travaillent sur des probiotiques de nouvelle génération, découverts dans le microbiote de sujets sains et souvent en proportion réduite dans celui de personnes malades. Un certain nombre de produits biothérapeutiques vivants sont en cours de développement et font l'objet de nombreuses recherches actuellement.

Quel peut être le bénéfice des transplantations fécales, qui consistent pour un individu malade à ingérer des gélules contenant des matières fécales d'un individu sain, afin de rééquilibrer sa flore intestinale ?

Marie-José Butel : Elles sont déjà pratiquées pour certaines pathologies où le microbiote est fortement perturbé. Par exemple, dans le cas des infections intestinales à *Clostridioides difficile*, une bactérie pathogène, quand les antibiotiques ne suffisent pas. Et de nombreuses études sont en cours pour déterminer les bienfaits de la transplantation fécale dans d'autres pathologies, comme l'obésité ou les maladies chroniques inflammatoires du tube digestif. Dans moins de dix ans, on obtiendra de nombreuses réponses par rapport à ces tentatives, avec, espérons-le, des résultats positifs sur les symptômes de plusieurs maladies, y compris mentales. Pour ce dernier volet, un nouveau terme est apparu: les « psychobiotiques ». Autrement dit, des probiotiques (des bactéries) qui agissent sur des difficultés d'ordre psychologique. En premier lieu sur l'axe du stress et les voies de communication intestin-cerveau, pour améliorer les troubles de l'humeur comme le stress, l'anxiété et la dépression... ■

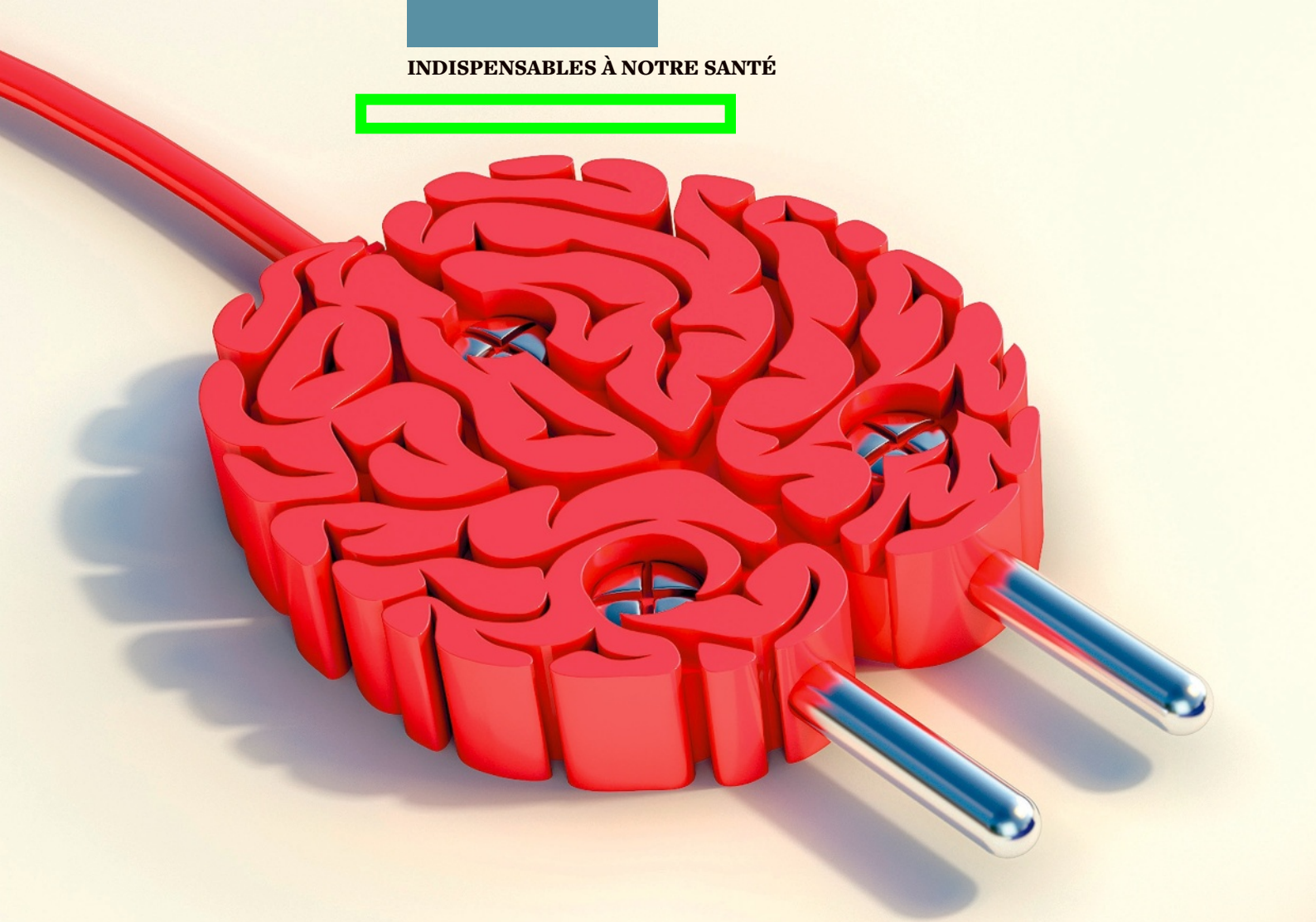
PROPOS RECUEILLIS PAR BÉNÉDICTE SALTHUN-LASSALLE

BIBLIOGRAPHIE

V. SAURMAN *ET AL.*, Autism spectrum disorder as a brain- gut-microbiome axis disorder, *Dig. Dis. Sci.*, vol. 65, pp. 818-828, 2020.

R. EL KHATIB *ET AL.*, Could gut modulation through probiotic supplementation be beneficial in autism spectrum disorder?, *IntechOpen*, 2019.

M.-J. BUTEL *ET AL.*, The developing gut microbiota and its consequences for health, *J. Dev. Orig. Health Dis.*, vol. 9, pp. 590-597, 2018.



Le maître de la faim

Envie d'un deuxième dessert ?
Ou, à l'inverse, perte d'appétit chronique ?
C'est peut-être votre microbiote qui vous joue des tours.
En émettant divers messagers reconnus par le cerveau,
il modifie vos sensations de satiété ou de faim.
Peut-on le remettre dans le droit chemin ?

© Shutterstock.com/Kleka

L'ESSENTIEL

- Le microbiote intestinal régule notre comportement alimentaire en modifiant les échanges entre le cerveau et l'intestin.
- La quantité et la qualité des aliments que nous ingérons pourraient modifier notre flore et provoquer des dérèglements de l'appétit, de la satiété, voire des troubles alimentaires, comme l'anorexie.
- Une nutrition personnalisée, pour avoir une bonne flore et une bonne santé, est-elle envisageable ? Les premières études suggèrent que certains aliments, comme les artichauts, seraient bénéfiques.

L'AUTRICE

CHRISTINE HEBERDEN
est chargée de recherche Inrae à l'Institut Micalis (Inrae, AgroParisTech, université Paris-Saclay), à Jouy-en-Josas.

« Le Créateur, en obligeant l'homme à manger pour vivre, l'y invite par appétit et l'en récompense par le plaisir. » Par cet aphorisme, le gastronome français Jean Anthelme Brillat-Savarin (1755-1826) assemble avec élégance les deux facettes de toute consommation alimentaire : le besoin énergétique et le plaisir. En effet, manger est un acte complexe qui répond à différentes sollicitations de l'organisme et se situe à la croisée du biologique et du psychologique.

QUAND L'APPÉTIT VA, TOUT VA

Des mécanismes subtils, émanant d'un faisceau de messagers et de communications interorganes, notamment entre l'intestin et le cerveau, régulent finement notre faim et notre satiété. Et depuis quelques années, les chercheurs ont découvert un acteur supplémentaire de la régulation du comportement alimentaire : le microbiote intestinal. >

Or l'alimentation est aussi liée à diverses pathologies: l'épidémie mondiale d'obésité, les troubles alimentaires comme l'anorexie et la boulimie, l'addiction à la nourriture, les carences graves... Sans oublier les effets néfastes de la malbouffe, les aliments transformés ou trop gras et trop sucrés. Le microbiote intervient-il dans ces problématiques? Si on est en surpoids ou que l'on mange «mal», notre flore est-elle perturbée et en cause dans le dérèglement de la prise alimentaire? Comment peut-on retrouver l'«équilibre»? Est-il possible d'adapter son alimentation afin d'avoir une «bonne» flore intestinale? Et donc, par un mécanisme de cercle vertueux, de retrouver un comportement alimentaire plus adapté?

ENTRE BESOIN ET SATISFACTION

Dans notre cerveau, la double nature de l'acte d'alimentation – apport énergétique et plaisir – est assurée par deux systèmes distincts, mais connectés. Le premier gère les besoins en énergie de notre organisme, qui sont décodés dans l'hypothalamus et dans le tronc cérébral. L'hypothalamus, structure complexe située au centre du cerveau, se compose de plusieurs noyaux ayant des fonctions différentes. L'un d'eux, le noyau arqué, est composé d'un mélange de deux populations neuronales, les uns stimulant l'appétit (les neurones orexigènes NPY/AgRP, activés notamment par les peptides NPY et AgRP, nous y reviendrons), les autres le diminuant (les neurones anorexigènes POMC/CART). Ces deux types de cellules neuronales reçoivent et émettent des signaux de nature opposée et les projettent sur des structures distinctes, principalement l'hypothalamus latéral (LH) pour les orexigènes et le noyau paraventriculaire (PVN) pour les anorexigènes. Ces noyaux dits «de deuxième ordre» relaient les messages de faim ou de satiété et les transmettent au cortex préfrontal ou au tronc cérébral.

Or les neurones du noyau arqué possèdent des récepteurs pour les signaux émanant du tube digestif, par exemple si l'estomac est vide et qu'on éprouve le besoin de manger. Soit ces signaux circulent entre l'intestin et le cerveau *via* la circulation sanguine, soit ils sont transmis par le nerf vague, dont les terminaisons se situent dans un noyau particulier du tronc cérébral, le noyau du tractus solitaire. Puis, une partie des informations concernant notre équilibre énergétique intégrée dans le tronc cérébral est retransmise au tube digestif, et participe au contrôle de la motricité digestive. C'est ainsi que le cerveau et l'intestin interagissent pour répondre à nos besoins énergétiques.

Mais s'alimenter, ce n'est pas seulement survivre: bien souvent, nous mangeons parce que nous sommes stressés, ou au contraire parce que l'on se trouve en bonne compagnie, ou encore simplement par pur plaisir sensuel. De sorte que les émotions négatives ou positives, et même la culture, influent sur nos décisions de consommer ou non des aliments, parfois même à l'encontre de nos besoins physiologiques.

NOS ÉMOTIONS INFLUENT SUR NOS DÉCISIONS DE CONSOMMER OU NON DES ALIMENTS, PARFOIS À L'ENCONTRE DE NOS BESOINS PHYSIOLOGIQUES

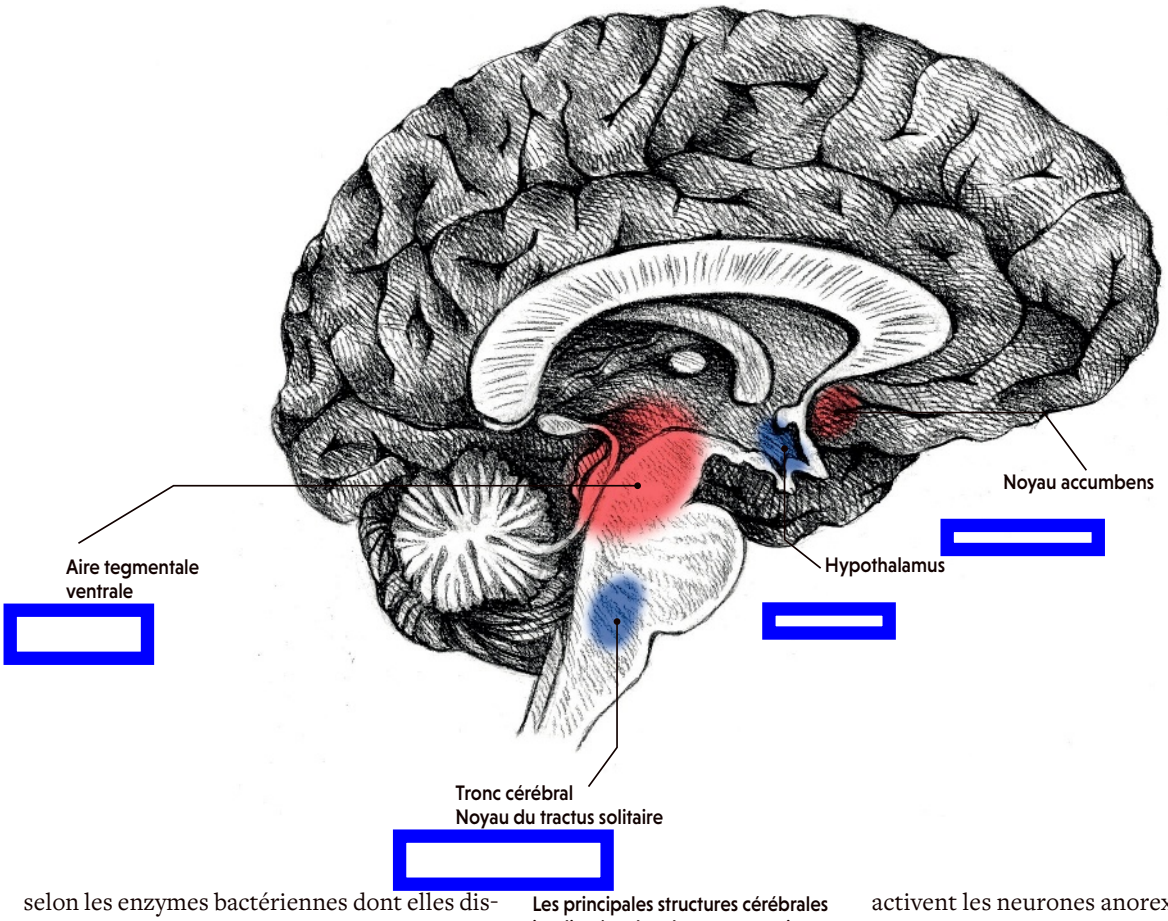
De fait, le second réseau cérébral qui régule ces envies est le système de la récompense, en particulier le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale (*voir la figure page ci-contre*). Cette dernière reçoit des stimuli d'autres régions cérébrales, et transmet des messages au noyau accumbens en sécrétant un neurotransmetteur associé au plaisir et à la motivation, la dopamine.

Ainsi, ces deux systèmes cérébraux interagissent avec l'intestin pour réguler nos sensations de faim et de satiété, ainsi que nos petites envies. Mais quels sont les messagers? Premier organe au contact des aliments, le tube digestif est l'émetteur initial de ces messages, à savoir une trentaine de petites molécules, des peptides, élaborés par des cellules spécialisées (*voir l'encadré page 98*). Où et comment le microbiote intestinal intervient-il dans cet équilibre délicat? Certains spécialistes du domaine n'hésitent plus à considérer la flore comme un organe à part entière, organe ayant la spécificité d'être au contact de tous les autres dans l'organisme; il est donc un partenaire incontournable de l'axe intestin-cerveau.

CHACUN SA FLORE!

Schématiquement, quatre grandes catégories (ou phylum) de bactéries constituent le microbiote – Bacteroïdetes, Firmicutes, Protéobactéries, Actinobactéries –, chaque personne présentant environ 1000 espèces distinctes. Grâce aux techniques de séquençage du génome bactérien, on a établi la composition précise de la flore humaine et ainsi mis en évidence l'existence de trois groupes ou «entérotypes» (à l'instar des groupes sanguins), selon lesquels chaque individu est défini: le type P comporte majoritairement des bactéries *Prevotella*, le B des *Bacteroides*, et le troisième, des *Ruminococcus*, les deux premiers étant prépondérants dans le monde occidental.

Or les personnes de types P et B ne présentent pas les mêmes capacités digestives,



Les principales structures cérébrales impliquées dans la consommation alimentaire, en bleu celles régulant nos besoins énergétiques, en rouge, celles impliquées dans le plaisir et l'alimentation émotionnelle. Toutes interagissent pour contrôler notre comportement alimentaire.

selon les enzymes bactériennes dont elles disposent. Ainsi, les individus de type B dégradent mieux les hydrates de carbone (des glucides ou sucres complexes contenus notamment dans les féculents – riz, pâtes, pommes de terre ou pain) et les protéines d'origine animale. Les sujets de type P, quant à eux, ont des enzymes spécialisées dans la dégradation des fibres végétales (tout comme ceux de type *Ruminococcus* d'ailleurs), mais « digèrent » moins bien les protéines et les lipides. En outre, les personnes de type P disposent de plus d'espèces bactériennes que les types B, ce qui les rend moins vulnérables aux déréglements profonds et durables du microbiote, ces dysbioses étant à l'origine de nombreuses pathologies métaboliques, comme l'obésité.

En outre, depuis quelques années, les scientifiques ont découvert que le microbiote intestinal est capable de modifier les messages régulant notre prise alimentaire. Les premiers indices en ce sens proviennent des souris axéniques dépourvues de microbiote. Ces animaux mangent bien plus que leurs congénères en bonne santé, probablement pour compenser le fait qu'ils ne dégradent pas les fibres végétales et disposent donc de moins d'apports énergétiques. De plus, en 2013, Erik Schéle, de l'université de Goteborg, en Suède, et ses collègues ont montré que les souris axéniques possèdent, dans leur noyau arqué hypothalamique, plus de neuropeptides Y ou NPY, qui stimulent les neurones orexigènes, et moins de neuropeptides POMC/CART, qui activent les neurones anorexigènes. D'où une prise alimentaire supérieure à la normale. En somme, les bactéries de la flore intestinale aident dans certains cas à la digestion, et leur défaillance peut se traduire par des excès d'alimentation.

LE MICROBIOTE RÉGULE L'APPÉTIT ET LA SATIÉTÉ

Une autre étude a révélé que la composition du microbiote intestinal de rats, variant selon leur régime ou leur activité physique, modifie les concentrations sanguines de ghréline, la seule hormone peptidique oregixène, produite par l'estomac, et de leptine, une hormone peptidique anoregixène sécrétée par le tissu adipeux. Plus leur flore contient de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, et moins elle est riche en *Prevotella*, plus la concentration de ghréline est faible (ce qui réduit le besoin de manger) et plus la concentration de leptine est élevée, ce qui a également un effet coupe-faim.

Comment les bactéries intestinales modifient-elles ces messagers de l'équilibre alimentaire? Au contact des nutriments ou des acides biliaires, les bactéries produisent de multiples métabolites, capables de modifier la synthèse des messagers intestinaux. Ce sont notamment des acides gras à chaînes courtes, des molécules de deux ou trois atomes de carbone qui résultent de la dégradation des fibres végétales. Ils sont très abondants dans le côlon: ce sont pour l'essentiel l'acétate (60% des acides gras), le propionate (20%) et le butyrate (20%).

Or on a récemment montré que l'acétate pénètre dans le cerveau et provoque un effet anorexigène en stimulant l'expression du peptide POMC dans le noyau arqué (ce qui active ses neurones anorexigènes), et en diminuant celle d'un autre peptide qui stimule normalement les neurones orexigènes. Quant au propionate et au butyrate, en quantité moindre dans la circulation sanguine, ils agissent en stimulant la synthèse de peptides anorexigènes, notamment GLP1 et PYY, par les cellules intestinales.

Par ailleurs, des protéines des bactéries elles-mêmes, qui constituent leur enveloppe, leurs cils ou leurs flagelles (des prolongements dotés de fonctions sensorielles ou motrices), régulent aussi le comportement alimentaire. L'une d'entre elles a été identifiée en 2017 par Sergueï Fetissov, de l'Inserm à Rouen, et ses collègues : la protéine homologue à la peptidase caséinolytique B (ClpB pour *caseinolytic peptidase B protein homolog*). Dans certaines conditions, elle traverse les villosités intestinales, circule dans le sang et atteint le cerveau, où elle active les neurones anorexigènes du noyau arqué. D'où une réduction de la prise alimentaire.

VERS UNE « NUTRITION PERSONNALISÉE »?

Ainsi, la flore intestinale modifie très probablement notre équilibre alimentaire, *via* divers mécanismes qui ne sont encore pas tous identifiés. Or de nombreux facteurs liés à notre mode de vie influent sur la composition de notre microbiote : l'alimentation, mais également l'âge, l'exercice physique, ou les médicaments et antibiotiques que nous consommons. Toutefois, d'après les études scientifiques récentes, analysées en 2018 dans une large revue de la littérature par Maartens Van de Guchte, de l'institut Micalis

LES NEURONES DE LA FAIM

L'hypothalamus est le principal centre cérébral de notre prise alimentaire. Dans son noyau arqué, il contient deux populations de neurones qui communiquent avec des structures cérébrales supérieures responsables du comportement alimentaire. Les premiers neurones, dits «orexigènes» (*en bleu dans le cercle de la figure ci-contre*), stimulent la prise alimentaire; ils sont activés par la ghréline et inhibés par le glucose, la leptine et l'insuline. Le glucose, source d'énergie de toute cellule, est présent dans le sang et les tissus, dont l'hypothalamus. L'estomac sécrète la ghréline en quantité d'autant plus élevée qu'il est vide; le tissu adipeux produit de la leptine quand les réserves de graisse augmentent; et le pancréas libère l'insuline quand la concentration sanguine de glucose augmente.

Les seconds neurones, dits «anorexigènes» (*en orange dans le cercle*), diminuent la prise alimentaire; ils sont activés par le glucose, la leptine et l'insuline. En outre, le nerf vague, reliant l'estomac et les intestins au tronc cérébral puis au noyau arqué, module la prise alimentaire.

C'est grâce à l'échange d'une trentaine de messagers, des peptides, produits notamment par notre microbiote intestinal, que cerveau et intestin régulent notre comportement alimentaire. Ces peptides ont tous des propriétés anorexigènes – ils sont connus pour couper l'appétit –, à l'exception de la ghréline, seule hormone orexigène à ce jour identifiée. En effet, les neurones orexigènes du noyau arqué ont des récepteurs de la ghréline et sont donc activés quand la ghréline est libérée par l'estomac dans la circulation sanguine et vient se lier à eux.

Puis ces neurones activent des neurones secondaires dans l'hypothalamus latéral, lequel sécrète à son tour d'autres messagers peptidiques secondaires. À l'inverse, tous les autres peptides intestinaux sont anorexigènes et coupent l'appétit. Les mieux étudiés sont la cholécystokinine (CCK), le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le peptide YY (PYY). Des cellules du duodénum et du jéjunum, deux portions de l'intestin grêle, sécrètent la CCK en réponse à l'arrivée d'aliments. Ce peptide contribue à la sensation de rassasiement et son récepteur est exprimé sur les terminaisons du nerf vague; ainsi, des études ont montré que l'ablation du nerf vague abolit l'effet anorexigène de la CCK. Mais quand ce nerf est stimulé par la CCK, il active le tronc cérébral, qui se projette ensuite sur le noyau paraventriculaire : ses neurones anorexigènes se mettent alors en action. De plus, la CCK inhibe la synthèse de ghréline et ralentit la vidange gastrique. Des actions qui concourent à l'impression de rassasiement. De même, le GLP1 et le PYY, produits dans la partie distale de l'intestin, sont libérés dès 15 minutes après le début du repas; ils stimulent les neurones anorexigènes du noyau arqué paraventriculaire et ralentissent la vidange gastrique. Ce sont d'importants messagers de la satiété.

Comme tous ces peptides possèdent des récepteurs dans le noyau arqué, ils activent ses différentes populations de neurones, qui, à leur tour, sécrètent des neurotransmetteurs dont l'action aboutit ou non à la prise alimentaire. Mais ces molécules interviennent également dans le système cérébral de la récompense, puisque leurs récepteurs y sont présents. Dès lors, si l'on injecte de la ghréline dans l'aire tegmentale ventrale de rats rassasiés, ces derniers se remettent

à Jouy-en-Josas, et ses collègues, ces fluctuations restent limitées dans le temps et, en général, notre flore retrouve assez rapidement sa composition originelle.

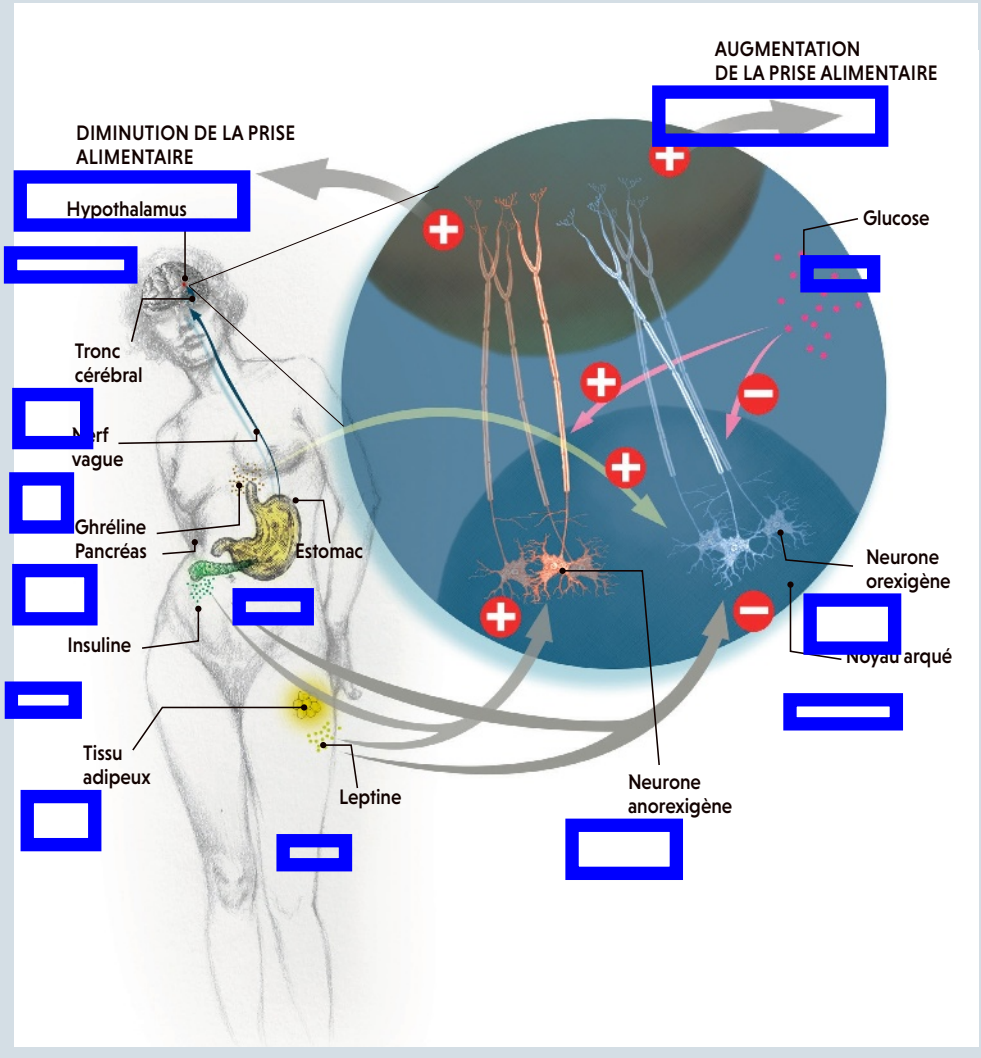
Mais connaître et maîtriser ces variations pour déterminer les ensembles de bactéries bénéfiques à notre santé est un objectif des travaux scientifiques actuels. D'ailleurs, les premiers résultats sur ce sujet ont révélé que c'est envisageable: l'utilisation de prébiotiques, comme des fibres que l'on peut digérer, ou de probiotiques, des bactéries de la flore, a permis de modifier des paramètres physiologiques, comme la concentration sanguine de cortisol (la principale hormone du stress) et de rétablir certains déséquilibres, comme l'hyperglycémie et la résistance à l'insuline, tous provoqués par des alimentations déséquilibrées.

Ainsi, le fait de pouvoir connaître la composition du microbiote intestinal d'un individu a fait naître la notion de «nutrition personnalisée»: existe-t-il un régime alimentaire idéal permettant à chacun d'avoir la meilleure santé possible? Voilà une question plus complexe qu'il n'y paraît. Une étude récente, menée par Hanqvist Hjorth, de l'université de Copenhague, et ses collègues, a mis en évidence cette complexité en évaluant l'effet de la consommation d'aliments riches en fibres végétales sur la prise de poids de volontaires ayant des entérotypes de type P ou B: bénéfique pour les premiers, elle s'est révélée inefficace chez les types B, à court et long terme.

TOPINAMBOURS, SALSIFIS, ARTICHAUTS...

Autre exemple de cette complexité: à l'université de Louvain, à Bruxelles, les équipes de Patrice Cani et de Nathalie Delzenne étudient les propriétés de l'inuline, une fibre digestible présente dans de nombreux légumes, comme le topinambour, le salsifis, le poireau ou >

à manger. De même, en 2014, Anthony Goldstone, de l'Imperial College à Londres, et ses collègues ont montré que l'injection intraveineuse de ghréline à des volontaires qui regardaient des photographies de nourriture appétissante provoquait une activation de l'aire tegmentale ventrale et une subite envie de manger. Tous ces peptides intestinaux ont donc la capacité de modifier la composante émotionnelle de la prise alimentaire, dans un sens ou dans l'autre. Par ailleurs, ces deux systèmes cérébraux associés à l'acte de manger, s'ils sont distincts, sont néanmoins connectés: l'état énergétique initial influe sur le degré de satisfaction éprouvé après un repas et sur le plaisir procuré par la nourriture. En effet, vous avez certainement déjà constaté qu'une personne à jeun apprécie davantage le fait de se restaurer qu'un sujet rassasié et, inversement, qu'un individu rassasié est moins tenté par la nourriture.



AVOIR FAIM OU ÊTRE RASSASIÉ : L'IMPORTANCE DU MICROBIOTE

Depuis plusieurs années, l'équipe de Sergueï Fetissov, de l'unité Inserm Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau, à l'université de Rouen, a montré que notre flore intestinale, près de deux kilogrammes de bactéries peuplant nos intestins, joue un rôle essentiel dans notre comportement alimentaire. La faim, la sensation d'être rassasié et la satiété sont des processus physiologiques finement régulés par le cerveau, qui échange, avec les intestins, l'estomac, le pancréas..., nombre de signaux nerveux (*via* le nerf vague en particulier) et hormonaux (*via* des peptides). Les neurones présents dans la paroi des intestins, ainsi que de nombreuses hormones indiquent au centre cérébral de la faim, l'hypothalamus, si nos réserves de sucre et de graisses sont suffisantes ou non. Le sucre, la leptine (une hormone produite par le tissu adipeux quand les stocks de graisses augmentent) et l'insuline (libérée par le pancréas quand la concentration sanguine en sucre augmente), entre autres, diminuent l'envie de manger, et donc la prise alimentaire, en activant les neurones anorexigènes et en inhibant les neurones orexigènes de l'hypothalamus. À l'inverse, la ghréline, une hormone sécrétée par l'estomac lorsqu'il est vide, stimule la prise alimentaire.

En théorie, nous savons donc quand manger et quand nous arrêter. Et nous devrions tous avoir un poids «normal», nos apports énergétiques compensant exactement nos dépenses. En théorie seulement, car l'axe cerveau-intestins est déréglé par de multiples facteurs liés à nos modes de vie, qui perturbent cet équilibre énergétique et engendrent obésité, anorexie et autres troubles de l'alimentation.
Les scientifiques cherchent à mieux comprendre tous les mécanismes de notre comportement alimentaire pour combattre ces dysfonctionnements. Or les preuves du rôle de la flore dans les échanges cerveau-intestins s'accumulent. Ainsi, l'équipe de Sergueï Fetissov a travaillé sur la flore intestinale de rats. Elle a cultivé les bactéries *Escherichia coli* de leur flore (une bactérie banale dans la flore humaine) et les a nourries avec des nutriments. Vingt minutes après le début de leur «repas», les bactériesse sont multipliées et ont produit des protéines différentes de celles qu'elles sécrétaient avant. Or 20 minutes est aussi le délai nécessaire à une personne – ou un rat – pour commencer à ressentir une sensation de satiété pendant un repas. En outre, des rats et des souris affamés auxquels les chercheurs ont injecté ces protéines de bactéries «rassasiées» ont moins mangé que d'habitude quand on leur a présenté leur repas. À l'inverse, les protéines produites par des bactéries «affamées» favorisaient la prise alimentaire des rongeurs.
Restait à identifier les protéines impliquées. Les chercheurs ont trouvé une plus grande quantité de protéine ClpB dans les bactéries «rassasiées». Ressemblant beaucoup à une hormone de la satiété, elle stimulerait chez le rongeur la production intestinale d'autres hormones favorisant la satiété (GLP1, PYY), ainsi que la sécrétion d'insuline. Sergueï Fetissov et ses collègues ont montré qu'elle active directement les neurones anorexigènes de l'hypothalamus des rats et qu'elle circule dans le sang des rongeurs plusieurs heures après un repas. Elle a donc probablement un effet à plus long terme sur la satiété.
Voilà donc une protéine de la flore intestinale qui intervient sur notre équilibre alimentaire en modulant directement l'activité du centre cérébral de la faim. Il y en a certainement d'autres à découvrir. Cela relance l'intérêt pour les probiotiques (des bactéries à consommer) et les prébiotiques (des substances favorisant la prolifération de la flore). Mais des années de recherche seront encore nécessaires pour mettre au point le «cocktail biotique» qui rétablira notre équilibre alimentaire et améliorera notre santé.

BÉNÉDICTE SALTHUN-LASSALLE,
journaliste à Cerveau & Psycho

© Shutterstock.com/Evgeny Atamanenko

> l'artichaut. Chez des volontaires sains, un régime qui fait la part belle à ces légumes augmente significativement la sensation de satiété, diminue l'envie de manger et améliore le confort intestinal. Chez les sujets obèses, les chercheurs ont obtenu des résultats plus contrastés : certaines personnes répondaient favorablement à une supplémentation en inuline, avec une diminution de l'indice de masse corporelle (ou IMC, soit le poids divisé par le carré de la taille, une valeur supérieure à 30 étant synonyme d'obésité), alors que d'autres ne montraient aucune amélioration.

Comment expliquer cette différence ? En examinant la composition initiale du microbiote des participants… Ainsi, les chercheurs ont montré que plus les bactéries *Akkermansia*, *Butyricicoccus* ou *Bilophila* étaient abondantes, plus les diminutions de la masse graisseuse et du poids étaient marquées avec ce régime.

Dès lors, même si les études précliniques semblent indiquer que certains aliments sont « favorables », comme le régime méditerranéen ou un régime riche en oméga-3 (des acides gras des poissons ou des noix en tout genre) ou encore en fibres végétales, il semble que les caractéristiques microbiennes de chaque personne jouent un rôle prépondérant dans sa réponse à la supplémentation. D'autres études sont donc encore nécessaires pour arriver à déterminer une nutrition personnalisée.

Ce que nous savons en revanche très bien, c'est qu'il existe aussi des récepteurs des peptides gastriques dans le circuit cérébral de la récompense. De sorte qu'il est fort probable que le microbiote influence aussi notre alimentation « émotionnelle » et joue donc un rôle dans la survenue des troubles du comportement alimentaire, lorsque des habitudes d'alimentation « extrêmes » s'installent, engendrant des répercussions physiques et psychologiques néfastes chez les individus qui les manifestent. Les plus répandus sont l'anorexie et l'hyperphagie boulimique ; la première touche plus souvent les femmes, alors que la seconde est représentée de la même façon chez les deux sexes. Les premiers signes de ces pathologies apparaissent la plupart du temps durant l'adolescence ou chez les jeunes adultes et la survenue de ces troubles est liée au stress.

Or le stress modifie la prise alimentaire, en jouant non seulement sur les quantités ingérées, mais aussi en modifiant la nature du régime : à la suite d'un épisode stressant, on a plutôt tendance à préférer des aliments gras et sucrés. Peut-être parce que le stress a le pouvoir physiologique d'augmenter la synthèse de ghréline et de peptide NPY, qui, rappelons-le, stimulent la prise alimentaire, mais engendrent aussi, en retour, une diminution du stress.

DES TROUBLES ALIMENTAIRES LI�és AUX DYSBIOSES

L'origine des troubles alimentaires est complexe et ne peut se réduire à une seule cause, mais la participation du microbiote intestinal doit être évoquée. Par exemple, on sait que l'apparition de la boulimie suit souvent une prise d'antibiotiques (provoquant une dysbiose), et que les patients souffrant d'anorexie présentent en général une dysbiose, se manifestant par une forte réduction de la diversité microbienne et une surreprésentation de certaines espèces. Or cette diminution se traduit par une baisse de la diversité des messages bactériens transmis au cerveau, qui, probablement, contribue à aggraver les déséquilibres microbiens et métaboliques.

Ainsi, en 2016, Jonathan Breton, de l'Inserm à Rouen, et ses collègues ont montré que les patients souffrant de troubles alimentaires, notamment d'anorexie, ont des taux sanguins de ClpB beaucoup plus élevés que les sujets en bonne santé. Or ce peptide bactérien stimule les neurones anorexigènes du noyau arqué. D'où une diminution de la prise alimentaire.

Toutefois, ce ne sont que des travaux préliminaires et la recherche dans ce domaine n'en est qu'à ses balbutiements. L'espoir est de déterminer et de modifier la composition de la flore intestinale grâce à une nutrition personnalisée, pour améliorer notre bien-être mental et trouver de nouvelles thérapies contre les troubles alimentaires et mentaux. Quelques souches de bactéries, qui se sont déjà montrées prometteuses chez les animaux, sont en train d'être testées chez l'homme : certaines pourraient venir en aide, d'ici peu, à de nombreux patients pour maîtriser leur appétit ou réduire leur masse graisseuse. La composition de l'alimentation est aussi un outil efficace et une piste à explorer, à condition que les caractéristiques du microbiote intestinal des sujets le permettent… ■

LE MICROBIOTE JOUE UN RÔLE DANS LA SURVENUE DE L'ANOREXIE ET DE LA BOULIMIE

BIBLIOGRAPHIE

M. VAN DE GUCHTE *ET AL.*, Humans as holobionts: Implications for prevention and therapy, *Microbiome*, vol. 6, art. 81, 2018.

K. HOWICK *ET AL.*, From belly to brain: Targeting the ghrelin receptor in appetite and food intake regulation, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, E273, 2017.

S. O. FETISSOV, Role of the gut microbiota in host appetite control: Bacterial growth to animal feeding behavior, *Nature Rev. Endocrinol.*, vol. 13, pp. 11-21, 2017.

A. P. GOLDSTONE ET AL., Ghrelin mimics fasting to enhance human hedonic, orbitofrontal cortex, and hippocampal responses to food, *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 99, pp. 1319-1330, 2014.

E. SCHÉLE *ET AL.*, The gut microbiota reduces leptin sensitivity and the expression of the obesity-suppressing neuropeptides proglucagon (Gcg) and brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) in the central nervous system, *Endocrinol.*, vol. 154, pp. 3643-3651, 2013.

E. VALASSI *ET AL.*, Neuroendocrine control of food intake, *Nutr. Met. Cardiovasc. Dis.*, vol. 18, pp. 158-168, 2008.

J. BRETON *ET AL.*, Gut commensal E. coli proteins activates host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth, *Cell Metabolism*, vol. 23, pp. 324-334, 2016.

Bien dans son ventre, bien dans sa tête

L'implication des bactéries intestinales dans certaines maladies mentales (autisme, dépression...) fait de moins en moins de doute. Alors pourrait-on soigner ces maladies par le ventre plutôt que par le cerveau ?

© Shutterstock.com/Macrovector/Pour la Science

L'ESSENTIEL

- Le microbiote intestinal communique avec notre cerveau par les voies sanguine et nerveuse. Il influe ainsi sur notre comportement.
- Des déséquilibres du microbiote seraient en cause dans certaines maladies neuro-développementales et psychiatriques, comme l'autisme et la dépression.
- D'où des thérapies potentielles qui consisteraient à corriger ces déséquilibres, à l'aide de prébiotiques ou probiotiques par exemple.

LES AUTEURS

VALÉRIE DAUGÉ, MATHILDE JAGLIN, LAURENT NAUDON ET SYLVIE RABOT
sont respectivement directrice de recherche, doctorante et chargés de recherche à l'institut Micalis, au centre Inra de Jouy-en-Josas.

L'observation est déroutante : l'utilisation d'antibiotiques diminue l'intensité de certains troubles neuropsychiatriques, comme l'autisme. L'effet est similaire avec la consommation de prébiotiques, des composés qui stimulent l'activité ou la croissance des bactéries intestinales. Ainsi, le microbiote, ces milliards de bactéries vivant en symbiose avec nous, notamment dans nos intestins, influerait sur le cerveau et établirait une connexion entre ces deux organes. Ce lien s'observe-t-il même dans un organisme non malade ? Joue-t-il un rôle dans d'autres pathologies 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.

Un exemple ? L'encéphalopathie hépatique est une des maladies associées à des déséquilibres du microbiote, des 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 se caractérise aussi par une composition particulière du microbiote intestinal. Ce dernier produit en quantité excessive certaines substances, telle 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 de la flore sur le cerveau. Et il y en a bien d'autres !

UNE DIVERSITÉ ÉNORME

Plantons le décor. Notre tube digestif abrite une communauté microbienne composée d'environ un millier d'espèces différentes, >

> et représentant une diversité génétique énorme. On la considère aujourd'hui comme un véritable organe, situé à l'interface des aliments ingérés, qu'elle contribue à digérer, et de la muqueuse intestinale. Elle échange des signaux moléculaires avec cette dernière et communique ainsi avec tout l'organisme. Au cours des dix dernières années, le séquençage du génome du microbiote (le métagénome) et l'analyse des molécules chimiques qu'il produit ont permis de mieux comprendre le lien entre le cerveau et l'intestin.

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 », c'est-à-dire privés de microbiote ; on observe les dysfonctionnements de leur organisme et on tente de les corriger par l'inoculation d'un microbiote. La seconde stratégie, appliquée chez l'homme et chez l'animal, consiste à moduler la flore intestinale 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.

UN MICROBIOTE ANTISTRESS

Chez les rongeurs dépourvus de microbiote, le principal trouble observé est une hypersensibilité au stress (*voir l'encadré page ci-contre*), 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 au stress, était doublée uniquement chez les animaux dépourvus de microbiote – alors certainement plus stressés que les rongeurs normaux. Ce résultat a été confirmé à plusieurs reprises, à nouveau chez les souris à l'université McMaster, au Canada, et à l'université de Cork, en Irlande, puis chez les rats par notre équipe à l'Inra.

Le microbiote diminuerait donc la réponse au stress. Peut-on obtenir un effet désirable en le modulant ? Javier Bravo et ses collègues, de l'université de Cork, et Afifa Ait-Belgnaoui, de l'Inra, le suggèrent. En 2011 et 2012, les chercheurs ont montré que l'administration de probiotiques à des rats et des souris atténuait la sécrétion de corticostérone provoquée par des situations stressantes.

Les animaux réagissent au stress de différentes façons : combat, fuite, comportements anxieux… Ces derniers ont été les plus étudiés, à l'aide de tests qui consistent à analyser la réponse de rongeurs placés dans des situations anxiogènes : forte luminosité, espace ouvert non protégé… Au cours de ces expériences, la réaction des rongeurs axéniques différait presque toujours de celle de leurs congénères. Mais leurs comportements anxieux sont soit augmentés, soit atténués selon l'animal et le test utilisé (ces réactions dépendent donc de divers facteurs et ne varient pas forcément comme la concentration en corticostérone). De sorte que l'on se demande encore dans quel sens le microbiote régule le stress (en l'augmentant ou en le diminuant ?). En revanche, l'inoculation d'un microbiote aux animaux axéniques conduit toujours à une réduction de leurs comportements anxieux, confirmant l'existence d'une régulation.

CHEZ LES RONGEURS DÉPOURVUS DE MICROBIOTE, LE PRINCIPAL TROUBLE OBSERVÉ EST UNE HYPERSENSIBILITÉ AU STRESS

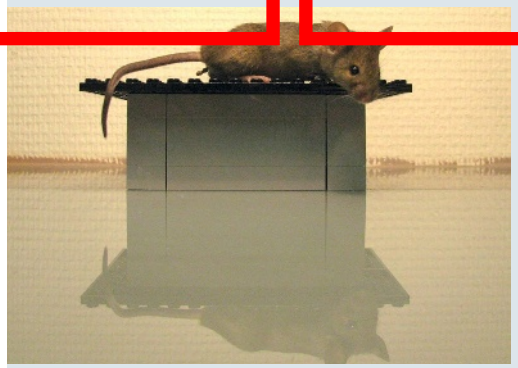
De façon générale, le microbiote influencerait nos réponses émotionnelles, comme le suggère une étude réalisée en 2013 par Kirsten Tillisch, de l'université de Californie, à Los Angeles, et ses collègues. Des femmes ayant consommé durant un mois un produit laitier fermenté (donc enrichi en probiotiques) accordaient moins d'attention à des stimuli émotionnels négatifs, comme 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.

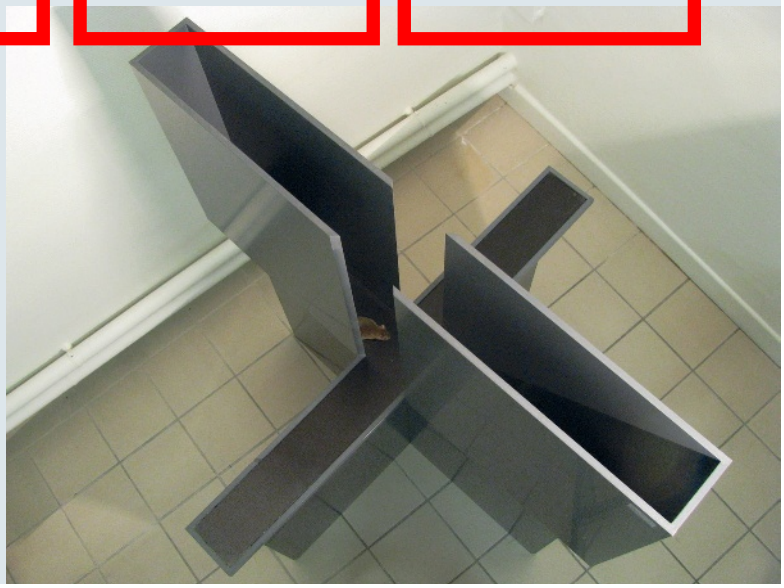
FLORE ET CONTACTS SOCIAUX

En 2013, l'équipe de Timothy Dinan, à l'université de Cork, a montré que l'absence de microbiote détériorait aussi le comportement social. Par exemple, dans un test de sociabilité utilisant un dispositif à trois chambres, les souris axéniques préféraient la chambre vide à celle hébergeant un congénère, et allaient plus volontiers vers une souris qu'elles connaissaient que vers une inconnue. Ce comportement traduit une motivation sociale moindre et une peur de la nouveauté. L'inoculation d'un microbiote rétablissait chez ces souris un comportement social comparable à celui de rongeurs normaux. Nous avons abouti à la même conclusion en 2014 : des rats

DES BACTÉRIES CONTRE LE STRESS

Plusieurs expériences avec [illegible] ent que les bactéries intestinales modèrent la réponse au stress. En effet, placés en situation stressante *(voir les images ci-dessous)*, des souris ou des rats ont une plus grande concentration sanguine en corticostérone, une 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 à un 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 aptitudes (apprentissage, mémoire...). Un stress intense peut alors conduire à une concentration excessive de corticostérone et à une dégradation de certaines capacités cognitives. Une piste pour diminuer la réponse au stress serait alors de moduler le microbiote intestinal. Plusieurs équipesy 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*).

axéniques mis en présence d'un congénère inconnu engageaient moins de contacts sociaux que des animaux normaux.

Reste à préciser les mécanismes impliqués. Diverses modifications chimiques du cerveau seraient en cause. Les bactéries intestinales influent notamment sur la concentration cérébrale de plusieurs neurotransmetteurs, comme la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline, et sur celle de neurotrophines (des protéines qui favorisent 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 aires du cerveau. Mais la façon dont le microbiote influe sur ces taux est encore inconnue.

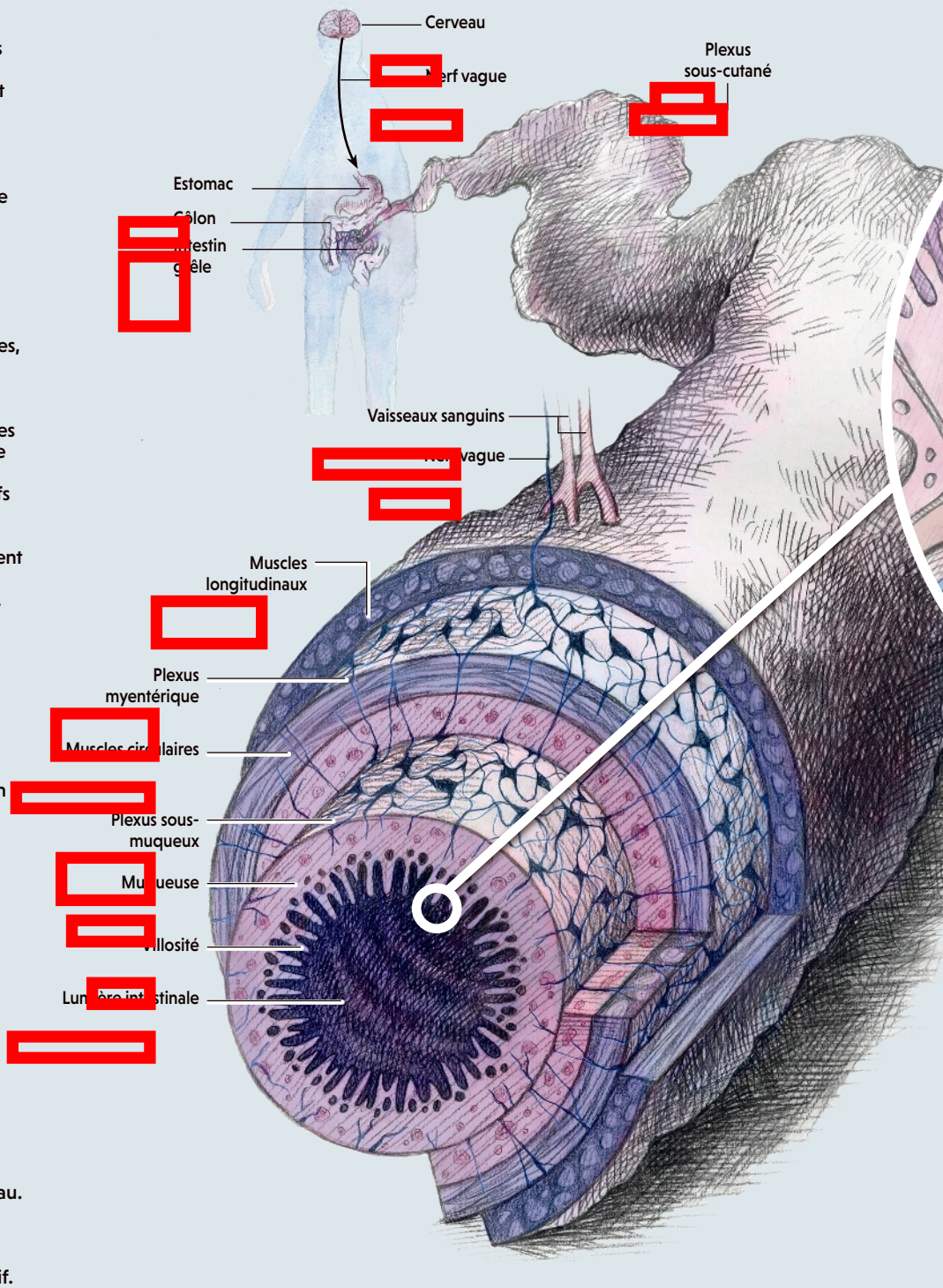
Toutefois, il n'y a plus aucun doute aujourd'hui : le microbiote influe sur le cerveau et ses déséquilibres ont des conséquences néfastes. Certaines pathologies neurodéveloppementales ou psychiatriques humaines seraient-elles liées à de tels déséquilibres ? Nous avons vu que pour un syndrome neuropsychiatrique complexe, l'encéphalopathie hépatique, le lien est établi. Et différents indices suggèrent une implication de la flore dans d'autres pathologies, comme les maladies du spectre de l'autisme et les troubles de l'humeur (*voir l'encadré page suivante*).

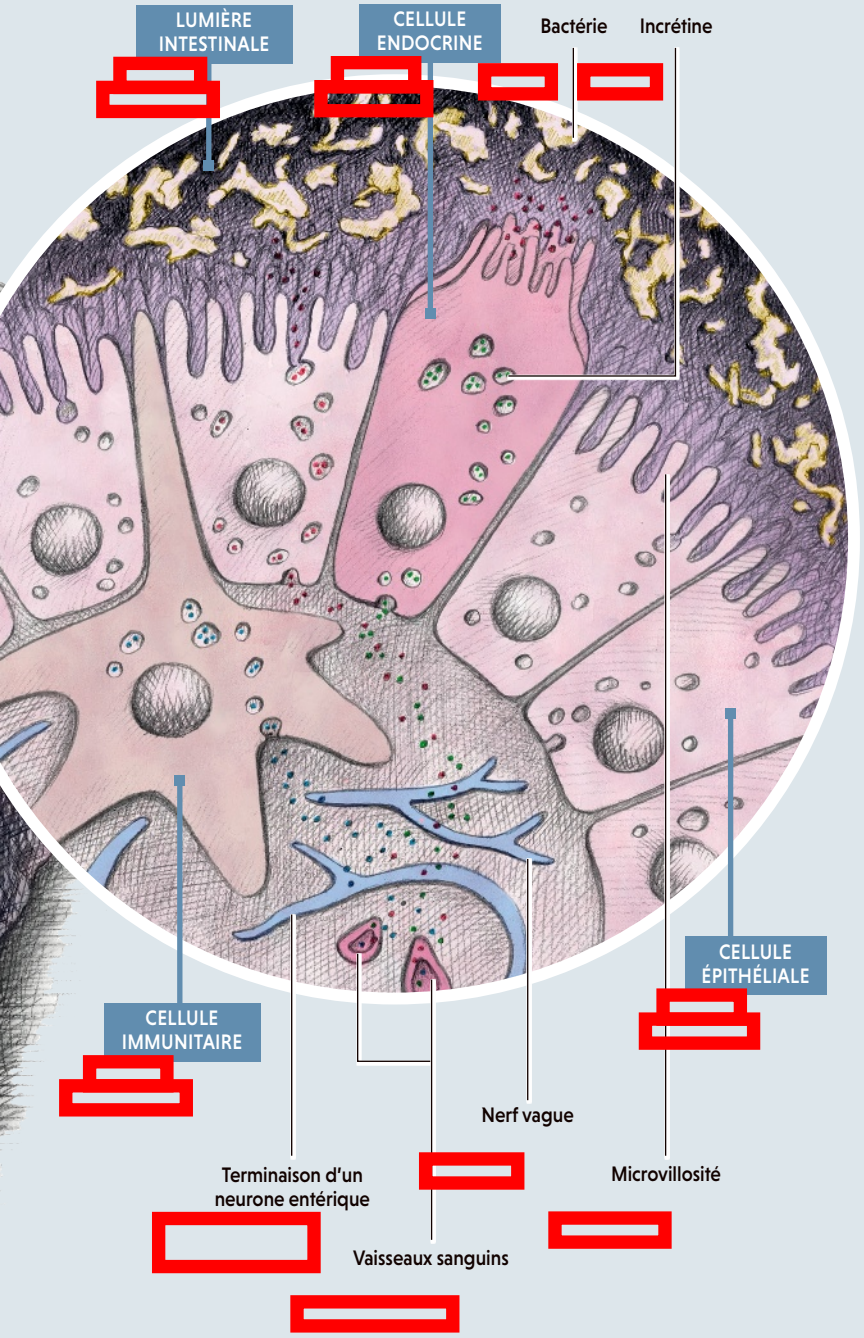
ET L'AUTISME ?

Ainsi, plusieurs travaux ont révélé que le microbiote intestinal d'enfants autistes différait de celui de jeunes non atteints. L'activité métabolique de leur flore était aussi distincte, comme l'ont montré les substances retrouvées dans leurs matières fécales et leur urine. Précisons toutefois que dans ces études, beaucoup d'enfants autistes avaient reçu régulièrement dans leur jeune âge des antibiotiques >

NOTRE DEUXIÈME CERVEAU

Le système nerveux entérique, [illegible] est un peu notre « deuxième cerveau ». Il compte 500 à 600 millions de neurones répartis [illegible] et myentérique, qui commandent les contractions musculaires et font progresser les aliments dans l'intestin, et le plexus sous-muqueux, qui régule les sécrétions intestinales. Ce système nerveux influe sur le cerveau, notamment *via* le nerf vague. Les terminaisons nerveuses du système entérique atteignent chaque villosité intestinale, qui comprend aussi des cellules épithéliales, des cellules endocrines, des cellules immunitaires ainsi que des vaisseaux sanguins (*zoom à droite*). Quand nous mangeons, les cellules endocrines détectent les aliments dans la lumière intestinale et libèrent des « incrétines » *(billes vertes)* qui stimulent les nerfs vagues et passent dans le sang. Elles informent ainsi le cerveau de la prise alimentaire et contribuent au rassasiement. Ces deux « cerveaux » communiquent donc. L'ensemble des bactéries de la lumière intestinale amplifient et modulent les échanges entre ces cerveaux. La flore sécrète différentes molécules *(billes rouges)* qui rencontrent les villosités. Certaines d'entre elles stimulent la multiplication des cellules endocrines et la libération des incrétines (favorisant le rassasiement). D'autres interagissent avec différentes cellules des villosités et sécrètent divers composés *(billes bleues)*. L'ensemble de ces substances activent les nerfs vagues ou passent dans la circulation sanguine, régulant la communication entre les deux cerveaux.
En outre, des fragments des bactéries elles-mêmes pénètrent parfois dans les villosités, par exemple en cas de stress, car la paroi intestinale est alors plus perméable. Ces composés peuvent aussi circuler dans le sang et atteindre le cerveau. Toutes ces substances modifient notre comportement, non seulement alimentaire, mais aussi social, émotionnel et cognitif.





© Marie Marty

> à large spectre, ou suivaient un régime alimentaire spécifique en raison de troubles gastro-intestinaux fréquents. Ces deux éléments ont pu causer un déséquilibre de leur microbiote intestinal sans rapport avec leur pathologie.

Néanmoins, en 2013, l'équipe de Sarkis Mazmanian, de l'institut de technologie de Californie, à Pasadena, a appuyé l'hypothèse d'un rôle du microbiote dans l'autisme grâce à des souris présentant des troubles semblables à ceux de l'homme : comportement asocial et stéréotypé, anxiété, déficit de localisations (assimilable à des troubles de la communication)… Le microbiote de ces rongeurs présentait des particularités de composition et d'activité métabolique qui évoquaient celles des enfants autistes. Les chercheurs ont ensuite montré qu'une modification de leur flore améliorait parfois les anomalies comportementales : les symptômes des souris traitées avec une souche bactérienne de l'espèce *Bacteroides fragilis* diminuaient, tandis que leur microbiote se normalisait.

De premiers résultats commencent à être obtenus pour 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 de l'autisme régressif (une forme du trouble qui apparaît tardivement, après l'âge de 18 mois). Les jeunes ont reçu de la vancomycine, un antibiotique qui cible certains groupes de bactéries intestinales dont la composition est différente chez les personnes autistes. Leurs troubles comportementaux se sont alors atténués et leur capacité à s'exprimer s'est améliorée. Encore un indice de l'implication du microbiote intestinal dans l'autisme. Cependant, de nombreux autres essais cliniques seront nécessaires pour le confirmer.

LES ANTIBIOTIQUES, C'EST ANXIOLYTIQUE

Qu'en est-il des troubles de l'humeur, comme l'anxiété et la dépression ? Plusieurs travaux ont montré que la composition du microbiote intestinal était bouleversée chez des rongeurs rendus « dépressifs », soit parce qu'ils avaient été séparés de leur mère dans la petite enfance, soit parce qu'on leur ôtait l'olfaction à l'âge adulte (*via* une chirurgie du cerveau). Chez l'homme, une équipe de la faculté de médecine d'Izumo, au Japon, a découvert en 2012 qu'un antibiotique, la minocycline, atténuait certains symptômes dépressifs comme la tristesse, les insomnies, l'anxiété… Malheureusement, aucune analyse de la flore 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 le stress oxydatif et la mort des neurones).

D'autres essais cliniques ont montré que la consommation de probiotiques diminuait l'anxiété et améliorait l'humeur d'individus à tendance dépressive. Un effet aussi observé avec des animaux. Par exemple, l'administration du probiotique *Bifidobacterium infantis* à des rats rendus dépressifs par une séparation précoce de leur mère semble améliorer leur comportement. En parallèle, plusieurs paramètres perturbés par la séparation redeviennent normaux, comme le fonctionnement de leur 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 définir une nouvelle classe de probiotiques, les psychobiotiques: il s'agit 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 (*voir l'entretien, page 6*).

L'AVÈNEMENT DES « PSYCHOBIOTIQUES » ?

Quelles sont ces molécules? Et quels mécanismes lient ces maladies à la flore? On connaît déjà plusieurs mécanismes par lesquels le microbiote agit 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 dotés de fonctions sensorielles ou motrices). L'action de ces molécules sur le cerveau est directe ou indirecte. Dans le premier cas, elles passent dans le sang ou activent les voies nerveuses qui sillonnent la muqueuse intestinale. Dans le second, elles provoquent la libération par la muqueuse de certains composés, qui à leur tour circulent dans le sang ou activent les nerfs.

Les bactéries intestinales libèrent donc dans l'intestin diverses molécules 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 provoquent, avec d'autres composés, le dysfonctionnement cérébral. Et en 2010, l'équipe de Derrick MacFabe, de l'université de Western Ontario, au Canada, a reproduit chez les rats des troubles comportementaux semblables à ceux de l'autisme en injectant dans leur cerveau deux acides gras d'origine bactérienne: l'acétate et le propionate.

LA FLORE INTESTINALE SYNTHÉTISE DES MOLÉCULES SEMBLABLES À CELLES AVEC LESQUELLES LES NEURONES COMMUNIQUENT

Par ailleurs, certaines des molécules synthétisées par les bactéries sont identiques aux neurotransmetteurs. 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. En effet, les bactéries intestinales agissent sur le système nerveux entérique, un ensemble de neurones situés dans la paroi intestinale et connectés au cerveau par le nerf vague. Ainsi, chez les souris, plusieurs expériences ont montré que l'administration de bactéries probiotiques diminuait 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 les souris, que les probiotiques sont incapables d'atténuer les comportements anxieux si le nerf vague est coupé.

Reste à préciser les mécanismes moléculaires par lesquels les bactéries intestinales agissent sur les terminaisons nerveuses entériques. Certains seraient indirects: selon plusieurs études, le microbiote module l'activité des cellules endocrines de la muqueuse intestinale. Ces cellules sécrètent alors de petites protéines, nommées neuropeptides, qui modifient l'activité des neurones. Les neuropeptides agissent par exemple sur la satiété ou l'anxiété, soit localement sur le système entérique, soit à distance sur le cerveau en passant par le sang.

En outre, les cellules endocrines de l'intestin présentent de fins prolongements, en

contact direct avec les bactéries. On a ainsi montré que l'activation de récepteurs situés sur ces prolongements par des molécules de l'enveloppe bactérienne provoquait la sécrétion d'un neuropeptide appelé cholécystokinine. D'autres travaux ont révélé que l'administration d'un mélange de probiotiques et de prébiotiques à des rats augmentait la concentration sanguine d'un autre composé, le neuropeptide Y. Le microbiote modifie d'autres types d'activités dans les cellules endocrines. Par exemple, 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. Ce qui provoque une baisse de la sensibilité à la douleur, témoin d'un effet sur le cerveau.

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 agents protecteurs produisent des molécules, les cytokines, qui provoquent des inflammations. Ces cytokines peuvent alors atteindre le cerveau et déclencher une seconde production de cytokines pro-inflammatoires, cette fois par les cellules cérébrales dites « microgliales ». Il s'ensuit une inflammation du tissu nerveux, qui s'accompagne de perturbations du comportement, comme une perte d'intérêt pour l'environnement physique et social, une diminution de l'appétit ou des troubles cognitifs.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE AUSSI!

À l'inverse, des études chez les rats ont montré que certaines bactéries probiotiques diminuaient la concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et ralentissaient la dégradation des neurotransmetteurs dans le cortex cérébral. De même, 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. Nous devons mieux comprendre comment la flore dialogue avec le cerveau. Notamment autour de la période néonatale, cruciale tant pour l'établissement du microbiote intestinal que pour la maturation du cerveau. Car nous l'avons vu, des rongeurs dépourvus de flore sont plus sensibles au stress, ce qui peut être atténué par l'inoculation d'un microbiote peu après leur naissance. À l'âge adulte, ce n'est plus possible, ce qui suggère 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 rares. 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. Et il serait aussi intéressant de transplanter des microbiotes: en 2011, à l'université McMaster, au Canada, Bercik et ses collègues ont réussi à atténuer l'anxiété de souris en remplaçant leur microbiote par celui de congénères plus détendus. ■

LES MALADIES MENTALES SENSIBLES AU MICROBIOTE

Troubles autistiques
Ils se manifestent, à divers degrés, 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 ; la sévérité des symptômes se mesure 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. Ils regroupent 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 correspondent à des habitudes alimentaires anormales, une crainte intense de prendre du poids et une forte préoccupation liée à l'image corporelle. Ils comprennent l'anorexie, la boulimie et d'autres troubles qui prennent des formes diverses.

BIBLIOGRAPHIE

L. KEEFER *ET AL.*, [illegible]-mediated disorders of gastrointestinal pain, *Gastroenterology*, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.034, 2016.

M. CRUMEYROLLE-ARIAS *ET AL.*, Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats, *Psychoneuro-endocrinology*, 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.

À LIRE EN PLUS

Tous entrelacés !

ÉRIC BAPTESTE

BELIN, 2018

(360 PAGES, 20 EUROS)

Dans le monde, molécules, cellules et tous les êtres vivants, se tiennent la courte échelle. L'évolution de la vie sur Terre est un «job» réalisé à plusieurs. Même *Homo sapiens* est une entité entrelacée, qui appartient à un réseau qui le dépasse et l'influence. Cent cinquante ans après *L'Origine des espèces*, de Charles Darwin, si l'on souhaite comprendre les processus qui tirent les ficelles de l'évolution pour décrire l'histoire du monde vivant en rendant mieux compte de sa complexité, il devient indispensable de retracer le développement de ce grand réseau dynamique.

L'Homme microbiotique

PATRICE DEBRÉ

ODILE JACOB, 2015

(288 PAGES, 23,90 EUROS)

Le microbiote est l'une des plus fascinantes émergences du vivant. Tenter d'en révéler quelques-uns des aspects, c'est entrer au cœur du mystère, c'est dévoiler que l'homme n'est pas seul mais qu'il doit aux multitudes de bactéries, qui vivent pour lui et avec lui, d'avoir franchi les milliards d'années qui le séparent de leur première rencontre. L'auteur, professeur d'immunologie, donne une autre vision des microbes, de ceux qui, étrangers et nôtres, nous habitent et sans lesquels nous ne pourrions vivre. Notre futur dépend de cet indispensable partenariat.

Le Microbiote intestinal. Un organe à part entière

PHILIPPE MARTEAU ET JULIEN DORÉ

JOHN LIBBEY EUROTEXT, 2017

(352 PAGES, 89 EUROS)

En quelques années, les connaissances sur le microbiote intestinal ont fait des progrès considérables non seulement dans sa description mais aussi sur ses fonctions physiologiques. Le nombre de maladies qu'il peut moduler est beaucoup plus large qu'on ne l'imaginait jusqu'ici. Dans cet ouvrage, chercheurs et cliniciens rendent accessibles les principaux concepts nécessaires pour appréhender la notion de symbiose microbiote-hôte, son implication dans le maintien de l'état de santé et des répercussions dans la prise en charge des patients.

Le Microbiote cutané

ALAIN GÉLOËN ET ALEXANDRA BAILLAN

FIRST, 2020

(240 PAGES, 15,95 EUROS)

Notre peau est couverte de milliards d'organismes. On compte ainsi près d'un million de bactéries par centimètre carré ! Ce microbiote cutané varie d'un individu à l'autre et même selon les localisations sur le corps. Cet ouvrage présente le fonctionnement de cette flore particulière, les pathologies et traitements pour réparer ou rétablir un déséquilibre du microbiote, l'influence du microbiote cutané sur tout le corps, des pistes pour des thérapies de demain ainsi que des conseils pour protéger notre peau.

DOCUMENTAIRE

Microbiote, les fabuleux pouvoirs du ventre

THIERRY DE LESTRADE ET SYLVIE GILMAN

ARTE VIDEO, 2020

(58 MINUTES, 15 EUROS)

Tapis au creux de nos entrailles, des milliers de milliards de micro-organismes ont signé un pacte avec nous : «le gîte et le couvert» en échange de la santé. Longtemps méconnu, ce microbiote dévoile peu à peu ses secrets et mobilise des milliers de chercheurs dans le monde. Il laisse espérer une révolution scientifique. Non seulement les microbes qui le composent s'avèrent indispensables à notre bien-être, mais ils ouvrent un nouveau champ thérapeutique.

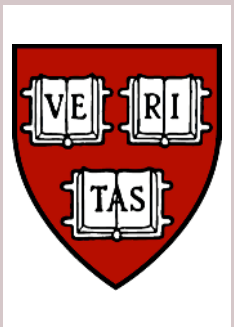
RENDEZ-VOUS

P. 110

REBONDISSEMENTS
DES ACTUALITÉS SUR
DES SUJETS ABORDÉS
DANS LES HORS-SÉRIES PRÉCÉDENTS

P. 114

DONNÉES À VOIR
DES INFORMATIONS
SE COMPRENNENT MIEUX
LORSQU'ELLES SONT MISES EN IMAGES



P. 116

LES INCONTOURNABLES
DES LIVRES, DES EXPOSITIONS,
DES SITES INTERNET, DES VIDÉOS,
DES PODCASTS… À NE PAS MANQUER

P. 118

SPÉCIMEN
UN ANIMAL ÉTONNANT CHOISI
PARMI CEUX PRÉSENTÉS SUR
LE BLOG « BEST OF BESTIOLES »

P. 120

ART & SCIENCE
COMMENT UN ŒIL SCIENTIFIQUE
OFFRE UN ÉCLAIRAGE INÉDIT
SUR UNE ŒUVRE D'ART

HORS-SERIE N° 108 : INCONSCIENT

Sortir de l'inconscience

Comment caractériser et améliorer l'état des malades inconscients ?

Le fonctionnement du cerveau décrites dans le *Hors-Série* n° 108 : « À la recherche de l'inconscient » ouvrent parfois des pistes inédites pour comprendre et éventuellement guérir les malades souffrant d'un trouble durable de la conscience. Les résultats obtenus par Bertrand Hermann et Lionel Naccache, de l'Institut du cerveau, à Paris, avec leurs collègues vont dans ce sens.

D'abord, ils ont identifié un signe permettant de distinguer, parmi les malades, ceux en « état végétatif » de ceux, moins atteints, en « état de conscience minimale ». Il s'agit de la réponse réflexe de sursaut au bruit, c'est-à-dire le clignement des paupières en réaction à un son brusque. La première catégorie de malades ne s'habitue pas au stimulus auditif lorsqu'il est répété, à l'inverse de la seconde chez lesquels cette réponse est rapidement inhibée. Chez ces derniers, des examens en neuro-imagerie ont révélé que l'habituation est associée à l'intégrité structurale et fonctionnelle d'un réseau cérébral incluant des régions préfrontales et mésopariétales. Mieux encore, l'habituation est corrélée à une amélioration significative de l'état de conscience des malades dans les six mois. Le réflexe de sursaut au bruit étant facile à mettre en œuvre, il constitue un nouvel outil diagnostic à la disposition des neurologues.

La deuxième étude porte sur le même type de malades. Elle montre que la stimulation continu[e] du cortex préfrontal dorsolatéral améliore l'état de conscience de ces malades. Cette technique, qui consiste à faire passer un courant électrique entre deux électrodes positionnées de part et d'autre de la région cérébrale visée, a déjà montré une certaine efficacité contre les séquelles d'un accident cardiovasculaire cérébral et contre certains types de douleurs. Ici, 60 patients se sont vu appliquer un courant transcrânien.

Parmi eux, 20 % ont vu leur état s'améliorer, et cette évolution s'accompagne d'une augmentation des oscillations et de la communication à longue distance entre les régions préfrontales et pariétales (celles déjà impliquées dans l'étude précédente) dans les bandes particulières de fréquence, celles dites « thêta-alpha », entre 4 et 10 Hz. En outre, l'onde nommée « P300 » est plus intense et plus soutenue, signe d'un état conscient amélioré.

Ensemble, ces deux études sont deux avancées importantes dans le traitement des malades dont la conscience est affectée. Elles aident aussi à mieux comprendre la physiologie de la conscience en insistant sur l'importance du cortex préfrontal et du réseau frontopariétal.

B. HERMANN *ET AL.*, *BRAIN*, VOL. 143 (7), PP. 2154-2172, 2020

B. HERMANN *ET AL.*, *SCIENTIFIC REPORTS*, VOL. 10, ART. 4323, 2020

Comment aider des malades à recouvrer leur conscience ?

© Shutterstock.com/ De Lidia

Un grain de raisin transneptunien

Un trou noir, un des objets si déconcertants abordés dans le *Hors-Série* « L'Univers noir », se cache-t-il au-delà de l'orbite de Neptune ? L'objet, de la taille d'un grain de raisin pour une masse jusqu'à 10 fois celle de la Terre, serait cette mystérieuse « planète IX » imaginée en 2016 pour expliquer les orbites d'objets dits « transneptuniens » gravitant aux confins de notre système solaire. Mais comment le détecter ? Une étude récente montre que les jets résultant de l'accrétion de petits objets (venus du nuage d'Oort, une zone plus éloignée encore du Soleil) par le trou noir pourront être observés par l'observatoire Vera-C.-Rubin, qui doit entrer en fonction en 2021. On pourra enfin alors trancher !

A. SIRAJ ET A. LOEB, *THE ASTROPHYSICAL J. LETTERS*, VOL. 898, N° 1, 2020

Miroir, mon beau miroir... pousse-toi !

Le monde décrit dans le *Hors-Série* n° 107 : « La nouvelle révolution quantique » est celui de l'infiniment petit, mais pas toujours. Ainsi, une équipe de physiciens vient de mesurer l'effet des fluctuations quantiques du vide sur des objets de... 40 kilogrammes, en l'occurrence les miroirs du détecteur d'ondes gravitationnelles *Ligo*. Ces fluctuations, expliquées par le principe d'incertitude d'Heisenberg, consistent en la création spontanée de paires particules-antiparticules s'annihilant presque aussitôt. Durant leur très courte durée de vie, elles ont le temps de pousser ce qui se trouve à proximité. Le déplacement mesuré était de 10^{-20} mètre... Infime, mais suffisant pour introduire un bruit dans les mesures de l'instrument, un bruit que l'on peut désormais corriger.

H. YU *ET AL.*, *NATURE*, VOL. 58[illegible], PP. 43-47, 2020

HORS-SÉRIE N° 105 : GÉNÉTIQUE

Éditer le génome mitochondrial

Depuis le début des années 2010, l'outil CRISPR-Cas9, une sorte de ciseaux moléculaire d'origine bactérienne, est devenu l'outil de prédilection pour qui veut modifier facilement et précisément le génome d'une cellule. Le *Hors-Série* n° 105: «Qui sommes-nous? Les nouvelles réponses de la génétique» détaillait l'étendue des espoirs fondés sur cette technique pour corriger des anomalies génétiques délétères. Cependant, CRISPR-Cas9 ne fonctionne qu'avec les gènes du noyau des cellules. *Quid* de ceux des mitochondries? De fait, ces petites usines à énergie de nos cellules contiennent un génome (un ADN double brin) dont certaines mutations sont impliquées dans diverses maladies: cardiomyopathie, surdité, diabète... David Liu, de l'université Harvard, et ses collègues ont réussi à mettre au point une technique d'édition de cet ADN mitochondrial.

La cible de CRISPR-Cas9 est désignée par un petit ARN qui l'accompagne, mais de nombreuses molécules ne parviennent pas à pénétrer dans une mitochondrie. Les biologistes ont eu l'idée d'utiliser une toxine produite par la bactérie *Burkholderia cenocepacia*, une enzyme nommée «DddA» qui transforme un nucléotide (une brique de base de l'ADN) en un autre. DddA vise l'ADN double brin, alors que CRISPR-Cas9 s'attaque seulement à l'ADN simple brin.

Problème: on ne peut laisser seule DddA dans la cellule, car elle agirait n'importe où. Pour contourner cet écueil, la méthode consiste à la couper en deux, et à fixer chaque partie à une autre protéine, TALE, modifiée de façon qu'elle s'associe à une séquence d'ADN particulière. En choisissant judicieusement ces cibles, les deux moitiés de DddA se retrouvent réunies dans la mitochondrie seulement là où l'édition est nécessaire. Ainsi, rassemblée, DddA retrouve son activité et peut remplir son rôle: modifier le génome mitochondrial.

D'autres obstacles ont été surmontés, et les premiers résultats montrent que l'édition fonctionne dans 50% des cas. L'efficacité doit être améliorée, mais les travaux de l'équipe de David Liu sont une avancée majeure vers le développement de thérapies géniques dans le cas de maladies mitochondriales. ■

HORS-SÉRIE N° 107 : RÉVOLUTION QUANTIQUE

La traversée du tunnel

Dans le monde quantique, certaines particules franchissent l'effet tunnel. Mais combien de temps dure cette traversée?

La traversée d'un tunnel, pour une particule quantique, n'est pas instantanée.

Décrites dans le *Hors-Série* n° 107: «La nouvelle révolution quantique», l'effet tunnel tient une place de choix. Imaginez des objets, photons ou atomes par exemple, traversant un obstacle (plus précisément une barrière de potentiel énergétique) réputé infranchissable. C'est pourtant parfois le cas, et cet effet, découvert dans les années 1920, explique notamment les premières étapes de la fusion des atomes dans le Soleil. On l'exploite également dans des microscopes ultraperformants et dans des composants des futurs ordinateurs quantiques... Mais on ne le comprend toujours pas parfaitement. Ainsi, on s'interrogeait sur la durée de traversée du tunnel. Aephraim Steinberg, de l'université de Toronto, au Canada, et ses collègues ont répondu.

Pour ce faire, ils ont refroidi des atomes de rubidium grâce à des lasers et les ont orientés dans une direction où un autre laser, de 1,3 micromètre d'épaisseur, leur bloquait le passage. Mais certains l'ont traversé, par effet tunnel. En combien de temps? 610 microsecondes, soit à une vitesse de plus de 7 mètres par heure. Ce n'est donc pas instantané, comme des expériences précédentes avaient pu laisser le croire.

L'horloge utilisée est celle dite «de Larmor». Elle consiste à observer les modifications de l'état de spin dues au champ magnétique du laser faisant office de barrière, qui sont d'autant plus importantes que la traversée est longue. De façon imagée, c'est une montre qui ne fonctionnerait que dans un tunnel. Il suffit de regarder de combien elle a avancé à sa sortie pour en déduire le temps passé dans le tunnel.

Autre résultat de l'étude, tout aussi étonnant: plus l'énergie ou la vitesse de la particule est petite, plus la traversée est rapide. Transposez cette idée à un trajet en voiture: moins vous roulez vite, plus rapidement vous traverserez un tunnel!

Selon Aephraim Steinberg, ses travaux seront utiles lorsqu'il s'agira, dans un hypothétique ordinateur quantique, d'assembler de nombreux qubits fondés sur cet effet tunnel. ■

R. RAMOS *ET AL.*, *NATURE*, VOL. 583, PP. 529-532, 2020.

HORS-SERIE N° 106 : UNIVERS NOIR

Une énergie sombre plus précoce que prévu ?

La nouvelle carte du projet SDSS révèle 11 milliards d'années ce que l'on pensait savoir de l'énergie sombre.

Le *Hors-Série* n° 106 : Enquête sur l'Univers noir» relatait les dissensions qui règnent quant à la mesure de la vitesse de l'expansion de l'Univers, celle-ci s'accélérant. Ce phénomène, découvert en 1998, est imputé à une mystérieuse «énergie sombre» répulsive. Cet ingrédient dont on ne sait rien correspondrait tout de même aux deux tiers du contenu de l'Univers ! La plus grande carte tridimensionnelle de l'Univers jamais établie, rendue publique par la collaboration *SDSS* (*sloan digital sky survey*), permet d'en savoir un peu plus.

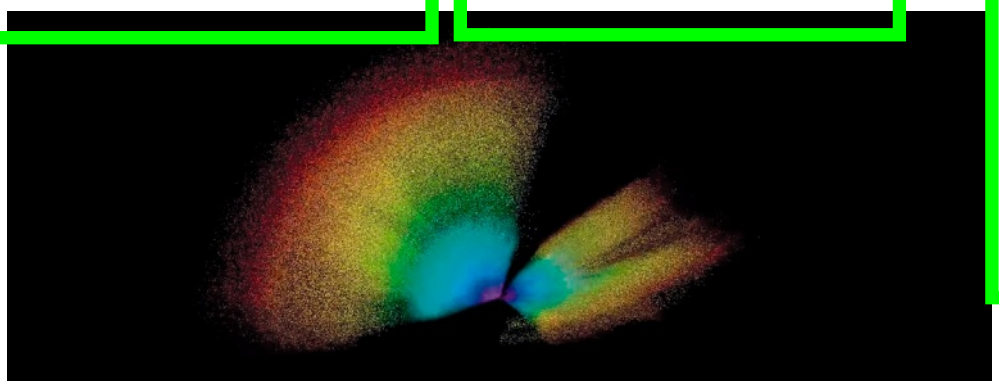
Depuis près de vingt ans, grâce au télescope optique de 2,5 mètres de diamètre situé à l'observatoire d'Apache Point, au Nouveau-Mexique, aux États-Unis, les astronomes de très nombreuses institutions dans le monde répertorient les objets célestes. À ce jour, un tiers de l'Univers a été cartographié. Au gré des campagnes de mesure, les galaxies proches, puis de plus en plus lointaines, ont été recensées. On était remonté dans le temps jusqu'à 6 milliards d'années. La dernière campagne, nommée eBOSS (pour *extended baryon oscillation spectroscopic survey*), fait faire un bond en arrière de 5 milliards d'années grâce au relevé de galaxies encore plus lointaines et donc plus jeunes (elles sont bleues et très actives). Ont également été pris en compte les quasars (des noyaux de galaxies très actifs et donc particulièrement lumineux), ainsi que la «forêt Lyman-alpha». De quoi s'agit-il ?

La lumière des quasars traverse des nuages d'hydrogène situés entre ces noyaux de galaxies et le Nouveau-Mexique. Ce faisant, elle est en partie capturée par le gaz, et l'on détecte les raies d'absorption correspondantes dans le spectre des quasars. Cependant, l'expansion modifiant les vitesses d'éloignement de ces quasars, ces raies apparaissent dans le spectre à des positions différentes selon les nuages, et constituent au final une forêt, chacune étant un «arbre».

Que nous enseigne cette nouvelle carte ? Il y a 11 milliards d'années, l'expansion de l'Univers ralentissait. Elle n'a commencé à accélérer que 5 milliards d'années plus tard, et c'est encore le cas aujourd'hui. Les données contraignent un peu plus la valeur de la vitesse de l'expansion de l'Univers (la constante de Hubble) et celle de la courbure (très vraisemblablement nulle).

Un problème reste toutefois à résoudre. La valeur mesurée de l'expansion est de 10 % inférieure à celle déduite de l'étude des supernovæ galaxies proches. Pour expliquer ce hiatus, certains postulent une forme inconnue de matière ou d'énergie qui, depuis les premiers instants de l'Univers, aurait laissé sa trace. Ce serait une énergie noire déjà présente dans l'Univers primordial et non pas seulement durant les derniers milliards d'années comme le suppose le modèles classiques. On en saura peut-être plus sur ces nouveaux modèles, dits «d'énergie noire précoce», grâce aux prochains programmes d'exploration, comme *DESI*, *Euclid*, *LSST*. ■

LES PUBLICATIONS DU PROJET SDSS : HTTPS://WWW.SDSS.ORG/SCIENCE/PUBLICATIONS/



La carte de l'Univers la plus complète jamais établie. Elle retrace 11 milliards d'années (le bord de la zone rouge) d'histoire.

© SDSS

Le Kon-Tiki validé ?

Le *Hors-Série* n° 105 : «Qui sommes-nous ? Les nouvelles réponses de la génétique» nous apprenait les nombreux messages qui ont ponctué l'histoire de l'humanité. Alexander Ioannidis, de l'université de Stanford, en a repéré un nouveau. Avec ses collègues, en analysant le génome de 807 individus, les uns d'îles du Pacifique, les autres des côtes d'Amérique du Sud, ils ont révélé un important rapprochement entre ces deux populations au début du XIIIe siècle. Dans quel sens ? Difficile de répondre, mais la maîtrise de la navigation en haute mer par les Polynésiens rend plus probable le voyage d'ouest en est. Cependant, cette étude rend également plausible la thèse de Thor Heyerdahl qui, en 1947, a rallié le Pérou aux Tuamotu à bord du *Kon-Tiki*, un radeau de balsa, afin de montrer un peuplement des îles venu d'Amérique du Sud.

A. IOANNIDIS *ET AL.*, *NATURE*, VOL. 583, PP. 572-577, 202

Un biomarqueur de la conscience

Le *Hors-Série* n° 108 : «À la recherche de l'inconscient» montrait comment [illegible] conscience est floue. C'est particulièrement vrai dans le cas d'un traumatisme crânien. Une équipe vient de montrer que chez des patients dont la conscience est altérée, le contenu de vésicules extracellulaires circulant dans le plasma se distingue par un contenu enrichi en une protéine (GFAP) et en certains microARN particuliers. Les auteurs y voient un nouveau type de biomarqueur pour suivre l'évolution des malades.

R. PUFFER *ET AL.*, J. NEUROSURG., PRÉPUBLICATION EN LIGNE, 2020

POUR LA SCIENCE

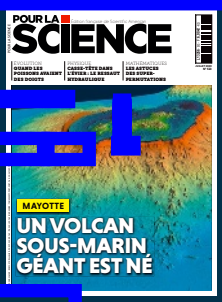
Édition française de Scientific American

COMPLÉTEZ VOTRE COLLECTION DÈS MAINTENANT !

N° 516 (Oct. 20)
réf. PL516

N° 515 (sept. 20)
réf. PL515

N° 514 (août 2
réf. PL514



N° 51 (juill. 20)
réf. PL513

N° 512 (juin 20)
réf. PL512

N° 511 (mai 20)
réf. PL511

N° 510 (avril 20)
réf. PL510

N° 509 (mars 20)
réf. PL509

N° 508 (fév. 20)
réf. PL508

N° 507 (jan 20)
réf. PL507

N° 506 (déc. 19)
réf. PL506

N° 505 (nov. 19)
réf. PL505

À retourner accompagné de votre règlement à :
Next2C – Service abonnements Pour La Science – 26 BD Président Wilson CS 40032 – 67085 Strasbourg CEDEX – email : pourlascience@abopress.fr

☐ **OUI**, je commande des numéros de **Pour la Science**, au tarif unitaire de 9,90 €.

1 / JE REPORTE CI-DESSOUS LES RÉFÉRENCES à chiffres correspondant aux numéros commandés :

1e réf. ..... x 9,90 € = ... €
2e réf. ..... x 9,90 € = ... €
3e réf. ..... x 9,90 € = ... €
4e réf. ..... x 9,90 € = ... €
5e réf. ..... x 9,90 € = ... €
6e réf. ..... x 9,90 € = ... €

TOTAL À RÉGLER ..... €

2 / J'INDIQUE MES COORDONNÉES

☐ M. ☐ Mme
Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
.....
Code postal ..... Ville : .....
Téléphone .....

J'accepte de recevoir les offres de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON

3 / JE CHOISIS MON MODE DE RÈGLEMENT

☐ **Par chèque** à l'ordre de *Pour la Science*
☐ **Carte bancaire**
N° ....
Date d'expiration ....
Clé (les 3 chiffres au dos de votre CB) .....

Signature obligatoire :

Groupe Pour la Science – Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012, 75680 Paris Cedex 14 – Sarl au capital de 32000 € – RCS Paris B 317 797 393 – Siret : 317 797 393 000 23 – APE 5814

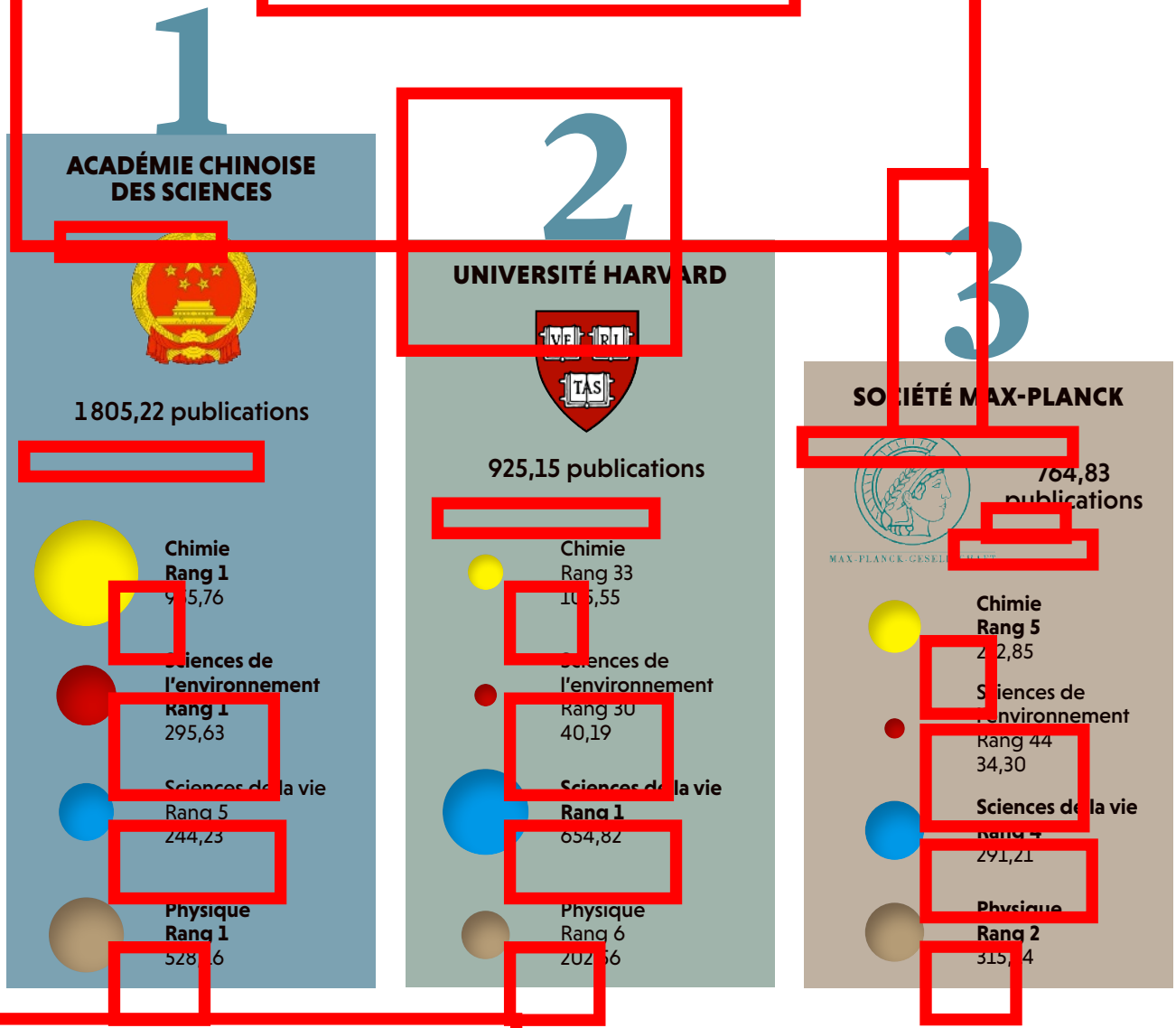
Offre valable jusqu'au 31/12/2020 en France Métropolitaine uniquement. Pour l'export, rendez-vous sur notre site internet boutique.

Les informations que nous collectons dans ce bulletin d'abonnement nous aident à personnaliser et à améliorer les services commandés et prochainement, si vous y êtes particulièrement sensibles, à vous faire part exclusivement des compléments de nos offres commerciales susceptibles de correspondre à votre choix en la matière. Le responsable du traitement est la société *Pour La Science*. Vos données personnelles ne seront pas conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité de leur traitement. *Pour la Science* ne commercialise ni ne loue vos données à caractère personnel à des tiers. Les données collectées sont exclusivement destinées à *Pour la Science*. Nous vous invitons à prendre connaissance de notre charte de protection des données personnelles à l'adresse suivante : https://rebrand.ly/charte-donnees-fr. Conformément à la réglementation applicable (et notamment au Règlement 2016/679/UE dit « RGPD ») vous disposez des droits d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, à la portabilité et à la limitation de vos données personnelles. Pour exercer ces droits (ou nous poser toute question concernant le traitement de vos données personnelles), vous pouvez nous contacter par courriel à l'adresse protection-donnees@pourlascience.fr.

RETROUVEZ TOUS LES ANCIENS NUMÉROS SUR
BOUTIQUE.POURLASCIENCE.FR

Et le gagnant est…

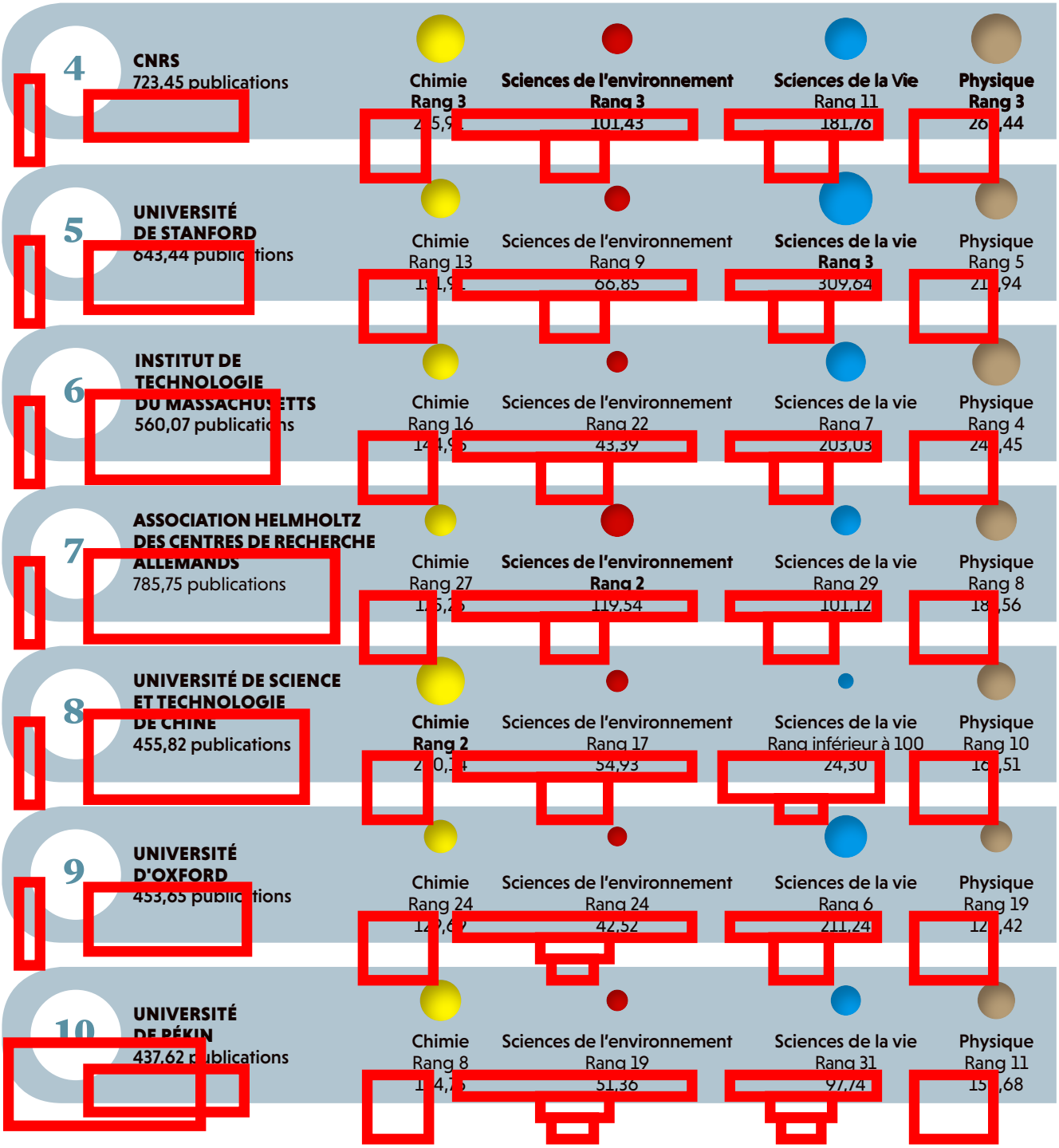
Quelles institutions scientifiques publient le plus d'articles ? L'index établi par la revue « Nature » répond



Chaque année, la revue *Nature* publie un classement mondial des institutions en sciences naturelles, cette expression regroupant les sciences de la vie et les sciences physiques. La publication se fonde sur l'affiliation des auteurs d'articles parus dans plus de 80 journaux parmi les plus prestigieux : outre *Nature*, citons *Science*, *Cell*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *Physical Review Letters*, *Proceedings of the Royal Society B*…). Les titres ont été choisis par un panel indépendant de scientifiques à partir de leur perception de la qualité des publications, sans tenir compte du « facteur d'impact », un paramètre estimant la visibilité d'une revue scientifique à partir du nombre de citations de chaque article publié dans cette revue par d'autres articles.

Les journaux retenus dans l'index représentent moins de 5 % de l'ensemble des titres dédiés aux sciences naturelles, mais correspondent à près de 30 % du nombre total de citations, les références bibliographiques sur lesquelles s'appuie chaque article publié.

Qui sont les gagnants en 2019 ? Sur la première marche du podium, on trouve l'Académie chinoise des sciences avec plus

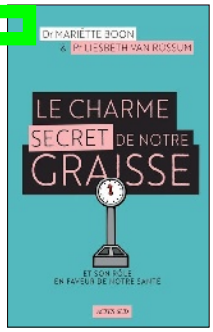


de 1 800 articles. Elle est aussi première dans trois catégories : la chimie, les géosciences et les sciences de l'environnement et enfin, les sciences physiques. Avec moitié moins d'articles, l'université Harvard, aux États-Unis, arrive deuxième, notamment grâce à sa première place en sciences de la vie. La médaille de bronze va à la société Max-Planck qui, en Allemagne, rassemble les 83 instituts Max-Planck thématiques répartis dans tout le pays.

Et la France ? Elle est au pied du podium avec le Centre national de la recherche scientifique, le CNRS, qui obtient pourtant une troisième place en chimie, en géosciences et sciences de l'environnement et en sciences physiques, mais sa position en sciences de la vie (11e) fait baisser sa moyenne. Beaucoup plus loin dans le classement, on trouve Sorbonne Université (127e), le CEA (151e), l'Inserm (170e), les universités de Paris (215e), de Paris-Sud (220e), de Strasbourg (272e), de Toulouse (295e)… Nous ferons mieux l'année prochaine ! ■

Le site de *Nature* détaillant son Index 2020 : https://www.nature.com/articles/d41586-020-01227-6

À LIRE



Le Charme secret de notre graisse

MARIETTE BOON ET LIESBETH VAN ROSSUM

ACTES SUD 2020,
304 PAGES, 21,00 EUROS

En 2015, contre toute attente, *Le Charme discret de l'intestin*, **de Giulia Enders, devenait un best-seller et du même coup plaçait le probiote, la flore intestinale, sous les feux de la rampe.** Mariëtte Boon, médecin et spécialiste du métabolisme de la graisse brune, à Leyde, aux Pays-Bas, et Liesbeth van Rossum, médecin et endocrinologue à Rotterdam, souhaitent faire de même avec une autre partie de notre corps qui a mauvaise presse: notre graisse. De fait, notre tissu adipeux serait un organe à part entière. Longtemps l'allié de nos ancêtres quand il s'agissait d'emmagasiner des réserves énergétiques, il est devenu l'ennemi juré pour qui veut garder la ligne et ne tolère aucun bourrelet. Que doit-on en penser aujourd'hui?

Depuis une quinzaine d'années, la recherche sur les fonctions de la graisse corporelle a été bouleversée. On sait désormais qu'elle produit de nombreuses hormones, comme la leptine (qui régule notre appétit), et influe sur de multiples processus de notre organisme. La graisse est donc indispensable! Mais point trop n'en faut, car l'excès de graisse et le surpoids sont sources de bien des problèmes: dérégulation hormonale, augmentation du stress, perturbation du rythme de vie, maladies cardiovasculaires. Tout est une question d'équilibre. Entre rigueur scientifique et style alerte et accessible, ponctué de témoignages de patients, les deux autrices remettent la graisse à sa place et lui redonnent ses lettres de noblesse. Au passage, elles démontrent l'inutilité des régimes.

L'Art d'habiter la terre

KIRKPATRICK SALE

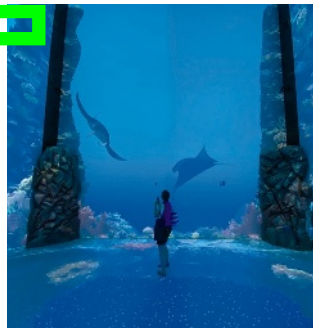
WILDPROJECT 2020
276 PAGES, 22 EUROS

Dans les années 1970, des penseurs, essentiellement installés en Californie, imaginent le concept de biorégionalisme. De quoi s'agit-il? L'idée serait de développer un mode d'organisation alternatif de la société, à des échelles de territoires écologiquement pertinents, par exemple celui des bassins versants, peuplés de communautés attentives aux modes d'habitat et fonctionnant selon des systèmes renouvelables. En d'autres termes, préférer un monde structuré par la diversité écologique et culturelle, plutôt que par des paramètres économiques et nationaux.

Avec Peter Berg et Gary Snyder, l'auteur, journaliste, essayiste et chercheur américain, est l'un des pionniers de ce courant de pensée. Son ouvrage date de 1985, mais il vient seulement d'être traduit. Pourquoi maintenant? Peut-être qu'en ces temps de bouleversement climatique et de réduction de la biodiversité, à une époque où l'on cherche à penser un monde d'après moins dévastateur, le biorégionalisme, si l'on prend garde d'éviter l'écueil du repli sur soi, est une piste intéressante à suivre.

De fait, cette façon de réviser les liens entre humanité, vivant et environnement connaît depuis peu un regain d'intérêt, notamment grâce à de jeunes chercheurs, comme Mathias Rollot et Sébastien Marot (qui ont contribué à l'ouvrage). Tous deux sont architectes de formation, rien de mieux pour construire une nouvelle société plus écologique!

À VOIR



Immersion totale

Vous avez toujours rêvé de plonger dans la Grande Barrière de corail? Plus besoin aujourd'hui de parcourir la moitié de la planète jusqu'en Australie. Il suffit désormais de visiter la nouvelle exposition du musée océanographique de Monaco. Au cœur d'un parcours centré sur le corail, sa nature, les menaces qui pèsent sur lui, les mesures de protection à prendre de toute urgence, l'installation «Immersion» vous embarque. Dans une nef de neuf mètres de hauteur, aux murs et au sol couverts d'écrans (une surface de 650 mètres carrés au total), des images de synthèse d'un réalisme époustouflant produites par un «simulateur du vivant» fonctionnant en temps réel vous emmènent à la rencontre d'espèces emblématiques (dauphins, raies manta, requins à pointes blanches...) à travers plusieurs scénarios, de jour ou de nuit. Les concepteurs ont pris soin, grâce à l'expertise de scientifiques, de respecter les caractéristiques et les mœurs de chaque être vivant. Des capteurs de mouvement rendent l'ensemble interactif: vous vous approchez d'un banc de poissons, il s'éparpille! À l'entrée, lors d'un briefing avant l'expérience, Kirsty Whitman, biologiste et guide en Australie, rappelle aux visiteurs: «Lorsque vous plongez, ne laissez que des bulles d'air derrière vous, et n'emportez que des souvenirs. Ce lieu appartient à l'humanité tout entière!» Ici, il n'y a même pas de bulles d'air.

https://bit.ly/Monac-immer

À ÉCOUTER

Pour que nature vive

Le Printemps silencieux aura-t-il lieu? Sommes-nous trop nombreux sur terre? Cuisiner la nature... Ce sont quelques-uns des sujets abordés dans la première saison des podcasts produits par le Muséum national d'histoire naturelle. Dans chaque épisode d'environ 30 minutes, un chercheur (paléontologue, parasitologue, démographe...) fait montre de pédagogie et de clarté pour éclairer une facette des menaces qui pèsent sur l'environnement. L'objectif affiché est de mieux connaître la nature pour mieux la préserver. Au total, 12 épisodes sont prévus.

https://bit.ly/MNHN-PQNV

À TÉLÉCHARGER

Libérez les rivières!

Le saviez-vous? Seul un quart des plus longues rivières du monde, c'est-à-dire dont le cours est supérieur à 1000 kilomètres, sont encore libres de s'écouler sans rencontrer d'obstacle comme des barrages. Et ces cours d'eau ne doivent leur salut qu'à des conditions géographiques (en Arctique), politiques (au Myanmar) ou sociales (au Congo) particulières. Pourtant, les «rivières libres» sont indispensables au bon fonctionnement des écosystèmes, mais aussi à la survie des êtres humains, lorsque par exemple elles alimentent les nappes phréatiques ou enrichissent par les alluvions transportées les champs cultivés. L'application WWF Free Rivers conçue par le World Wildlife Fund permet d'explorer en réalité augmentée les conséquences de tout obstacle (un barrage, mais aussi les routes, l'urbanisation...) s'opposant au débit d'une rivière. C'est riche d'enseignements, et peut même vous inciter à aider l'ONG dans ses actions en faveur des rivières libres.

https://bit.ly/WWF-Free

© Loïc Mangin

À VISITER

Raaahaa!

Aux Eyzies, au pôle d'Interprétation de la Préhistoire, nos ancêtres en suivant Rahan, le célèbre personnage de bande dessinée.

Souvenez-vous. Fils adoptif de Craô le sage, le chef du camp du Mont Bleu, il reçoit un collier à cinq griffes de gorak symbolisant la générosité, le courage, la ténacité, la loyauté et la sagesse, autant de vertus qu'il se devra de respecter en toutes circonstances. Vous aurez reconnu Rahan, le personnage de bande dessinée que Roger Lécureux et André Chéret mettent en scène dans une préhistoire s'écartant parfois de la réalité (l'*Homo sapiens* aux cheveux de feu affronte quelques dinosaures...). Il n'empêche, il est aujourd'hui le guide idéal qu'a choisi le pôle d'Interprétation de la Préhistoire, aux Eyzies, en Dordogne, à l'occasion d'une exposition qui lui est dédiée: «Rahan, fils des âges farouches».

En parcourant plusieurs sections où sont confrontés, d'une part, de grands visuels et des planches et, d'autre part, des objets et des textes scientifiques, le visiteur découvre le quotidien de nos ancêtres. Plusieurs thématiques sont abordées, comme la maîtrise du feu, la poterie, les outils, les armes (arcs et propulseurs), les moyens de transport et la navigation, les animaux... Par exemple, pour de dernier thème, plusieurs vestiges de mammouth (dent, défense...) sont donnés à voir.

L'exposition s'inscrit dans le cadre de l'opération BD2020, lancée en janvier 2020 par le ministère de la Culture et prolongée jusqu'en juin 2021. Elle constitue également un hommage au dessinateur André Chéret, disparu en mars 2020.

Outre cette exposition, le pôle d'Interprétation de la Préhistoire propose de nombreuses activités destinées à tous les publics. Ainsi, les jeunes peuvent s'initier aux joies de l'archéologie grâce à un chantier reconstituant des fouilles sous un abri. L'équipement, très réaliste et particulièrement complet, a été conçu par des préhistoriens et s'étend sur 60 mètres carrés. Un espace de documentation met également à disposition du public un ensemble très riche de ressources.

Christophe Vigne souhaite renforcer le rôle de l'établissement, dont il a pris les rênes en juin 2020, dans un projet plus vaste, le «Grand Site de France Vallée de la Vézère» intégrant toutes les ressources patrimoniales, culturelles, touristiques et paysagères de la région. Dans ce cadre, un film d'animation sur les abris sous roche est en cours de réalisation. Comme Rahan, votre coutelas ne peut que vous inciter à diriger vos pas vers les Eyzies! ■

Pour en savoir plus: https://www.pole-prehistoire.com/fr/

Si, par hasard, le balbuzard…

En novembre 2019, la fondation Tara Océans révélait au terme de six mois d'exploration que les neuf principaux fleuves européens sont notablement pollués par des microplastiques. Julia Carlin, de l'université de Floride centrale, à Orlando, aux États-Unis, et ses collègues sont parvenus à une conclusion similaire (pour l'État américain où elle travaille) en étudiant… le contenu gastro-intestinal de plusieurs dizaines d'oiseaux de proie, dont des balbuzards pêcheurs (*Pandion haliaetus*), qui se nourrissent de poissons attrapés en volant. Quelque 63 volatiles ont été recueillis, morts ou agonisants, au centre Audubon pour l'étude des rapaces, à Maitland, en Floride. L'autopsie a mis en évidence en moyenne plus d'une dizaine de fragments par oiseau. Ce sont essentiellement des microfibres, correspondant à 86% des échantillons étudiés. Quant aux matériaux, les dérivés de cellulose et le polytéréphtalate d'éthylène (le PET) étaient les plus abondants (37 et 16% respectivement). Reste-t-il un seul endroit sur la terre non souillé par du plastique? ■

J. Carlin *et al.*, Microplastic accumulation in the gastrointestinal tracts in birds of prey in central Florida, USA, *Environmental Pollution*, vol. 264, 114633, 2020

© Shutterstock.com/Vladimir Kogan Michael

Le charme discret des dents noires

Au [illegible] (1603-1868), certaines femmes s'appliquaient à se noircir les dents. Pour quelles raisons ? Et avec quels produits ?

Un sourire éclatant, des dents d'un blanc étincelant… ces atours de séduction semblent incontournables, au point même qu'ont fleuri des «bars à sourire» où l'on vous blanchit les dents à grand renfort de produits chimiques. Pourtant, il fut un temps où il était de bon ton de se noircir les dents! Nous sommes au Japon, à l'époque Edo (1603-1868), où les pratiques du maquillage et de la coiffure ont été poussées dans le plus extrême raffinement. Une exposition à la maison de la Culture du Japon, à Paris, permet d'en explorer les rites et les secrets.

À cette époque, les canons de la beauté féminine étaient bien différents de ceux qui ont cours aujourd'hui. D'abord, avoir un visage d'une blancheur de porcelaine immaculée était le critère de beauté principal. Ce fut aussi le cas en Occident jusqu'au milieu du XX[e] siècle et l'avènement des congés payés, qui fit du bronzage un marqueur social positif important. Au Japon, les dames, quel que soit leur rang social, se recouvraient le visage d'un fard blanc. Pour ce faire, elles disposaient de deux types de poudre, l'une au plomb, (*enpaku* ou céruse) l'autre au mercure (*keifun* ou poudre légère). Cependant, la première, moins chère et plus facilement assimilée par la peau, était la plus fréquente. Après avoir appliqué sur la peau nue une lotion puis une cire à base de camomille et de clous de girofle (*bintsuke-abura*), les femmes étalaient au doigt ou au pinceau la poudre dissoute dans l'eau.

La céruse est un «carbonate de plomb basique» $2PbCO_3 \cdot Pb(OH)_2$. Il entre dans la composition de fard, mais aussi de peinture depuis l'Antiquité. Toxique, il n'est toutefois plus utilisé ni en cosmétique ni en art: on exploite seulement ses propriétés fongicides et insecticides!

Outre le blanc, les femmes japonaises de l'ère Edo utilisaient le noir et le rouge pour se maquiller, et marquer de façon très codifiée leur statut. Ainsi, une fois mariées, elles se noircissaient les dents, puis, devenues mères, se rasaient les sourcils. La coutume du noircissement des dents ou *ohaguro* (également nommé *kane*, c'est-à-dire «jus ferrique») serait très ancienne: le *Livre des Wei*, un livre d'histoire rédigé en Chine au milieu du VI[e] siècle, par Wei Shou, mentionne le Japon comme le «pays des dents noires»!

La teinte sombre s'obtenait en appliquant sur les dents, soit alternativement, soit mélangés, deux produits. Le premier est l'*ohaguro-mizu*, une «eau de noircissement» composée de vinaigre, de saké, d'eau de rinçage du riz et de fer (des clous cassés, de la limaille de fer ou autre). Le second produit est le *fushinoko*, une poudre obtenue par le broyage de noix de galle séchées résultant de l'infestation de sumacs par des pucerons. Ces noix, ou cécidies, sont des excroissances structurées du végétal induites par le parasite. Elles sont parfois enrichies en polyphénols.

Ces composés s'associaient justement à l'acétate de fer du premier produit pour noircir progressivement les dents, à raison d'une application quotidienne de façon à renforcer la teinte. Mieux encore, ces substances formaient une couche protectrice efficace contre les caries et les maladies parodontales! Aujourd'hui, on utilise encore du noir pour les dents, mais c'est celui du charbon que contiennent de nombreux dentifrices pour… blanchir les dents. ■

«Secrets de beauté. Maquillage et coiffures de l'époque Edo dans les estampes japonaises», jusqu'au 6 février 2021, à la maison de la Culture du Japon, à Paris. https://www.mcjp.fr

Sur cette estampe *Cent belles femmes de [illegible] d'Edo : Kagamigaike*, réalisée par Utagawa Toyokuni III, en 1858, un magnifique sourire aux dents… noires.

© POLA Research Institute of Beauty & Culture

PROCHAIN HORS-SÉRIE

en kiosque le 6 janvier 2021

LES COLÈRES

de la Terre

Éruptions volcaniques, séismes, cyclones et ouragans, inondations, incendies géants... Les éléments nous laissent peu de répit et s'invitent inlassablement dans l'actualité. Mais la science avance, et les chercheurs comprennent de mieux en mieux pourquoi notre planète est si encline aux catastrophes. Un premier pas pour espérer s'en prémunir.

© Shutterstock.com/Smelov

Imprimé en France – Maury imprimeur S.A. Malesherbes – N° d'imprimeur : 245 885 – N° d'édition : M0770109-01 – Dépôt légal : Octobre 2020.
Commission paritaire n° 0922K82079 du 19-09-02 – Distribution : MLP – ISSN 1 246-7685 – Directeur de la publication et gérant : Frédéric Mériot.

FLORE

Prendre soin de son microbiote, c'est prendre soin de soi

3 produits pour une routine quotidienne !

Fibres
Poudre d'oignon

Des nutriments pour les bactéries, des mélanges complexes de glucides naturellement présents dans les végétaux

1 doypack de 150g

Polyphénols
Poudre de fruits

Des micronutriments naturellement présents dans les plantes, fruits et légumes que le corps humain ne produit pas.

30 sachets de 5g
3 goûts : fraise, framboise, myrtille

Bactéries lactiques

Des bactéries amies qui produisent des molécules utiles pour les bactéries de la flore intestinale

30 gélules - 10 milliards de bactéries amies par gélule

CHANGEZ DE REGARD SUR L'ALIMENTATION

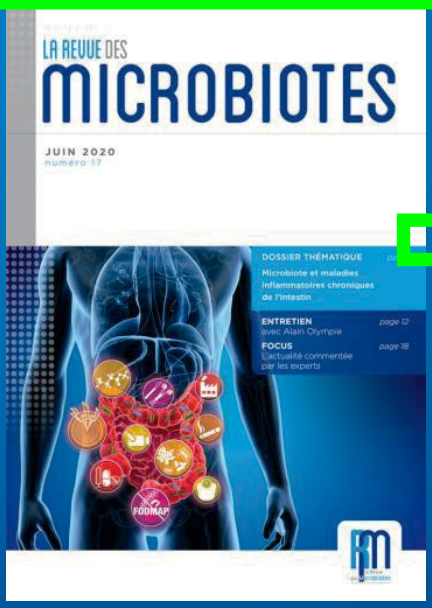
Apprenez à combiner alimentation, bien-être, plaisir & éducation grâce à la **routine Flore** :
des compléments et des produits alimentaires et une **application mobile** pour vous accompagner au quotidien. Comme un coach digital, l'app mobile Flore permet de suivre certains indicateurs de nutrition et de bien-être, découvrir des recettes originales avec les produits Flore, devenir expert de la flore intestinale avec des quizz ludiques... et bien plus encore !

Plus d'information sur **www.maflore.com**. Rejoignez nous sur les réseaux /flore.nutrition @flore.nutrition

Pour votre santé, mangez au moins cinq fruits et légumes par jour. **www.mangerbouger.fr**

LA REVUE DES MICROBIOTES

La première revue scientifique française consacrée aux microbiotes et à leurs répercussions en santé humaine



Édition spéciale
5 ans

Cette revue présente les dernières actualités de la recherche sur les microbiotes, analysées et commentées par un comité rédactionnel constitué de médecins et de scientifiques

ACCÈS GRATUIT PDF

3 numéros par an
et accès gratuit

24 pages dédiées
par numéro à la connaissance sur les microbiotes

DANS CHAQUE NUMERO
- un dossier thématique,
- des commentaires d'abstracts de congrès et de publications récentes...

www.larevuedesmicrobiotes.fr

La revue est également traduite en anglais et disponible sur le site : **larevuedesmicrobiotes.com**

la Revue des Microbiotes

PiLeJe LABORATOIRE

La Revue des Microbiotes bénéficie depuis son lancement du soutien institutionnel de PiLeJe Laboratoire.