

POUR LA SCIENCE

HORS-SÉRIE

NOVEMBRE-DÉCEMBRE 2020 - N° 109



GRAND TÉMOIN
Éric Baptiste

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 FEU**

MÉDECINE
**DES MICROBES
CONTRE
LE CANCER**

L 13264 - 109 H - F: 7,90 € - RD



Édition française de Scientific American



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/>



GROUPE POUR LA SCIENCE

Directrice des rédactions: Cécile Lestienne

HORS-SÉRIE POUR LA SCIENCE

Rédacteur en chef adjoint: Loïc Mangin

Maquettiste: Ghislaine Salmon-Legagneur

Révisseuses: Maud Bruguère, 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: Aëla Keryhuel

Conception graphique: William Londiche

Directrice artistique: Céline Lapert

Maquette: Pauline Bilbault, Ingrid Leroy, Charlotte Calament

Révisseuse: 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 Mériot

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: 79 euros – Europe: 95 euros

Reste du monde: 114 euros

DIFFUSION

Contact kiosques: À Juste Titres; Stéphanie Troyard

Tél. 04 88 15 12 48

Information/modification de service/réassort:

www.direct-editeurs.fr

SCIENTIFIC AMERICAN

Editor in chief: Laura Helmuth

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 par écrit à « Pour la Science S.A.R.L. », 162 rue du Faubourg Saint-Denis, 75010 Paris.

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

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

Origine du papier: Italie

Taux de fibres recyclées: 0%

« Eutrophisation » ou « Impact sur l'eau »: P_{tot} 0,008 kg/tonne

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



10-32-2813

/ 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 qu'ils 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 paradoxale: moins anthropocentrique, car elle cesserait de ravalier 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. ■

LES VRAIS POUVOIRS des microbiotes

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

pouirlascience.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 »



UN MICROBIOTE, DES MICROBIOTES

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 déplorables, 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.

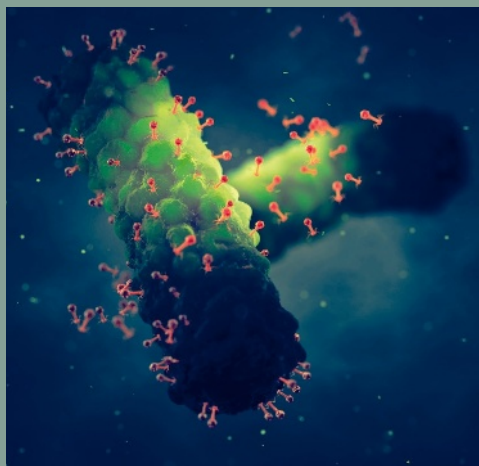
P. 40

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

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 Baptiste

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?



INDISPENSABLES À NOTRE SANTÉ

P.70

Soigner par le microbiote : où en est-on ?

Nathalie Rollion 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

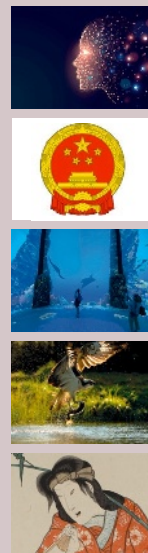
Bien dans son ventre, bien dans sa tête

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



RENDEZ-VOUS

par Loïc Mangin

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.

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.

95% du 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...

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 10^6 par centimètre carré.

500

espèces.

VAGIN

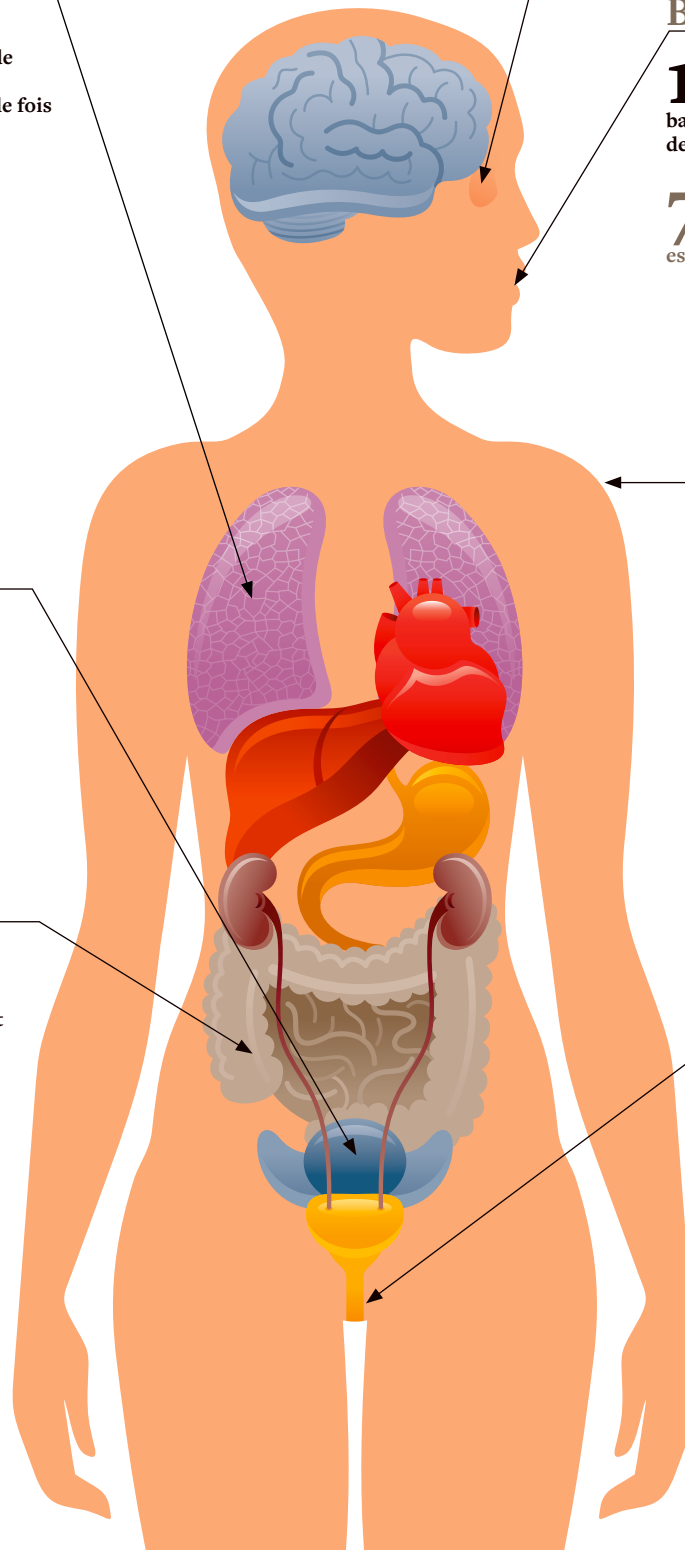
De **10^8** à **10^9**

bactéries par millilitre de sécrétion.

300

espèces.

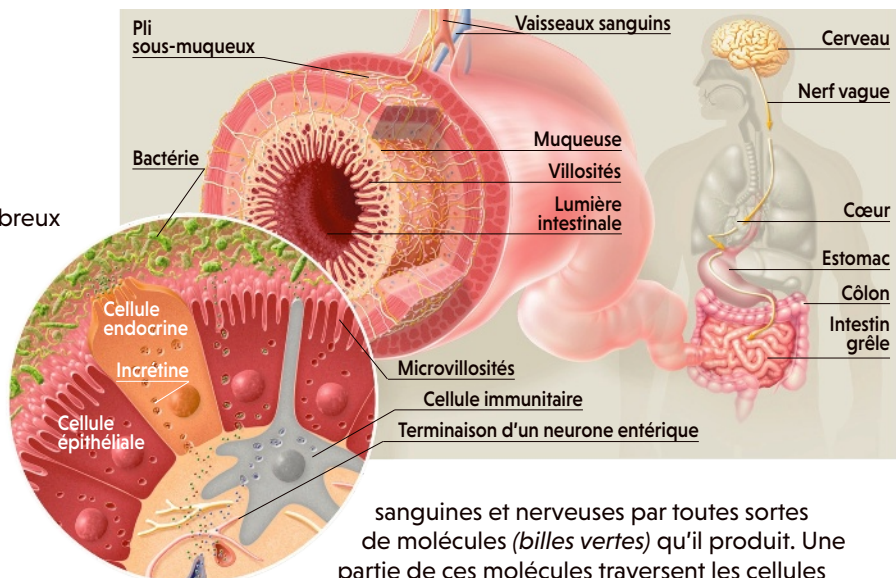
Les plus nombreuses appartiennent au genre *Lactobacillus*. Elles produisent de l'acide lactique qui empêche les infections par d'autres microorganismes.



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*).

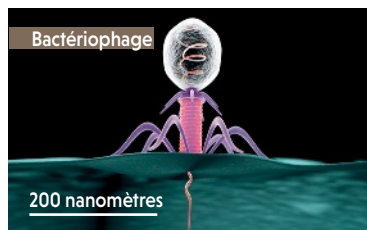
L'organe est innervé par un « système nerveux entérique » (*en jaune*) de 600 millions de neurones : on parle d'un deuxième cerveau, relié au premier notamment par le nerf vague. Il est stimulé par les « incrétones » (*billes rouges*), des molécules libérées par les cellules endocrines lorsqu'elles détectent 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



© Sylvie Dessert

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...

TROMBINOSCOPE



© Shutterstock.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 constituant 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. Un microbiome comprend 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 particulière. Les 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.

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 pouirlascience.fr actus, dossiers, archives depuis 1996		✓
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 : pouirlascience@abopress.fr

PAG20STDOS



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

1 / Je choisis ma formule (merci de cocher)

☐ FORMULE PAPIER + HORS SÉRIE

- 12 n° du magazine papier
- 4 Hors-série papier

79€
Au lieu de 114,40€
PIA79E

☐ FORMULE INTÉGRALE

- 12 n° du magazine (papier et numérique)
- 4 Hors-série (papier et numérique)
- Accès illimité aux contenus en ligne

99€
Au lieu de 174,40€
IIA99E

2 / J'indique mes coordonnées

☐ M. ☐ Mme

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal [] [] [] [] [] [] Ville :

Téléphone [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Email : (indispensable pour la formule intégrale)

.....@.....

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 :

* 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.pouirlascience.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@pouirlascience.fr.

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 Baptiste : Je pense que l'idée de microbiote remonte à la découverte des microbes, car les premiers observés, 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'envisa-geaient pas les interactions de ces microbes avec leurs hôtes telles que nous les

BIO EXPRESS

2003
Doctorat en phylogénomique.

2007
Doctorat en philosophie de la biologie.

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

2018
Publie *Tous entrelacés!* (Belin).

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 Baptiste : 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

L'on découvre les effets pathogènes de certains microbes, avec les figures marquantes de Louis Pasteur, Robert Koch... 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 Baptiste : 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 Baptiste : 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 terre et un *Escherichia coli* de l'intestin ne sont pas nécessairement les mêmes microorganismes, car ils vivent dans des communautés différentes.

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

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 pense 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 Baptiste : En parlant de microbiome, on a l'impression de parler d'un tout. Ce n'est pas le cas. Un microbiome

être en cet endroit par l'hôte, d'autres encore sont cosélectionnés 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 parasitoïdes *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 Baptiste : 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

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 Baptiste : 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 mo-

vieillessement : 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 Baptiste : 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.

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... ?

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 Baptiste : 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.

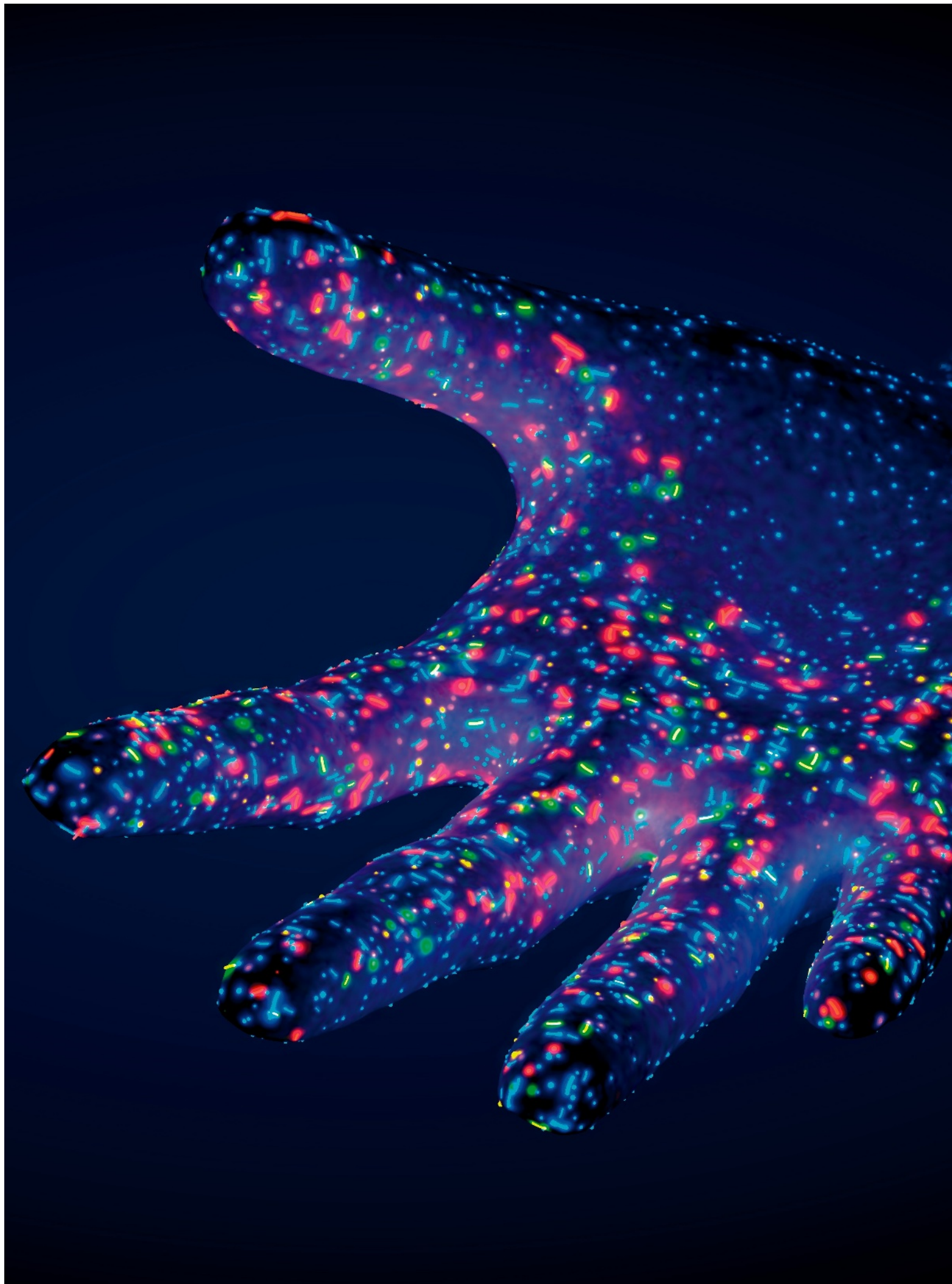
Notre santé, nous l'avons dit, repose en partie sur nos microbes. Mais nous-mêmes, en tant qu'êtres humains,

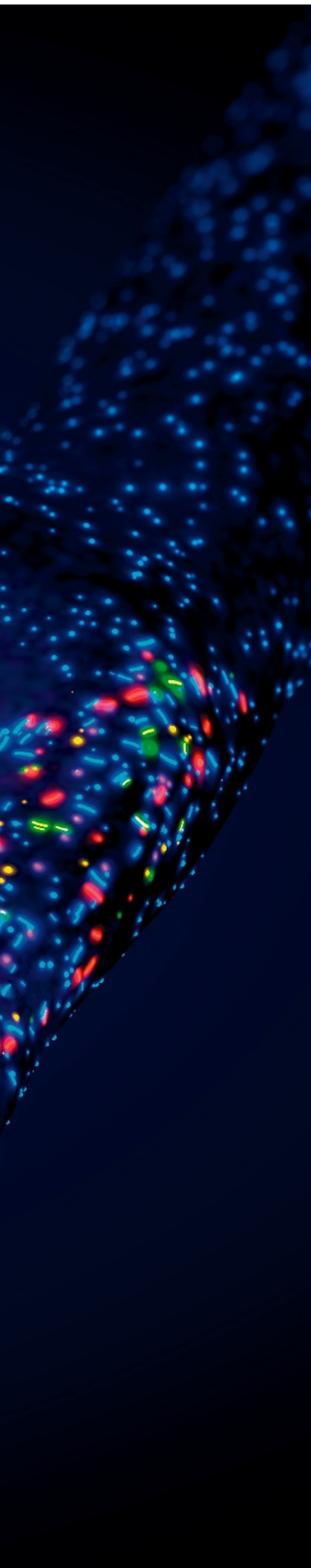
dèle pour notre façon de gérer les interactions que l'on pourrait cette fois souhaiter avec d'autres microbes. En appliquant les gestes barrières, voire en se confinant, chacun comprend que ces toutes petites choses invisibles sont, en fait, extrêmement importantes et impactantes. On a là une interaction qui oblige à nous positionner, en tant qu'êtres humains, par rapport aux microbes.

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

Éric Baptiste : Je pense qu'énormément 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

**PROPOS RECUEILLIS
PAR LOÏC MANGIN**





UN MICROBIOTE, DES MICROBIOTES

Lorsqu'on entend le mot « microbiote », on pense inmanquablement 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 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 pionnières en 2006 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.



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

E

n 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.



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

➤ 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.

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 (axéniques), 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

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 300 000 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 600 000 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 cent ans, le chemin parcouru pour comprendre l'hobionte 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 !

L

e 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. Ça 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 :