

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

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 des 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 «déglycasses» 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 Néanderthal 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 déglycasses,

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'art 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

S. RAMPELLI ET AL., Shotgun 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.



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.



H

aut 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 clones 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

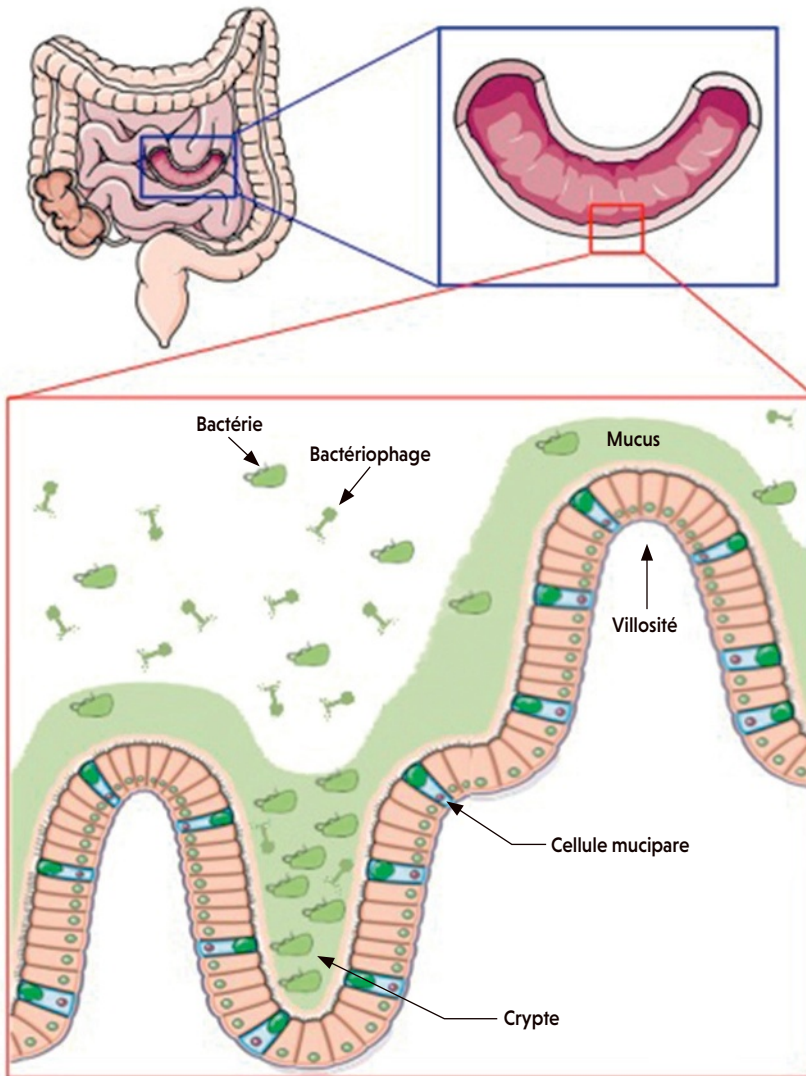
systèmes de restriction qui détruisent le génome du bactériophage dans le cytoplasme. Ainsi, placés en présence les uns des autres, bactéries et bactériophages s'affrontent en utilisant armes et moyens de défense variés. Cette « course aux armements » n'est rien d'autre qu'une coévolution lors de laquelle 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.

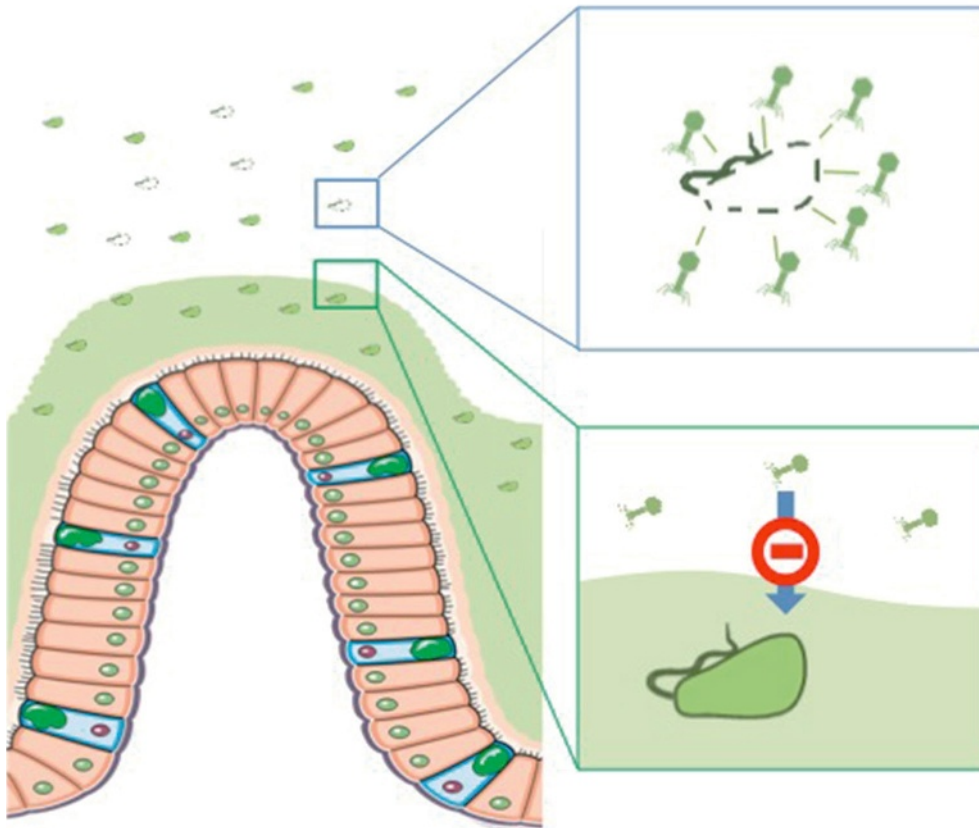
D'abord, dans un modèle murin, grâce à des prélèvements effectués au cours du temps, nous avons mis en évidence que les bactéries n'étaient pas au contact des bactériophages présents dans l'intestin : les échantillons ne contenaient que des bactéries sensibles aux bactériophages (dans le cas contraire, 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 que 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.



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.

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. ■

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 de

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.





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.