

petit (0,5 à 0,6 micromètre de diamètre). Nous l'avons nommé *Mollivirus sibericum* en référence aux formes « molles » que ses particules semblent adopter lors de l'infection des amibes. Ce nouveau virus géant, bien que très différent, a une parenté lointaine avec les Pandoraviridae : 83 de ses protéines (sur les 523 que code son génome) ont des équivalents parmi celles de cette famille.

Existe-t-il d'autres virus géants ? Oui, certainement. Les quelques représentants connus de ces quatre (ou six) familles ne sont sans doute que la partie visible d'une diversité encore inexplorée de virus géants. En explorant tous leurs hôtes potentiels, tels les protistes (eucaryotes unicellulaires) du monde marin, les chercheurs en trouveront à coup sûr de nouveaux, de taille intermédiaire ou encore plus grands.

Sans doute existe-t-il un continuum entre les virus classiques, petits et dépourvus de capacité propre de transcription de leurs gènes, et les virus géants, plus complexes et plus autonomes vis-à-vis des cellules hôtes, sans l'être toutefois totalement. Tous se caractérisent par la même stratégie de survie : le parasitisme obligatoire de cellules bactériennes ou eucaryotes. Mais attention, stratégie identique ne signifie pas même origine et même évolution : la grande diversité des virus suggère plutôt des origines et des évolutions multiples.

Justement, d'où viennent-ils, ces virus géants ? La seule façon de le savoir est de remonter le temps en reconstruisant des arbres phylogénétiques : on établit des parentés entre les entités biologiques d'après les séquences génétiques qui leur sont communes. Il en ressort que l'ancêtre des Mimiviridae était contemporain des premières cellules à noyau, ancêtres des eucaryotes. Du côté des Pithoviridae, Pandoraviridae et Molliviridae, on trouve autant de branches ancestrales différentes dont l'origine pourrait même se situer en amont de l'apparition des Mimiviridae. Les virus géants d'amibes auraient donc des ancêtres plus anciens que celui des premières cellules à noyau.

Quelle était la nature de cet ancêtre ? Malgré quelques gènes communs, les deux tiers des gènes des virus géants n'ont pas la moindre similarité avec ceux des bactéries, des archées et des eucaryotes actuels, ni avec ceux des virus classiques – on parle de gènes « orphelins ». D'où proviennent-ils alors ? Si c'est d'un organisme simple qui aurait évolué par transferts de gènes issus

d'autres organismes (hypothèse « inflationniste » de l'accrétion de gènes), on ne devrait pas trouver autant de séquences orphelines. D'autant que le mode de vie parasitique réduit inéluctablement le nombre de gènes – ce qui fonde, en biologie, la règle « parasite tu es, parasite tu restes ».

Plus probable est l'hypothèse « réductionniste » d'un organisme ancestral comptant déjà un très grand nombre de gènes et dont les descendants auraient évolué par réduction génétique sous la pression du parasitisme, mais en conservant un bon nombre de gènes fonctionnels – d'où le fait que l'on en identifie encore aujourd'hui plusieurs milliers. Ce qui repose la question... de la nature de ces ancêtres.

Des perdants qui ont survécu ?

Pour notre part, nous pensons que les virus géants sont les descendants de lignées précellulaires qui évoluaient il y a plus de 3,7 milliards d'années. En effet, la vie a pu se développer sous la forme initialement anarchique de protocellules ayant des organisations et des « stratégies » (de compétition ou de collaboration) différentes. Ces lignées cellulaires coexistaient donc tantôt en se combattant, tantôt en s'entraînant. En combinant les bénéfices de certaines alliances, une lignée nouvelle a pu émerger dans une position dominante et se multiplier pour aboutir à une lignée « conquérante », l'ancêtre commun de toutes les cellules actuelles, LUCA (*Last Universal Cellular Ancestor*). À l'inverse, dans la compétition entre organismes pour les ressources nutritives, certaines lignées « perdantes » ont totalement disparu tandis que d'autres ont pu partiellement survivre en s'abritant au sein du vainqueur, LUCA, en le parasitant.

Selon ce scénario, les virus géants actuels seraient donc des « fossiles vivants » de lignées précellulaires (et pré-LUCA) avortées il y a 3,7 milliards d'années, mais dont l'adaptation parasitique aurait permis la pérennité. Les quelques enzymes impliquées dans la synthèse de protéines que l'on trouve chez certains mégavirus en seraient les descendantes moléculaires. Si ce récit est exact, peut-être trouverons-nous la trace de voies métaboliques originales, et absentes du monde cellulaire actuel, dans les génomes et les protéines des virus géants... ■

■ LES AUTEURS

Chantal ABERGEL est directrice de recherche CNRS et directrice adjointe du laboratoire Information génomique et structurale (IGS), à l'institut de microbiologie de la Méditerranée (CNRS et Aix-Marseille université).

Jean-Michel CLAVERIE est professeur à l'université Aix-Marseille et praticien hospitalier (APHM). Il dirige le laboratoire IGS.

Les auteurs remercient Jean-Jacques Perrier pour son aide à la rédaction de cet article.

■ BIBLIOGRAPHIE

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Les virus géants : État des connaissances, énigmes, controverse et perspectives*, Médecine/Sciences, sous presse, 2016.

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Giant viruses : The difficult breaking of multiple epistemological barriers*, *Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci.*, vol. 59, pp. 89-99, 2016.

C. Abergel et al., *The rapidly expanding universe of giant viruses : Mimivirus, Pandoravirus, Pithovirus and Mollivirus*, *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 39, pp. 779-796, 2015.

J. Van Etten, *Les virus géants*, *Pour la Science*, n° 415, mai 2012.

J.-M. Claverie et C. Abergel, *Les virus géants, vestiges d'organismes cellulaires ?*, *Pour la Science*, n° 415, mai 2012.

■ SUR LE WEB

Le site des virus géants, rassemblant les découvertes jusqu'en 2005 : <http://www.giantvirus.org/>

Microbiote intestinal les bienfaits de la diversité

Joël Doré, Karine Clément, Stanislav Ehrlich et Hervé Blottière

La nature et la diversité des microorganismes vivant dans l'intestin sont autant de facteurs influant sur la santé de l'hôte. La modulation de ce microbiote ouvre des pistes de traitement dans certains cas de diabète et d'obésité.

L'homme est une symbiose intime qui associe quelque 50 000 milliards de cellules et au moins autant de bactéries. Ces microorganismes constituent une partie du microbiote (qui contient aussi des champignons, des virus, etc.), dont la plus grande communauté est hébergée dans l'intestin. Ils ont un rôle essentiel pour le maintien de la santé et du bien-être de l'hôte. En effet, le microbiote intestinal contribue, par exemple, à la fermentation des substrats disponibles dans le côlon, à la protection de l'organisme contre des microorganismes pathogènes, ou à la synthèse de vitamines.

Depuis une dizaine d'années, les chercheurs ont montré, en particulier grâce à des expériences chez l'animal, que les perturbations du microbiote, ou dysbioses, entraînent un déséquilibre de la symbiose hôte-microbiote avec l'émergence de maladies chroniques, telles que le diabète ou l'obésité. Or ces pathologies deviennent d'importants enjeux de santé dans nos sociétés où leur incidence n'a cessé de croître depuis plus de 50 ans. En France, en 2012, l'enquête ObÉpi a révélé que la population obèse a doublé depuis 1997 touchant 15% de la population.

L'ESSENTIEL

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

© anatoma/shutterstock.com

Divers travaux dans les années 2000 ont montré que les souris obèses ont un microbiote différent de celui des souris minces. Une étude pionnière du lien entre microbiote intestinal et obésité chez l'homme a été réalisée en 2006 par l'équipe de Jeffrey Gordon, de l'université Washington de Saint-Louis, aux États-Unis.

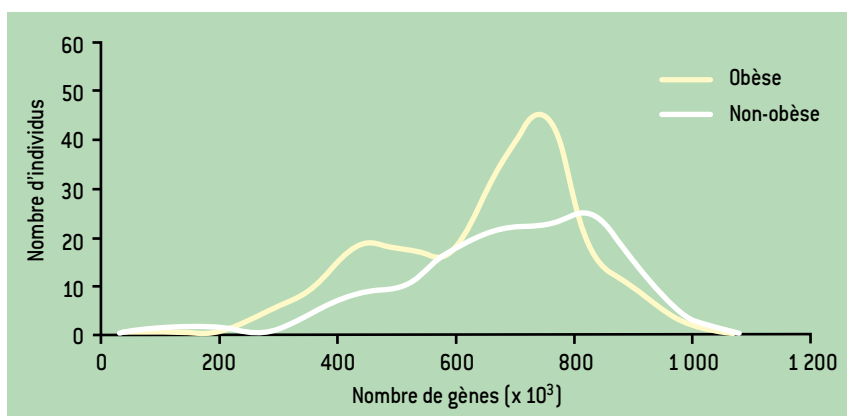
Comme le microbiote se met en place dès la naissance et continue d'évoluer en fonction de l'alimentation de l'hôte, l'idée a alors émergé que le régime alimentaire pouvait moduler le microbiote intestinal et agir tel un levier de prévention contre les dysbioses.

Le second génome de l'homme

Pour agir efficacement sur le microbiote, il fallait d'abord comprendre son fonctionnement et recenser les microorganismes qui y vivent. Jusque dans les années 1980, les techniques de culture utilisées ne permettaient pas d'effectuer un recensement exhaustif. Le développement d'outils donnant l'accès direct aux gènes et aux génomes



DE LA BOUCHE AU CÔLON,
nous hébergeons une multitude
de bactéries. Ces microorganismes
jouent un rôle crucial
pour notre santé.



© Dapné E. Le Chatelier, Nature, 2013

LA DIVERSITÉ GÉNÉTIQUE DU MICROBIOTE INTESTINAL est un indicateur potentiel pour l'obésité. Les personnes non obèses ont tendance à avoir un microbiote riche tandis qu'une certaine part des personnes obèses ont un microbiote appauvri. Près de 75 % des personnes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 42 ont un microbiote appauvri.

de nos microbes a permis d'aboutir à une vision quasi complète de ces communautés microbiennes que l'on porte sur la peau, au niveau de toutes les muqueuses et dans notre tube digestif.

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

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

Les données des projets tel MetaHIT ont distingué trois grands groupes dans la population humaine, selon l'écosystème microbien de l'intestin. Les trois structures du microbiote intestinal correspondantes – ou entérotypes – ont pris le nom du genre bactérien qui y prédomine *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*. Ni l'âge, ni l'origine géographique, ni l'état de santé de l'hôte n'expliquent cette distribution.

Immédiatement, la question s'est posée : ces entérotypes étaient-ils liés à des dysbioses et pouvaient-ils servir d'indicateurs de risque ou d'efficacité d'un traitement ?

La réponse n'était pas si simple car on s'est aperçu qu'un autre facteur était crucial pour la santé : la diversité du microbiote. En effet, le profil métagénomique est plus ou moins diversifié selon les individus et le nombre de gènes observés pour un microbiote humain peut varier de 200 000 à plus de 800 000 gènes. Après avoir caractérisé le microbiote de quelques centaines d'individus, il apparaît que la population se sépare en deux groupes, l'un avec un microbiote riche (plus de 450 000 gènes) et l'autre avec un microbiote appauvri. L'étude du microbiote de patients en surpoids ou obèses, et de certains diabétiques, indique que les individus à microbiote appauvri présentent le plus de risques d'avoir des paramètres métaboliques altérés. Ces personnes ont des taux de cholestérol et de triglycérides sanguins élevés. Elles présentent aussi un statut inflammatoire et une insulino-résistance plus marquée ; autant de signes de progression vers le diabète et les pathologies associées.

Le microbiote appauvri, facteur d'obésité

Chez les sujets sans surpoids, seuls 15 % des individus ont un microbiote appauvri, contre 25 à 30 % chez les personnes en surpoids ou présentant une obésité légère. Dans l'obésité très avancée (un indice de masse corporelle de 42 ou plus), jusqu'à 75 % des patients qui ont un microbiote appauvri (voir la figure ci-dessus).

Par ailleurs, nous avons observé d'autres corrélations, les personnes souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin ou les maladies hépatiques avaient souvent un microbiote appauvri.

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

Ces observations ont conduit donc à se demander comment le microbiote se

LES AUTEURS

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

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

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

Un bébé qui naît par voie basse est en contact avec le microbiote du vagin mais aussi de l'intestin de la mère, ce qui n'est pas le cas du bébé né par césarienne. Des données épidémiologiques indiquent par exemple que la naissance par césarienne est associée à un risque légèrement accru d'infections précoces et d'allergies ou, plus tard, de troubles métaboliques. De ce point de vue, le recours à la césarienne dans certaines zones du globe (de l'ordre de 90% des naissances dans certaines villes au Brésil et en Chine) bien au-delà de proportions que justifient des motifs cliniques pose une réelle question de santé publique.

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

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

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

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

Le microbiote de populations vivant à l'écart du monde moderne, telles les tribus Hadza, en Tanzanie, ou les indiens Yanomami, en Amazonie, a aussi été étudié. Ces travaux ont permis d'observer des espèces bactériennes en partie nouvelles. Mais ces comparaisons mettent surtout en évidence une caractéristique du microbiote des populations ayant un mode de vie pas ou peu influencé par le monde moderne. Les bactéries dominantes de leurs microbiotes sont associées à la dégradation des fibres alimentaires, ce qui entraîne une augmentation de la concentration des produits de la fermentation bactérienne connus pour être bénéfiques à la symbiose microbiote-hôte (tel le butyrate). En outre, ces microbiotes présentent une grande richesse d'espèces et souvent une dominance des *Prevotella* au détriment des *Bacteroides*.

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

L'alimentation, en particulier la partie indigestible d'origine végétale de notre régime (cellulose, pectines, etc., qui sont une source d'énergie pour les bactéries du côlon), est donc un facteur clé de la constitution et de la modulation du microbiote. Ainsi, dès lors que l'on a relié le microbiote et un risque particulier de voir apparaître ou s'aggraver une pathologie chronique, il devrait être possible de proposer à un patient des mesures préventives avec un changement de régime alimentaire.

Cependant, cette solution n'est pas toujours efficace. En 2013, lors d'un essai clinique que nous avons mené avec l'Inra, l'Inserm-AP-HP et le CEA-Genoscope, cinquante patients ont suivi un régime spécial pendant six semaines visant à induire une perte de poids. Nous avons observé que

RÉINITIALISER LE MICROBIOTE AVEC LA TRANSPLANTATION FÉCALE

La transplantation fécale consiste à utiliser des extraits de matière fécale d'un donneur sain pour réinitialiser le microbiote du patient. La technique est utilisée depuis plus de cinquante ans pour soigner l'infection récidivante liée à la bactérie *Clostridium difficile* [voir ci-contre]. Un essai clinique récent a établi que cette approche éradiquait le pathogène chez plus de 90 % des patients contre 40 % chez des patients traités avec un antibiotique de dernier recours. D'autres essais concernent des maladies chroniques. L'un d'eux a montré que la transplantation protégerait du diabète pendant six semaines des sujets insulino-résistants. Cependant, les observations restent empiriques et la durabilité des effets sur le microbiote et sur la physiologie de l'hôte reste à évaluer. Par exemple, les effets pourraient être liés à l'état de dysbiose du patient. Par ailleurs, en France, des essais cliniques pionniers ont commencé dans le contexte de la maladie de Crohn et de la transplantation autologue, c'est-à-dire d'un patient vers lui-même, en cas de chimiothérapie programmée et connue pour induire une dysbiose intestinale sévère.

INFECTION

1 L'intestin est peuplé de milliards de bactéries qui contribuent à la digestion.

2 La prise d'antibiotiques perturbe cet écosystème car ceux-ci tuent les mauvaises et bonnes bactéries.

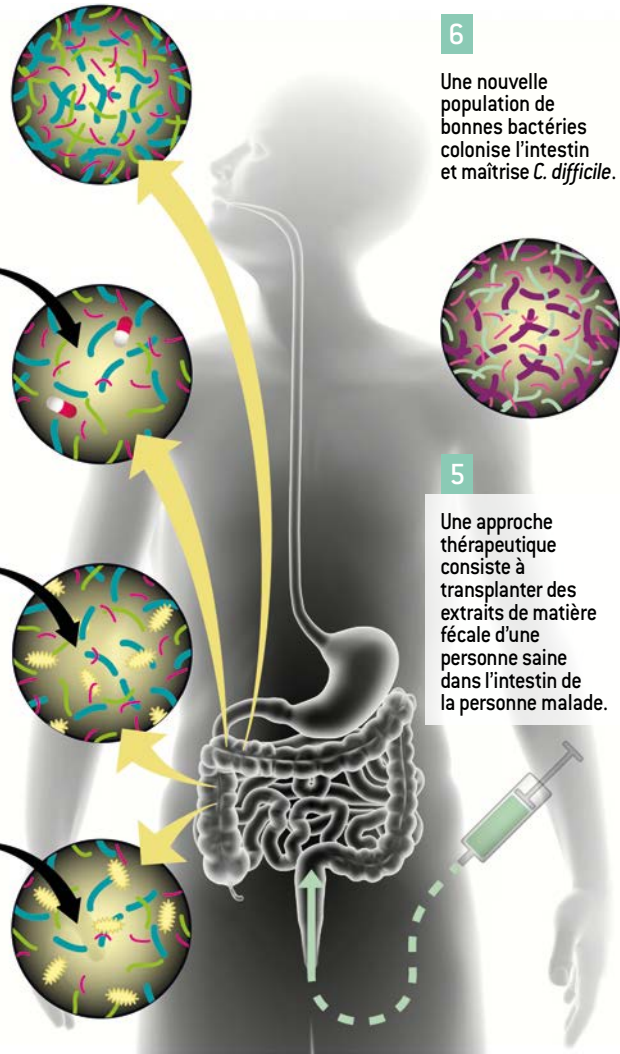
3 La diversité intestinale est alors amoindrie. Une bactérie telle *Clostridium difficile* peut se développer et coloniser le côlon.

4 Certaines souches de *C. difficile* peuvent résister aux traitements. Les diarrhées sont alors récurrentes.

TRAITEMENT

6 Une nouvelle population de bonnes bactéries colonise l'intestin et maîtrise *C. difficile*.

5 Une approche thérapeutique consiste à transplanter des extraits de matière fécale d'une personne saine dans l'intestin de la personne malade.



© Cassandra Von d'après LMD - Graphie Compressor / shutterstock.com

les patients ayant un microbiote appauvri répondaient moins bien à la contrainte nutritionnelle. Ils perdaient moins de poids et amélioraient moins leur insulino-résistance, leur tonus inflammatoire et leurs taux de cholestérol et de triglycérides. Cette étude a montré que le microbiote appauvri est un indicateur prédictif d'une efficacité moindre de l'approche nutritionnelle.

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

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

Ainsi, le profil initial du microbiote des individus permettra de déterminer *a priori* si une intervention nutritionnelle sera efficace ou non. Une étude menée à l'institut Weizmann, en Israël, a montré

l'intérêt de cette approche dans l'accompagnement du diabète. Ce profil pourrait avoir un second effet sur un traitement, en influant sur la durabilité de la modulation. En effet, si les modifications du microbiote peuvent être obtenues assez rapidement, en quelques jours, elles sont réversibles. L'arrêt du traitement s'accompagne à plus ou moins long terme du rétablissement du microbiote initial. Dans certains cas, pour ne pas perdre le bénéfice du traitement, l'ajustement alimentaire devra être permanent.

Cependant, dans le contexte d'altérations durables de la symbiose microbiote-hôte, comme dans le cas de maladies chroniques, les stratégies nutritionnelles ne suffisent pas toujours. Dans de telles situations, une reconstruction de la symbiose pourrait nécessiter

des stratégies beaucoup plus drastiques que la modulation nutritionnelle. La transplantation de contenus intestinaux, aussi nommée « greffe fécale », est l'une de ces options. Cette technique permet une réinitialisation fonctionnelle (voir l'encadré page ci-contre) du microbiote. Par exemple, dans le cas d'une infection chronique par la bactérie *Clostridium difficile*, la transplantation fécale a montré son efficacité. Une étude a évalué que cette technique parvenait à éradiquer le pathogène chez 90% des patients alors que seuls 40% des patients traités avec un antibiotique de dernier recours ont été guéris.

Plus de fibres dans l'alimentation

L'étude du microbiote intestinal a bousculé notre vision des bactéries qui ont un rôle crucial sur notre santé. Si les tout premiers moments de la vie du bébé contribuent à conditionner le devenir de son microbiote et ses risques de développer une maladie infectieuse ou immunitaire, les modes de vie

et d'alimentation influent aussi sur la structure et les fonctions du microbiote humain et donc sur la symbiose hôte-microbiote. Un microbiote appauvri en gènes apparaît le plus souvent comme un facteur de risque de maladie métabolique lié à une altération de la symbiose homme-microbes. Une alimentation riche en fruits et légumes, apportant une variété de fibres, favorise les bactéries adaptées à l'utilisation des polymères d'origine végétale et productrices de composés bénéfiques au détriment de bactéries potentiellement pro-inflammatoires.

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

■ BIBLIOGRAPHIE

P. Gérard, **Obésité, la flore intestinale mise en cause**, *Pour la Science*, n° 447, janvier 2015.

A. Cotillard *et al.*, **Dietary intervention impact on gut microbial gene richness**, *Nature*, vol. 500, pp. 585-588, 2013.

E. Le Chatelier *et al.*, **Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers**, *Nature*, vol. 500, pp. 541-546, 2013.



SE FORMER À L'UPMC C'EST CONSTRUIRE ET PENSER ENSEMBLE VOTRE AVENIR

FAITES LE CHOIX DE L'EXCELLENCE

UPMC : UNIVERSITÉ DE RECHERCHE
SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE

Une offre complète qui s'adapte à vos besoins

- > Formations qualifiantes inter entreprises
- > Prestations sur mesure, formations intra entreprises
- > Parcours individualisés
- > Accompagnement à la mise en œuvre de la VAE individuelle ou collective

www.fc.upmc.fr

UPMC
SORBONNE UNIVERSITÉS



SANTÉ

ÉCOLOGIE - BIODIVERSITÉ

CHIMIE ÉLECTRONIQUE

BIOLOGIE

MÉCANIQUE

MATHÉMATIQUES

INFORMATIQUE

Formation continue
Université Pierre & Marie Curie
«Créateur de futurs»

formation.continue@upmc.fr
01 44 27 82 82

Autisme

la piste de la flore intestinale

Marion Leboyer et Alexandru Gaman

Le microbiote intestinal intervient dans de nombreuses pathologies. Il apparaîtrait même lié aux troubles du spectre autistique. Un lien que les chercheurs commencent à comprendre.

Près de 200 millions de neurones sont connectés à l'intestin. On qualifie souvent ce système nerveux de second cerveau. L'intestin héberge aussi une importante population de bactéries, le microbiote intestinal, dont on a récemment démontré le rôle dans la santé physique de l'animal et de l'homme. Mais le microbiote joue-t-il aussi un rôle dans le développement de troubles psychiatriques ? Un ensemble de travaux, d'abord chez la souris et ensuite chez l'homme, ont mis en évidence un lien entre les anomalies du microbiote (on parle de « dysbiose ») et les troubles du spectre autistique. Nous commençons même à entrevoir le fonctionnement de ce lien, qui commencerait avec les bactéries de l'intestin et se terminerait dans le cerveau.

Au niveau mondial, on note une forte augmentation du nombre de cas de troubles du spectre autistique chez l'adulte : il est passé de 1 sur 10 000 dans les années 1970 à presque 1 sur 100 en 2012. La souffrance des patients et de leurs familles est importante, tandis que les outils thérapeutiques sont insuffisants. Dans ce contexte, nous sommes à la recherche de nouvelles pistes pour mieux comprendre ces pathologies, identifier des formes cliniques homogènes,

développer des moyens diagnostiques et, surtout, thérapeutiques.

L'une des pistes est l'exploration des liens entre les anomalies de la sphère digestive et les troubles psychiatriques. Elle semble particulièrement prometteuse, car on a constaté que, très souvent, les personnes présentant une pathologie autistique ont également des troubles intestinaux (entre 25 et 84 % des cas).

Les progrès de l'exploration du microbiote intestinal permettent aujourd'hui d'explorer cette piste microbienne dans le cadre de modèles animaux, mais aussi chez l'homme. Ces recherches ont démarré aux États-Unis et sont aujourd'hui très actives en France grâce au réseau de la fondation FondaMental, qui regroupe de nombreux services hospitaliers, laboratoires de recherche et plateformes technologiques de pointe.

Des indices chez la souris

L'un des modèles les plus connus dans ce domaine est le modèle « immun maternel » qui consiste à tester chez la rate gestante l'impact d'infections très précoces sur le développement de sa progéniture. On obtient des bébés rats qui présentent des

anomalies de la structure du microbiote, une fragilité de la paroi intestinale (hyperperméabilité) et des concentrations élevées de molécules produites par le métabolisme bactérien. Ils exhibent aussi des anomalies du comportement évoquant des tableaux autistiques, telles qu'une hypersensibilité au bruit. L'administration de probiotiques permet de réduire ces anomalies comportementales. Ces expériences ont ainsi mis en évidence le rôle crucial du microcosme digestif et révélé des pistes thérapeutiques.

Dans le cas de l'homme, au sein de la fondation FondaMental, une collaboration entre les équipes spécialistes du syndrome d'Asperger et de l'autisme de haut niveau et les équipes de l'Inra (Métagenopolis) a analysé une quinzaine d'études, réalisées depuis 2002, sur le microbiote intestinal de près de 500 patients atteints de troubles du spectre autistique. Malgré l'hétérogénéité des méthodes et des résultats, les données préliminaires de ces études confirment l'existence d'anomalies du microbiote des patients. Mais il reste à identifier les souches de bactéries impliquées. Si la piste d'anomalies du microbiote associées aux pathologies psychiatriques semble se confirmer, il reste à comprendre plus précisément le

lien entre la survenue d'une dysbiose et l'apparition d'une telle pathologie.

L'hypothèse qui nous paraît la plus probable est que, dans un premier temps, une population bactérienne intestinale interfère avec le dialogue normal microbiote-intestin. Ces bactéries pathogènes créeraient des inflammations au niveau de la paroi digestive. Chez les souris et les patients présentant des troubles autistiques, on note en effet la présence de marqueurs inflammatoires intestinaux, par exemple des lymphocytes de type CD3+ ou CD8+.

La réponse inflammatoire déclencherait par la suite une fragilité de la barrière intestinale, fragilité qui a été mise en évidence chez les patients autistes dès 1996 par l'équipe de Patrizia D'Eufemia, de l'université La Sapienza de Rome. Ces chercheurs ont rapporté que près de 43 % des patients présentaient une hyperperméabilité intestinale.

Par ailleurs, chez les personnes souffrant de dysbiose, les produits de fermentation bactérienne sont sécrétés en grandes quantités et peuvent traverser la paroi intestinale – déjà fragilisée par l'inflammation – dans la circulation sanguine. On a ainsi identifié d'importantes concentrations d'acides gras à chaîne courte, tels les acides butyrique et propionique, dans le sang des patients présentant un trouble du spectre autistique. Ces molécules sont produites par le métabolisme de souches bactériennes telles que *Clostridium* et *Bacteroides*. Et d'autres substances issues du métabolisme bactérien, les acides kynurénique ou quinolinique par exemple, ont été associées à des comportements autistiques dans des modèles animaux.

Au-delà des troubles du spectre autistique, les maladies neuropsychiatriques telles que la maladie de Parkinson, la dépression et l'épilepsie sont aussi associées à des produits du métabolisme bactérien tels que la cadavérine ou la putrescine.

En 2014, une équipe de l'université du Delaware a proposé un modèle physiologique dans lequel l'inflammation intestinale et les bactéries produisent certaines

molécules, qui, en arrivant au niveau de la barrière hémato-encéphalique, déclenchent une réaction inflammatoire qui déstabilise les liens intercellulaires. Les molécules du métabolisme bactérien peuvent alors pénétrer rapidement dans le cerveau.

L'acide kynurénique, par exemple, a alors une action perturbatrice dans différentes structures cérébrales. En 2013, Stephanie McTighe, de la société Pfizer, et ses collègues ont découvert chez la souris que la molécule agit dans la région préfrontale responsable de l'attention et de la concentration. Une autre équipe a montré son rôle dans la région ventrale-tegmentale, ce qui augmenterait l'impulsivité. Par ailleurs, on a constaté chez l'animal que l'injection intracérébrale d'acides gras à chaîne courte peut déclencher des comportements du spectre autistique.

Les zones cérébrales ciblées par les produits bactériens et impliquées dans le déclenchement de l'autisme chez l'homme restent à identifier. Cela fait l'objet de travaux en cours, en collaboration avec la plateforme d'imagerie Neurospin, à Saclay.

Le scénario esquissé ci-dessus est à confirmer. Plus important, une meilleure compréhension du rôle des microbes permettra peut-être un jour de traiter efficacement ces pathologies très répandues. Si le microbiote est bien au cœur des troubles autistiques et d'autres maladies psychiatriques, proposer des molécules telles que probiotiques, prébiotiques ou antibiotiques, mais aussi détecter et corriger les anomalies nutritionnelles ouvrirait une nouvelle ère en psychiatrie. ■

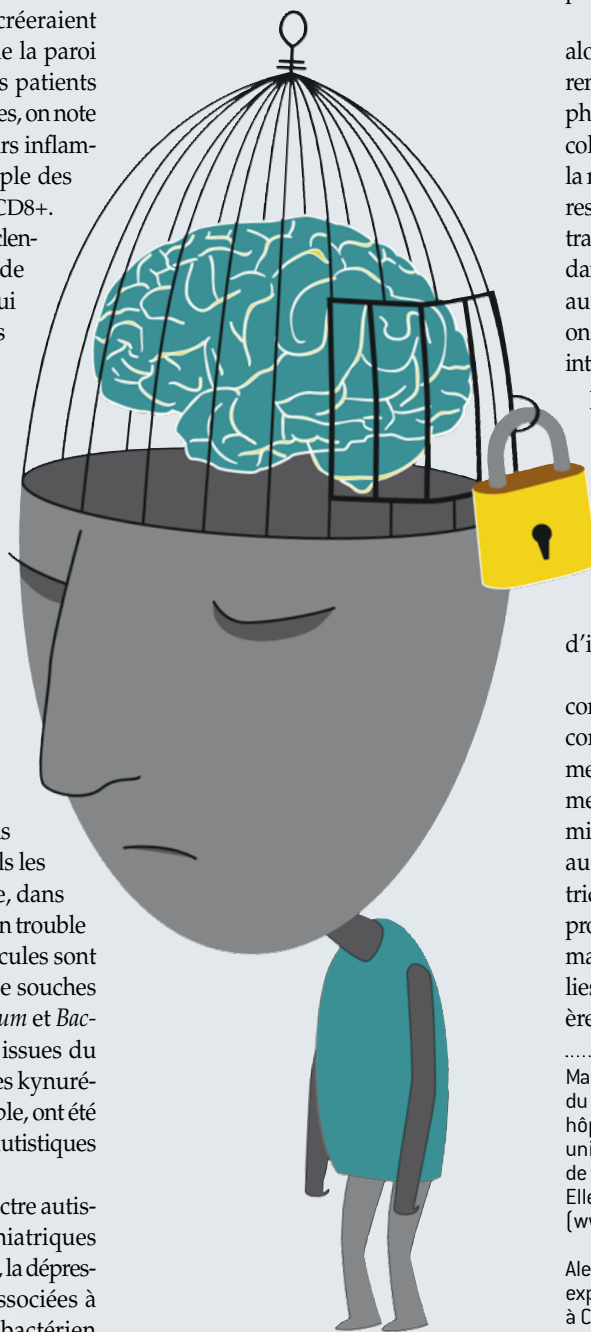
Marion LEBOYER est professeure et responsable du pôle de psychiatrie et d'addictologie des hôpitaux universitaires Henri-Mondor, AP-HP, université Paris-Est-Créteil et au Laboratoire de psychiatrie translationnelle (Inserm U955). Elle est directrice de la fondation FondaMental (www.fondation-fondamental.org).

Alexandru GAMAN est psychiatre au centre expert Asperger de l'hôpital Albert-Chenevier, à Créteil.

- R. Downs et al., *Medical Hypothesis*, vol. 83, pp. 649-655, 2014.

- S. M. McTighe et al., *PLoS One*, vol. 8(4), e62189, 2013.

- P. D'Eufemia et al., *Acta Paediatr.*, vol. 85(9), pp. 1076-1079, 1996.



Vers une nouvelle vision de l'immunité

Thomas Pradeu

Le rôle de plus en plus clair de notre microbiote sur le développement du système immunitaire et sur la protection contre les microbes pathogènes nous oblige à le considérer comme un des acteurs clés de l'immunité.



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

On a généralement compris le système immunitaire comme un système de défense tourné vers le « non-soi » – l'ensemble des entités étrangères à l'organisme. Or cette définition se trouve aujourd'hui remise en question. D'une part, le système immunitaire, en plus de défendre l'organisme contre certains microbes, en tolère d'autres – souvent ceux, précisément, qui sont utiles à l'hôte. D'autre part, ce n'est pas l'étranger en tant que tel qui déclenche une réponse immunitaire de rejet, puisque certains motifs moléculaires étrangers conduisent plutôt à une réaction

de tolérance, tandis que d'autres déclenchent une élimination. Ainsi, le système immunitaire semble capable de reconnaître divers motifs et d'y répondre de manière différenciée, s'orientant soit vers une acceptation active (c'est-à-dire non pas une ignorance immunitaire, mais le déclenchement de mécanismes immunorégulateurs), soit vers

L'entité formée par l'hôte et son microbiote pourrait être redéfinie comme un « superorganisme » ou un « soi étendu »

un rejet des microbes identifiés. Par ailleurs, on sait aujourd'hui que le système immunitaire d'un animal dénué de microbiote est immature et dysfonctionnel.

Les biologistes ont exprimé des points de vue différents, voire opposés, quant à la meilleure façon de comprendre les interactions du système immunitaire avec le microbiote. À un pôle de ce débat, certains, comme Lora Hooper de l'université du Texas, considèrent

que les interfaces auxquelles se produisent ces interactions (l'intestin, la peau, le poumon, etc.) sont « extérieures » à l'organisme et que le système immunitaire s'efforce de maintenir à distance les microbes, dans une stratégie d'endiguement. Au pôle opposé, d'autres, comme Jeffrey Gordon, de l'université Washington à Saint-Louis, ou Gérard

Eberl, de l'institut Pasteur à Paris, ont soutenu que le microbiote doit être vu comme faisant partie de l'organisme, au même titre que nos organes ou cellules, si bien que le système immunitaire doit tolérer les constituants du microbiote de la même manière ou presque qu'il tolère ses propres constituants – d'où

la proposition de concepts comme ceux de « superorganisme », « métaorganisme », « holobionte » ou encore « soi étendu » pour décrire l'entité constituée collectivement par l'hôte et son microbiote.

Ces réflexions ont une influence concrète sur les pratiques des chercheurs, car elles orientent les questions qu'ils posent et les expériences qu'ils mettent en œuvre. Les partisans de « l'endiguement » du microbiote

recherchent ainsi des mécanismes qui empêchent les bactéries de pénétrer le mucus intestinal, par exemple. Quant à ceux de la tolérance, ils tentent de mettre en évidence les caractéristiques du microbiote permettant d'expliquer que ce dernier soit toléré par le système immunitaire.

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

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

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

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

Le microbiote, élément du système immunitaire ?

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

alors il est clair que l'on doit nécessairement considérer certains constituants du microbiote comme des acteurs de l'immunité. Le microbiote stimule indirectement le système immunitaire de l'hôte, mais il joue aussi un rôle direct dans l'élimination de microbes pathogènes, puisqu'il existe entre microorganismes une intense compétition pour la conquête des niches offertes par l'hôte et que, souvent, les microorganismes commensaux présentent des avantages compétitifs forts par rapport aux colonisateurs potentiels.

Bien entendu, des dysfonctionnements dans les interactions du système immunitaire avec le microbiote peuvent se produire. Certaines maladies inflammatoires chroniques, par exemple, semblent associées à des modifications de la composition du microbiote. En fait, le système immunitaire semble impliqué dans pratiquement toutes les pathologies associées

LES GLOBULES BLANCS reconnaissent le virus et l'attaquent. Mais par quels mécanismes le système immunitaire tolère-t-il les microorganismes dont est formé son microbiote ?

à des perturbations de l'équilibre entre hôte et microbiote, et de futures recherches devront déterminer les mécanismes causaux précis de cette influence.

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

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

T. Pradeu, *Biological Theory*, vol. 6(1), pp. 80-88, 2011.

D'Homo sapiens à Chosmo sapiens

Éric Bapteste

Puisque nous abritons autant de microorganismes que notre corps compte de cellules, alors une question se pose avec insistance : qui sommes-nous réellement ?

L'ESSENTIEL

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

© Shutterstock.com/watchara

Avec les progrès de la microbiologie, la conception de l'identité humaine ne cesse d'évoluer et de s'éloigner de l'anthropocentrisme de l'âge classique. En prenant conscience des rôles cruciaux joués par des partenariats microbiens tout au long de son histoire, *Homo sapiens* redécouvre sa nature. Il est *Chosmo sapiens*, un collectif « métahumain » dont les développements passés, présents et à venir dépendent fondamentalement des microorganismes (d'où le terme choisi, fusion littérale du genre humain et du cosmos microbien qui le compose). Cette prise de conscience n'est pas mineure. Un parallèle avec les réflexions sur l'homme augmenté aide à en comprendre les enjeux. Car ce n'est pas la première fois (ni la dernière) que notre espèce est amenée à questionner son identité.

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

L'anthropocentrisme n'est pas né de la dernière pluie et cette perspective nous est très familière. Nous nous sommes

