

L'ESSENTIEL

● Notre corps abrite plusieurs microbiotes (intestin, peau...) qui recèlent 30 fois plus de gènes que nos propres cellules.

● Ce sont autant de fonctions supplémentaires qui nous sont désormais indispensables.

● Le bon fonctionnement de notre digestion, de notre

immunité et même de notre cerveau dépend de l'activité de ces microbes.

● Par notre hygiène poussée à l'extrême et nos modes de vie modernes, nous avons tendance à oublier ces alliés et par là même, à nuire à notre santé.

L'AUTEUR



MARC-ANDRÉ SELOSSE est professeur du Muséum national d'histoire naturelle, professeur aux universités de Gdansk (Pologne) et Kunming (Chine), membre de l'Académie d'agriculture de France.

L'homme augmenté... grâce aux microbiotes

Nous ne sommes jamais seuls avec les nombreux microbes que nous hébergeons. Une promiscuité vitale : leurs gènes prolongent et complètent les nôtres, assurant notre bonne santé.

L

es marathoniens impressionnent par leurs exploits : courir 42,195 kilomètres en environ, pour les meilleurs, deux heures. Mais ils bénéficient peut-être d'un dopage d'un genre particulier. En effet, une équipe de l'École de médecine de l'université Harvard a récemment montré que des bactéries du genre *Veillonella* se multiplient dans l'intestin des marathoniens

durant l'effort. Inoculées à des souris, ces bactéries isolées des selles de marathoniens améliorent l'endurance des rongeurs dans des tests de courses. Quels mécanismes sont en jeu ? Les *Veillonella* utilisent l'acide lactique produit pendant l'effort et libéré dans l'intestin, puis le transforment en propionate, un composé qui repasse dans le sang et aide à l'effort ! Cette anecdote cache un océan de fonctions humaines dépendantes des microbiotes, c'est-à-dire les communautés de bactéries et de levures qui habitent notre organisme.

Il faut se représenter quelle formidable «boîte à outils» ils nous offrent. Nous comptons autant de cellules microbiennes que de cellules humaines (100 000 milliards) ! De 5 à 100 fois moins volumineux que nos cellules, les microorganismes représentent moins de un kilogramme... Ils sont pour l'essentiel intestinaux, mais, on l'oublie souvent, aussi sur la peau et dans diverses cavités de notre organisme. Nous hébergeons de 500 à 1 000 espèces ➤



Les marathoniens sont dopés par... leur microbiote dont les gènes améliorent leurs performances.

de bactéries et une cinquantaine de levures qui apportent autant de génomes variés! À côté de ses 23 000 gènes humains, chacun de nous «porte» plus de 600 000 gènes microbiens! Au total, on connaît plus de 10 millions de gènes dans le microbiote humain, parmi lesquels chacun fait son «marché biologique».

L'ensemble des génomes des microbiotes, le microbiome, permet diverses fonctions et produit de nombreux composés qui représenteraient 80% de la diversité des molécules de notre organisme! Elles sont en quantités très inférieures à celles que nous produisons, mais elles contribuent toutefois à réguler notre physiologie dans de nombreux domaines: nutrition, immunité, développement, comportement... Nos microbiotes sont partout les alliés de nos cellules, de nos gènes et donc de notre santé.

À TABLE, AVEC NOS BACTÉRIES

Le plus connu de nos microbiotes est celui de l'intestin, qui nous aide d'abord à nous nourrir. Avec leurs enzymes, les bactéries intestinales aident à digérer les aliments (et se nourrissent elles-mêmes au passage). Par exemple, les enfants du Burkina Faso, à l'alimentation très végétale, ont des bactéries attaquant la cellulose et les xylanes des végétaux, que les Occidentaux digèrent mal. Les Japonais, qui consomment souvent des algues rouges (comme le nori des makis), hébergent souvent des *Bacteroides plebius* qui digèrent les sucres complexes de ces algues, indigestes pour les Occidentaux.

Le microbiote intestinal fabrique aussi des vitamines: des souris axéniques, c'est-à-dire artificiellement privées de microbiote, ont besoin de compléments vitaminiques malgré une alimentation équilibrée. Parmi les produits du microbiote figurent des déchets de bactéries, les acides gras volatils produits lors de la fermentation comme l'acétate, le butyrate, le propionate... Ces gaz, responsables de l'odeur de nos flatulences, passent aussi dans notre organisme où certains organes les utilisent. Ainsi, l'intestin récupère le butyrate comme source d'énergie, le foie fabrique des sucres avec l'acétate... et 5 à 10% de nos besoins énergétiques sont ainsi couverts!

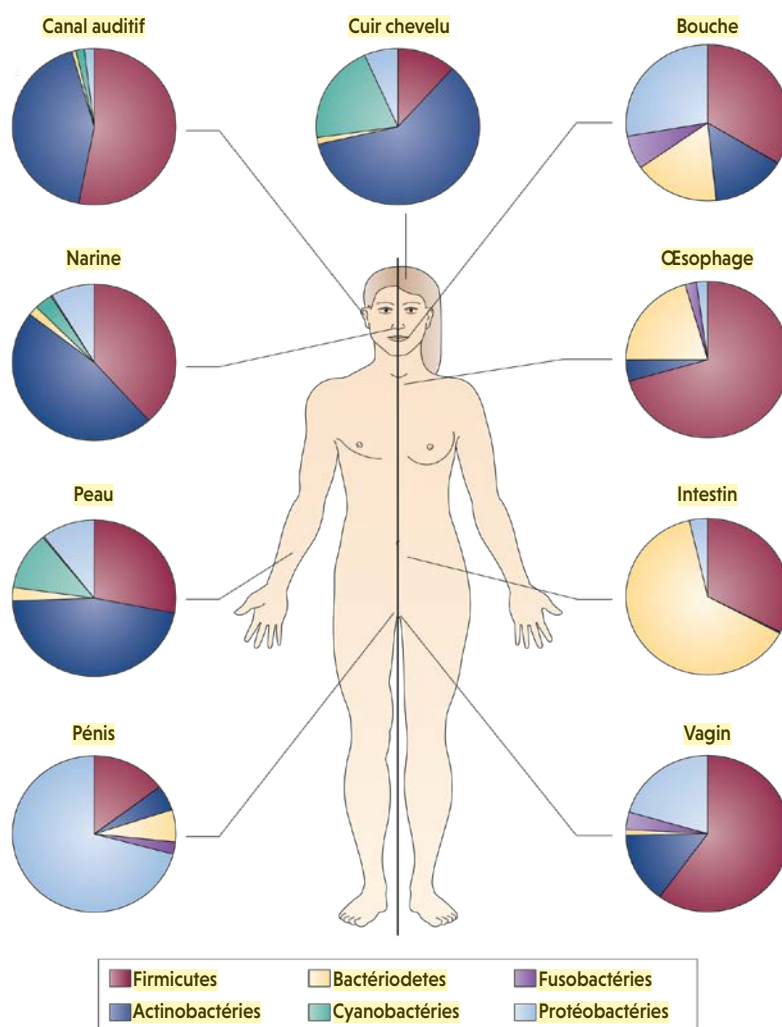
Le microbiote intestinal intervient également en amont et en aval de la digestion. En amont, il contribue à réguler l'appétit: l'émission d'acides gras volatils après un repas induit la satiété. En aval, il contrôle le devenir des aliments. Cette intrusion dans notre métabolisme a été révélée par l'étude de l'obésité et des diabètes de types 1 et 2, des maladies en forte progression en Occident. Les malades présentent souvent un microbiote intestinal différent des individus sains, beaucoup moins diversifié, qui produit moins de butyrate, mais plus de précurseurs de l'inflammation et de stress oxydatifs.

Cause ou conséquence de la maladie? Ici encore, des souris axéniques ont aidé à

trancher. Le transfert de microbiote intestinal d'individus sains à ces souris augmente un peu leur poids, car elles digèrent mieux et profitent donc mieux de leur alimentation. Le transfert d'un microbiote d'individus obèses, quant à lui, provoque une prise anormale de poids!

Certaines bactéries auraient un effet anti-obésité. *Akkermansia muciniphila* est par exemple moins abondante chez les individus obèses et ceux qui en sont dotés réagissent mieux aux régimes. En sa présence, les cellules adipeuses répondent mieux à l'insuline, sont plus actives, et donc brûlent les graisses. À l'inverse, sans *Akkermansia*, ces cellules emmagasinent plus de réserves et le tissu adipeux présente des signes inflammatoires. On le voit, le microbiote intervient, mais nos propres particularités génétiques et notre façon de nous nourrir jouent aussi.

À l'instar de l'obésité, des transferts de microbiote ont été réalisés pour étudier le diabète: Anne Vrieze et son équipe, au Centre médical académique d'Amsterdam, ont traité des



Nous n'avons pas un, mais plusieurs microbiotes, dont la composition et les rôles varient d'un endroit à l'autre de notre corps.

diabétiques dont l'organisme répond mal à l'insuline. Après transfert du microbiote d'individus sans diabète, un regain de sensibilité à l'insuline a été observé, corrélé à l'installation temporaire du microbiote des individus sains. Satiété, obésité, diabète... notre santé nutritionnelle dépend bien du microbiote intestinal.

DES MICROBIOTES PROTECTEURS

Premiers remparts de notre organisme, sur la peau ou dans les cavités (intestin, nez, vagin...), nos microbiotes se nourrissent et se protègent. Ce faisant, certaines de leurs fonctions défendent notre organisme qui leur apporte gîte et couvert. Ils modifient diverses molécules exogènes et les rendent inoffensives. Ainsi, les Asiatiques échappent à une toxine du soja, la daidzéine, un perturbateur endocrinien potentiellement cancérigène, par des bactéries intestinales qui la transforment en S-équol, neutre voire profitable pour la santé. Ces transformations influent sur l'efficacité des médicaments. Prenons l'exemple du microbiote du vagin. La prescription d'un gel protecteur antisidéen à des

staphylocoque doré. Plus de 20% d'entre nous en sont porteurs, mais très peu développent des maladies, car ce staphylocoque est prisonnier d'interactions complexes au sein des microbiotes. Dans le nez, un autre staphylocoque, *Staphylococcus lugdunensis*, produit un antibiotique qui détruit les staphylocoques dorés. Sur la peau, des levures, les malassezias, détruisent les protéines qui permettent aux staphylocoques dorés de former des communautés denses (les biofilms) qui les arrivent à la peau et augmentent leur résistance aux molécules toxiques. Obligées de survivre séparément, les cellules sont plus vulnérables.

La santé ne résulte pas ici de l'absence du pathogène, mais de l'effet écran du microbiote. La maladie provient souvent de l'absence d'interactions régulatrices entre microbes. Selon l'Inserm, en Europe, un enfant sur dix souffre de dermatite atopique, une irritation handicapante de la peau. Cette maladie émergente semble résulter d'un microbiote cutané peu diversifié, lié à un excès d'hygiène, où prolifèrent les staphylocoques dorés.

La protection par les microbiotes est aussi indirecte, car les molécules qu'ils émettent régulent le fonctionnement de notre système immunitaire. Les souris axéniques ont un système immunitaire sous-développé et expriment moins les gènes normalement actifs dans le système immunitaire. L'apport d'un microbiote intestinal, voire de bactéries mortes, par l'alimentation entraîne un retour à la normale. Développer un système immunitaire adulte requiert donc la présence d'un microbiote, comme un signal – il ne s'agit pas d'une réponse immunitaire au sens strict, puisque ce microbiote reste confiné hors des tissus de l'organisme. François Legoux et Olivier Lantz, de l'institut Curie, ont par exemple montré qu'un composé bactérien (le 5-OP-RU) aide les lymphocytes T à se développer dans le thymus. En retour, ces globules blancs s'installent dans la muqueuse intestinale où ils renforcent la barrière épithéliale, et favorisent la cohabitation avec le microbiote.

L'équipe de Yasmine Belkaid, à l'institut américain des allergies et des maladies infectieuses, dans le Maryland, a montré que le microbiote cutané stimule aussi les défenses contre les pathogènes. L'infection de souris avec un parasite cutané, *Leishmania major*, conduit habituellement à une expulsion du parasite liée à une prolifération de lymphocytes. Les souris axéniques repoussent moins bien le parasite, car les lymphocytes prolifèrent moins; mais, si quelques jours avant l'inoculation de la maladie, on dépose sur leur peau une bactérie du microbiote cutané (*Staphylococcus epidermidis*), la réaction des lymphocytes recouvre son efficacité normale.

Les maladies du système immunitaire sont en expansion en Occident. Dans les allergies, ➤

À côté de ses 23 000 gènes humains, chacun de nous « porte » plus de 600 000 gènes microbiens !

femmes d'Afrique du Sud (le ténofovir) s'est révélée inefficace chez certaines d'entre elles: Nichole Klatt, de l'université de Washington, a montré que cela dépendait... des microbiotes vaginaux! Ceux dominés par des lactobacilles laissent le ténofovir agir, tandis que ceux dominés par *Gardnerella vaginalis* dégradent l'antiviral.

Les microbiotes protègent surtout des microbes pathogènes, qui sont leurs compétiteurs. La première protection est l'effet antibactérien des produits acides des fermentations microbiennes. L'acide propionique, sur la peau, ou l'acide lactique, dans le vagin, sont des protections locales. Une guerre antibiotique plus sophistiquée existe aussi, par exemple contre le