

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

► comme l'asthme (dont la prévalence a augmenté de 40% en vingt ans en France), le système immunitaire répond trop fortement à des stimulations bénignes. Dans les maladies auto-immunes, il attaque les cellules de l'organisme lui-même. Or ces maladies sont souvent liées à des différences de composition des microbiotes, souvent de l'intestin, voire des poumons pour l'asthme: ces microbiotes appauvris, sans doute par une hygiène excessive, contribuent aux maladies. L'allergologue allemande Erika von Mutius l'a montré en Allemagne. Elle avait observé, à la réunification allemande, que des enfants de Munich (en Allemagne de l'Ouest, élevés dans une forte hygiène) avaient 3 à 4 fois plus d'allergies que ceux de Leipzig (à l'est, avec plus de contacts avec la vie rurale et une hygiène moindre). Aujourd'hui, les conditions de vie sont partout occidentales et les allergies infantiles abondent autant à Leipzig qu'à Munich.

Parmi les maladies auto-immunes, la maladie de Crohn illustre le rôle du microbiote intestinal. Cette douloureuse attaque de l'intestin par le système immunitaire nécessite des opérations pour éliminer les parties endommagées. Des transferts de microbiotes d'individus sains conduisent à des rémissions temporaires chez 25% des malades! Mais avec le temps, le microbiote associé à la maladie et les symptômes reviennent. Le microbiote a donc un rôle modulateur, mais il compose avec d'autres facteurs, génétiques et environnementaux.

DES HUMEURS SOUS INFLUENCE?

L'influence des microbiotes et de l'activité de leurs gènes se fait aussi sentir, au-delà de la physiologie, sur les comportements. En 2000, une inondation à Walkerton, au Canada, obligea les habitants à boire de l'eau souillée. Il s'en suivit des indispositions intestinales, puis, dans les années suivantes, des accès de dépression et d'anxiété, sans rapport avec les commotions éprouvées... On pense que des contaminations bactériennes, en particulier à *Campylobacter jejuni*, ont pu provoquer ces dépressions. Si *Campylobacter jejuni* a bien un effet dépressif, d'autres bactéries intestinales, dont des lactobacilles, ont au contraire des effets euphorisants, comme l'ont montré des études comparant des humains ayant reçu un placebo à d'autres inoculés par voie orale avec des bactéries. Par exemple, *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum* ont une activité anxiolytique. L'administration de *Bifidobacterium longum* avant des tests de stress réduit la sécrétion de cortisol. Certains antidépresseurs agiraient même en partie *via* le microbiote. Ainsi la duloxetine diminue l'abondance de *Ruminococcus flavefaciens*, une bactérie qui, chez la souris, affecte l'expression des gènes dans le

cerveau et abolit l'effet antidépresseur de la duloxetine lorsqu'on l'ajoute à l'alimentation!

Les microbiotes manipulent plus que l'humeur. En 2011, Rochellys Diaz Heijtz et ses collègues de l'institut Karolinska, à Stockholm, rapportèrent d'énormes différences entre des souris axéniques et d'autres normales, dotées de microbiotes: comportements plus aventureux et plus dangereux chez les axéniques, mémorisation moins efficace... Le fonctionnement de leur système nerveux central était très différent, en particulier au niveau de l'activité des gènes qui s'y expriment. Preuve d'un effet microbiotique, une souris axénique retrouvant un microbiote «redevient» normale... mais uniquement quand ce changement a lieu dans sa jeunesse. C'est donc le développement du système nerveux qui est sous influence! Et ces liens se tissent dès la vie utérine, au moins chez les souris, où le

MICROBIOTE ET MENTALITÉS

Une vision occidentale de l'humain le représente autonome organiquement (notre organisme contrôle ses paramètres internes) et comme unité de base, indivisible: l'individu. Or des microbes nous habitent et nous construisent, lors de notre développement initial, puis dans notre fonctionnement quotidien. Ils font notre santé sauf... si nos modes de vie évoluent en les excluant trop. La réconciliation avec le monde microbien heurte de plein fouet nos codes de propreté. Transferts fécaux, frottis vaginaux pour l'enfant, moins de douches savonnées... froissent éducation et savoir-vivre. Mais c'est ici que la propreté (un code social) ne recouvre plus l'hygiène (la pratique médicale qui optimise la santé). Hier, on pensait à tort que l'hygiène passait par la stérilisation, ce qui a conduit à une vision de la propreté... contre-productive au regard des maladies liées à la modernité comme le diabète, l'obésité, les allergies. Le microbiote s'invite dans le champ sociétal où il recoupe d'autres débats. En effet, si l'on veut laisser les plus jeunes

s'inoculer autant que leur bon développement l'exige, cela ne se fera pas sans vaccins pour éviter les microbes vraiment indésirables. La défiance envers les vaccins n'est donc pas la voie de la réconciliation avec les microbiotes... On doit aussi être inquiet des réglementations hygiénistes, aux fondements désuets, qui continuent à se développer. L'interdiction récente des fromages au lait cru aux enfants de moins de cinq ans dans les cantines, actuellement en discussion, remplace une nourriture aux microbes diversifiés par des aliments stérilisés puis inoculés avec quelques souches seulement... La vision passéiste de l'humain autonome et affranchi du reste du monde est doublement un danger: d'abord, nos sociétés commencent à envisager comment l'environnement les influence et les limite. Ensuite, la perte de diversité de notre écosystème intérieur, nos microbiotes, dégrade notre qualité de vie. Crise environnementale et crise microbiotique se rejoignent: ce sont nos liens à la nature et à ses composants qu'il nous faut redécouvrir...