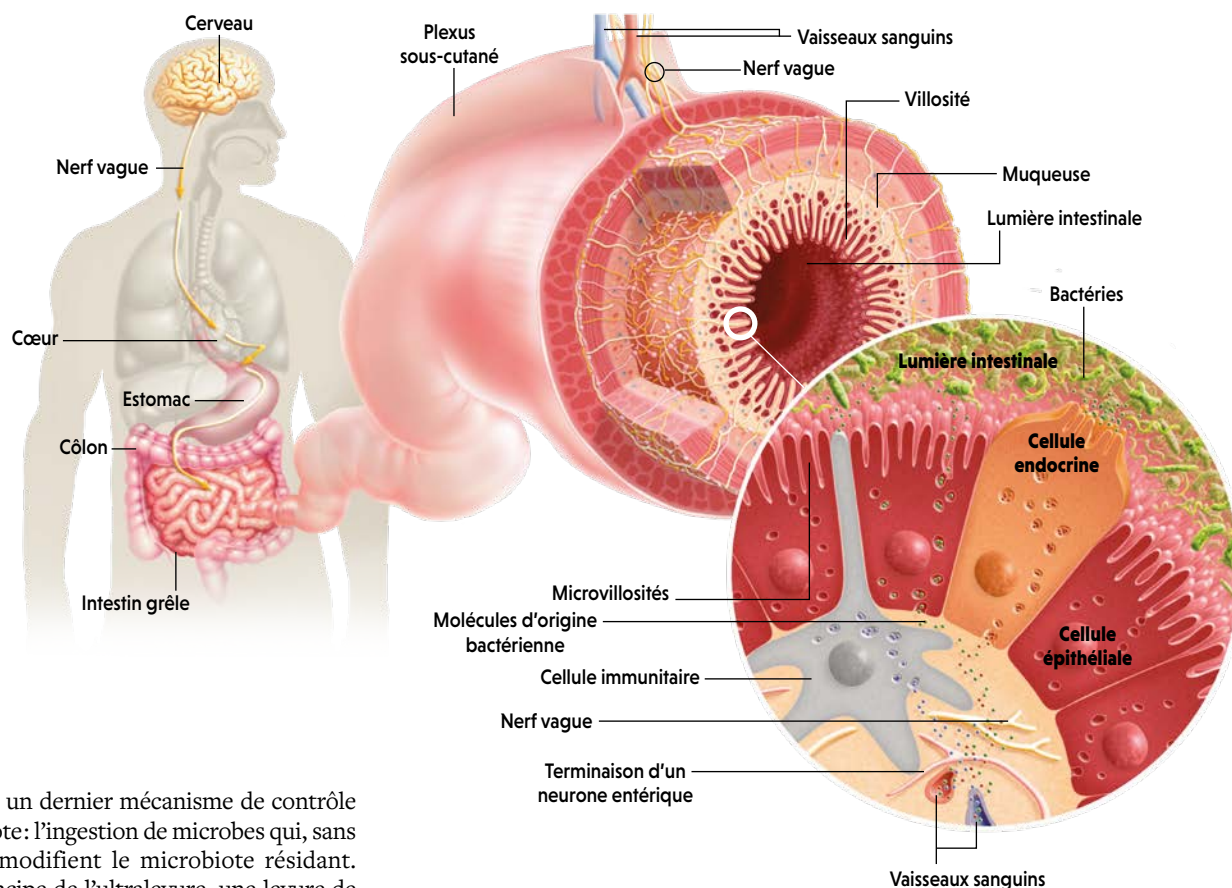




Il existe un dernier mécanisme de contrôle du microbiote: l'ingestion de microbes qui, sans s'installer, modifient le microbiote résidant. C'est le principe de l'ultralevure, une levure de boulanger anti-inflammatoire et régulatrice du microbiote, prescrite après des antibiothérapies. C'est aussi l'effet des yaourts: l'équipe de Dusko Ehrlich, à l'Inra de Jouy-en-Josas, l'a montré pour du lait fermenté avec des bifidobactéries qui, sans s'installer, changent le microbiote. Ces modifications conduisent à une production accrue d'acides gras volatils défavorisant les bactéries associées aux états inflammatoires. Avec des soins de la peau moins agressifs, l'alimentation peut donc soigner notre microbiote. Fibres et yaourts ont déjà fait la preuve de leur efficacité et de l'absence d'effets secondaires!

L'EXTINCTION DES MICROBIOTES?

L'heure où nous concevons l'importance de nos microbiotes est aussi, paradoxalement, celle des menaces qui pèsent sur eux. Hygiène excessive, aliments trop stérilisés... le mode de vie occidental réduit notre diversité microbienne (voir l'encadré page 62): en 2015, une équipe menée par Gloria Dominguez-Bello, de l'université médicale de New York, a montré que le microbiote de tribus sud-américaines non occidentalisées était 1,5 fois plus diversifié que celui des Nord-Américains.

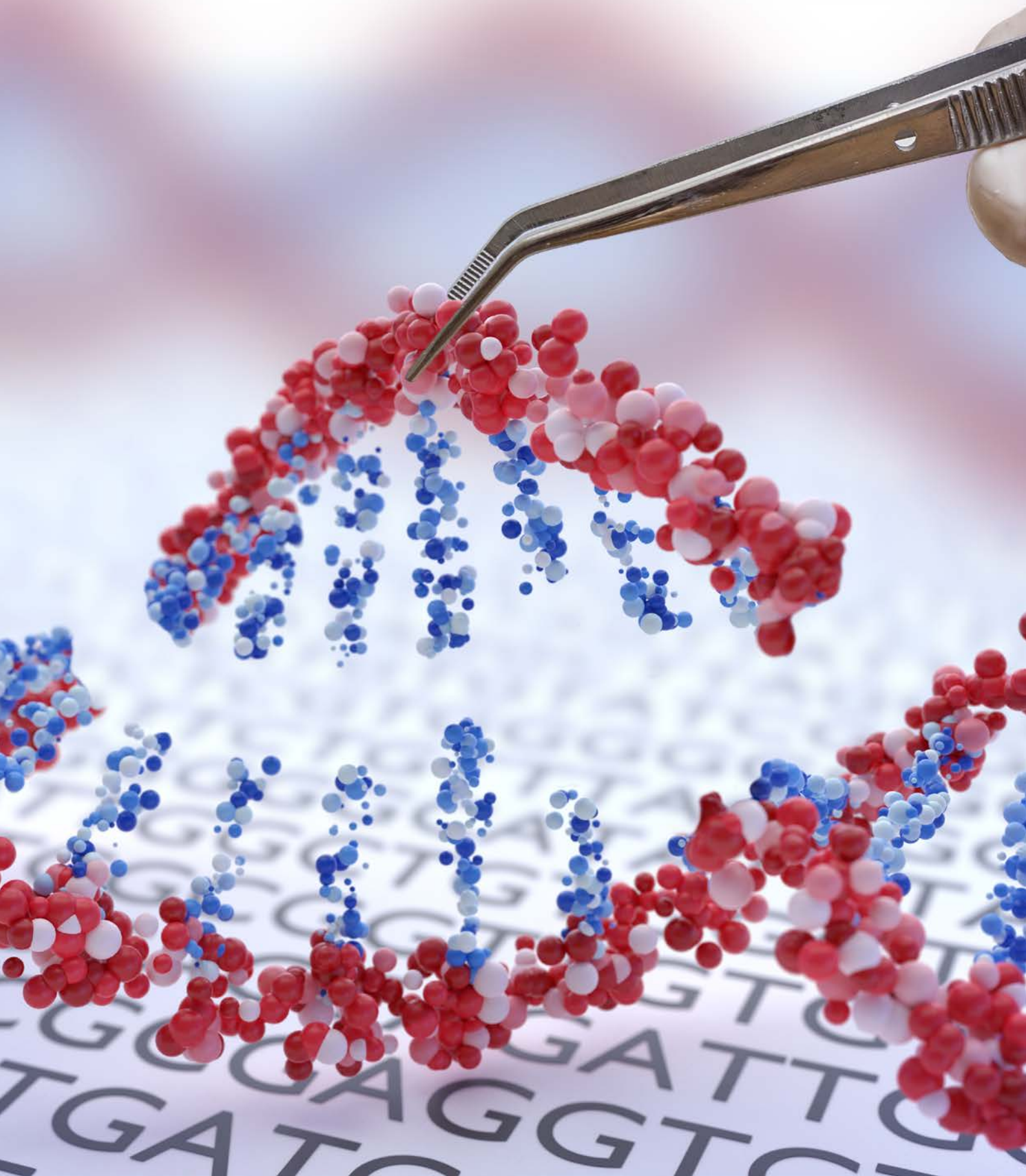
Cette chute de la diversité microbienne intérieure, comme toute perte de biodiversité, entraîne la perte de fonctions dans les écosystèmes où elle se produit. Sauf qu'ici... l'écosystème, c'est nous, et son fonctionnement, notre

L'intestin est relié au cerveau par trois axes: le système nerveux, dont le nerf vague, la circulation sanguine et les cellules immunitaires.

santé! Voilà comment les maladies du métabolisme, de l'immunité ou du comportement évoquées se multiplient. En 2025, 25% des Occidentaux seront atteints de ces maladies de la modernité. Bien sûr, elles trouvent d'autres causes dans nos modes de vie, mais nous nous sommes trop éloignés des microbes sans distinguer les nocifs de nos alliés.

On peut s'étonner que notre organisme ait recours à des microbes là où il pourrait développer ou réguler lui-même ses fonctions. Avec Alain Bessis, de l'École normale supérieure, à Paris, et Maria Pozo, du Conseil supérieur de la recherche scientifique, à Grenade, nous avons proposé que notre évolution a incorporé des microbes dans nos fonctions vitales simplement... parce qu'ils étaient toujours là, dès la naissance. Ils sont de fait, sauf hygiène excessive, des appuis aussi fiables que nos propres gènes!

Nous touchons ici aux limites des notions d'individu et d'organisme. Vous pensez peut-être que nous sommes fabriqués par notre génome, mais vos milliards de microbes crient le contraire. L'individu, par étymologie *unité indivisible*, est en fait l'assemblage de microbiotes complexes au sein d'un hôte. L'organisme, souvent conçu comme unité autonome et régulée par elle-même, est en fait influencé par ses passagers microbiens... Je suis, et vous êtes, un écosystème microbien! ■





L'ESSENTIEL

- En s'inspirant d'un mécanisme de défense bactérien, des biologistes ont mis au point un outil pour modifier avec précision l'ADN de n'importe quelle cellule.
- Seuls deux ingrédients sont nécessaires pour couper l'ADN à l'endroit voulu: une enzyme, Cas9, et un petit ARN spécifique de la séquence à modifier.
- Recherche fondamentale, thérapie génique, agriculture, cette technique ouvre des horizons dans de nombreux domaines.

LES AUTEURS



EMMANUELLE CHARPENTIER est professeure à l'université d'Umeå, en Suède, et à l'école de médecine de Hanovre, en Allemagne, et dirige le département Régulation en biologie de l'infection au centre de recherche sur l'infection Helmholtz, à Braunschweig en Allemagne.



PIERRE KALDY est journaliste scientifique.

Des gènes sur mesure

Depuis 2012, un rêve des généticiens s'est accompli : grâce à CRISPR-Cas9, un système de défense bactérien, ils peuvent modifier à volonté, et *in vivo*, le patrimoine génétique des organismes vivants.

D

es bactéries peuvent-elles être vaccinées?

Cette question étonnante est importante pour l'industrie agroalimentaire, grande consommatrice de bactéries (pour faire du fromage, du yaourt...). Or les virus de bactéries – les bactériophages – sont nombreux, et beaucoup peuvent compromettre la production d'une usine en infectant et tuant les souches bactériennes utilisées. Le problème est donc

sérieux. Et plus encore depuis que sa résolution a conduit à la mise au point d'un outil qui a changé la face de la génétique. Son nom ? CRISPR-Cas9.

Jusqu'à récemment, les chercheurs étaient assez démunis pour agir directement sur la séquence d'ADN, cette longue molécule qui code le développement et le fonctionnement des cellules et des organismes. C'était d'autant plus frustrant que, grâce aux progrès fulgurants du séquençage des génomes, le patrimoine génétique de dizaines d'espèces animales et végétales avait été décrypté. Mais pour obtenir une souris portant une mutation responsable d'une maladie génétique humaine, par exemple, il fallait des mois, voire des années.

La situation a radicalement changé avec CRISPR-Cas9 : le délai est désormais de seulement quelques semaines. Et les manipulations nécessaires, beaucoup moins fastidieuses. Pour la première fois, un accès direct, facile et précis à l'ADN contenu dans les cellules vivantes devenait accessible à un grand nombre de

>