

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

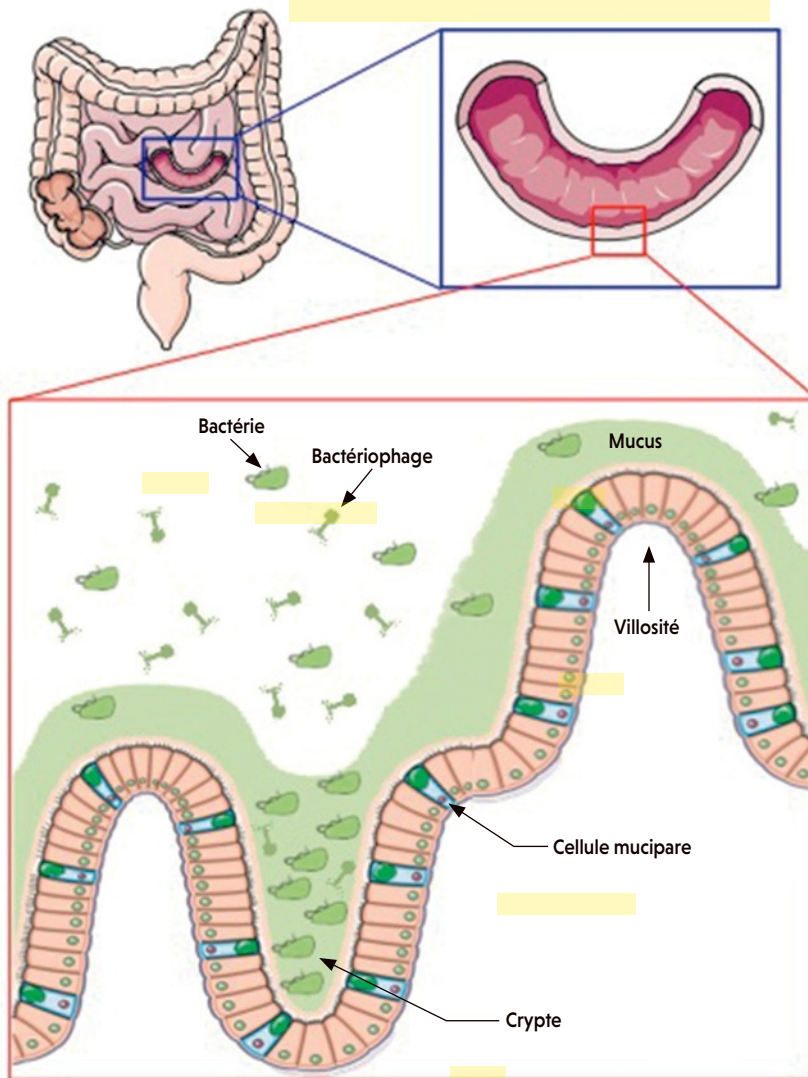
systèmes de restriction qui détruisent le génome du bactériophage dans le cytoplasme. Ainsi, placés en présence les uns des autres, bactéries et bactériophages s'affrontent en utilisant armes et moyens de défense variés. Cette « course aux armements » n'est rien d'autre qu'une coévolution lors de laquelle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