

- 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

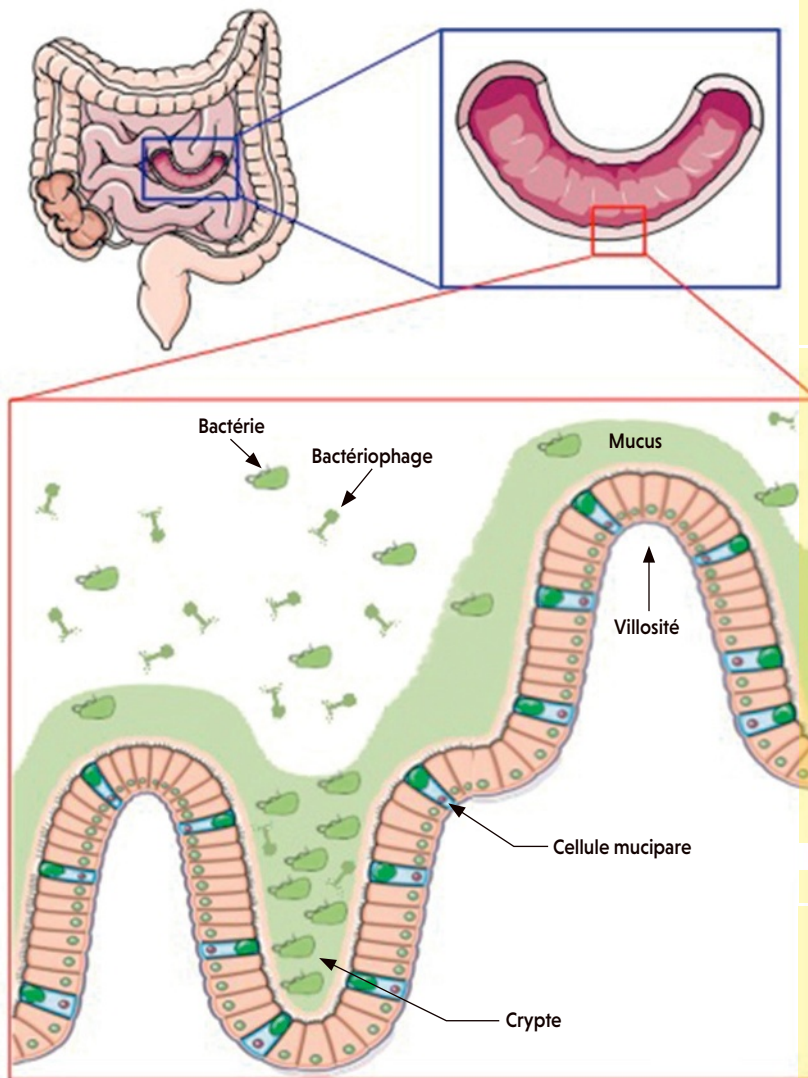
systèmes de restriction qui détruisent le génome du bactériophage dans le cytoplasme. Ainsi, placés en présence les uns des autres, bactéries et bactériophages s'affrontent en utilisant armes et moyens de défense variés. Cette « course aux armements » n'est rien d'autre qu'une coévolution lors de laquelle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

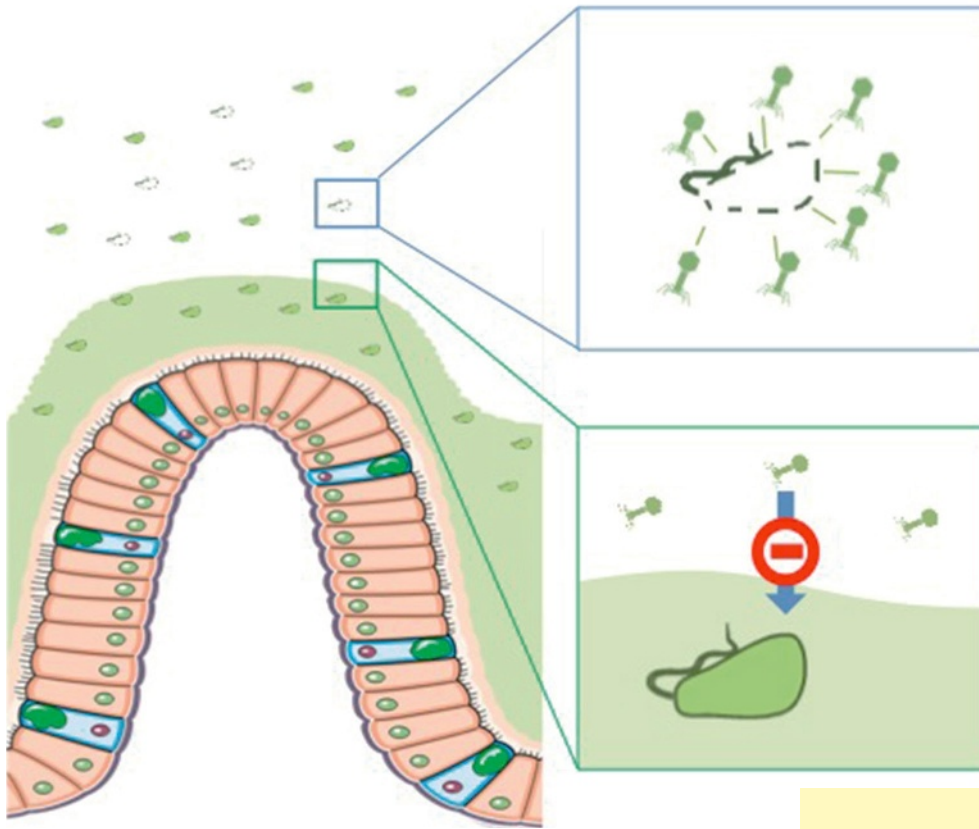
D'abord, dans un modèle murin, grâce à des prélèvements effectués au cours du temps, nous avons mis en évidence que les bactéries n'étaient pas au contact des bactériophages présents dans l'intestin : les échantillons ne contenaient que des bactéries sensibles aux bactériophages (dans le cas contraire, 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 qui 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.



Dans la couche de mucus qui tapisse la paroi intestinale, les bactéries restent à l'abri des bactériophages du lumen. Si l'une d'elles s'aventure dans cette zone, elle sera la proie du virus, de la même façon qu'un lièvre sortant de son terrier est vulnérable aux attaques d'un prédateur comme l'aigle.

mécanisme de défense, demeurant sensibles à ceux-ci. Lorsque la production de mucus entraîne certaines bactéries vers la lumière intestinale, elles deviennent alors accessibles aux bactériophages qui les utilisent pour se multiplier et maintenir leur abondance.

On retrouve le modèle «source-puits» des aigles et des lièvres (voir la figure ci-contre) ! Ainsi, la biogéographie intestinale contribue à

la coexistence entre bactéries et bactériophages et explique pourquoi les dynamiques des populations dans cet environnement sont différentes de celles observées au laboratoire.

Alors qu'*in vitro* une telle coexistence repose essentiellement sur la fluctuation de populations bactériennes sensibles et résistantes aux bactériophages, l'équilibre qui s'établit dans l'intestin se fonde lui sur la biogéographie de cet organe. Ce facteur environnemental n'est certainement pas le seul à intervenir dans ces équilibres. En effet, dans certaines pathologies comme les cancers du côlon mais aussi dans des maladies extra-intestinales comme l'autisme ou la dépression, les équilibres entre bactéries et bactériophages sont modifiés. Parfois l'environnement lui-même est perturbé provoquant une modification des interactions entre bactériophages et bactéries. C'est le cas dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin où une couche de mucus altérée pourrait limiter l'effet protecteur qu'elle procure aux bactéries vis-à-vis des bactériophages, accentuant le déséquilibre du microbiote déjà présent.

À ce jour, seules des hypothèses sont émises pour expliquer ces variations. Les recherches en cours dévoileront à coup sûr de nouvelles facettes de ces interactions dynamiques avec à la clé, éventuellement, des approches thérapeutiques originales. Mais elles ne pourront rien pour les lièvres imprudents. ■

RÉUNIS, BACTÉRIES ET BACTÉRIOPHAGES SE LIVRENT À UNE COURSE AUX ARMEMENTS. CE N'EST PAS LE CAS DANS L'INTESTIN!

Les bactériophages étant dépourvus de motilité (ils ne peuvent se déplacer par leurs propres moyens), ils subissent donc une diffusion passive, au gré des mouvements internes à l'intestin. Les bactéries quant à elles sont équipées de structures spécialisées grâce auxquelles elles se meuvent activement y compris au sein du mucus afin, par exemple, d'y trouver des nutriments.

Ainsi, les bactéries nichées dans le mucus seraient physiquement protégées des bactériophages planant dans le lumen. À l'abri, les bactéries ne sont pas sous la pression des bactériophages et ne développent pas de

BIBLIOGRAPHIE

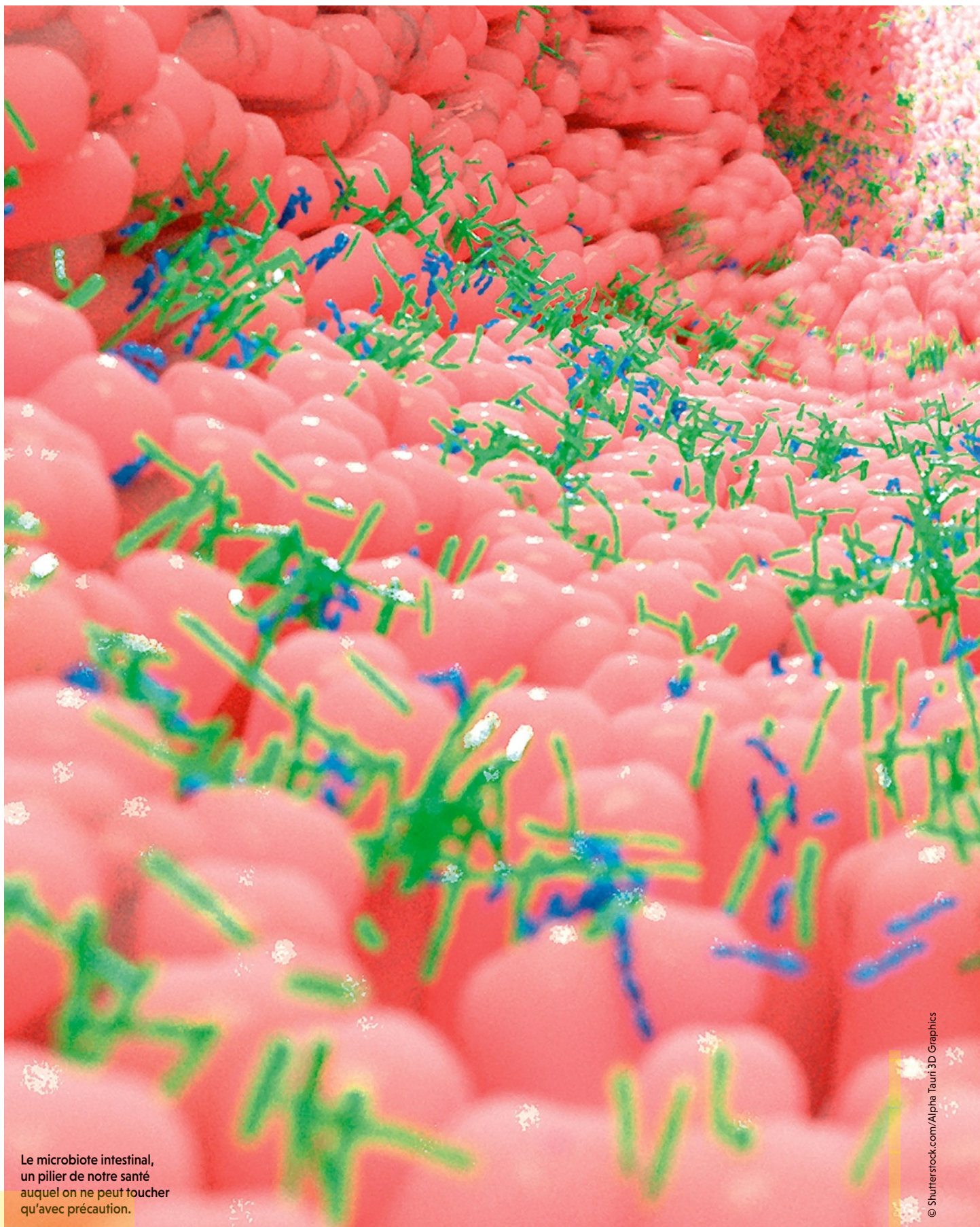
M. LOURENÇO ET AL.,
The spatial heterogeneity
of the gut limits predation
and fosters coexistence of
bacteria and bacteriophages,
Cell Host & Microbe,
vol. 28, pp. 1-12, 2020.





INDISPENSABLES À NOTRE SANTÉ

Lorsqu'on s'intéresse à des souris axéniques, c'est-à-dire dépourvues de microbiote, on découvre l'étendue des effets de cette communauté microbienne sur l'organisme tout entier. Et la liste est longue ! Ainsi, un microbiote dysfonctionnel est associé à des maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité, des maladies cardiovasculaires, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, des allergies, certains cancers, des troubles de l'humeur, l'anxiété, la dépression, l'autisme, les maladies neurodégénératives (Parkinson et Alzheimer)... Pour les traiter, sera-t-il possible d'agir sur le microbiote, notamment intestinal ? Il semble que oui.



Le microbiote intestinal,
un pilier de notre santé
auquel on ne peut toucher
qu'avec précaution.

© Shutterstock.com/Alpha Tauri 3D Graphics

A detailed microscopic image showing a dense population of microorganisms. The background is filled with numerous red, rounded, and somewhat irregular structures, possibly representing bacterial cells or spores. Interspersed among these are many thin, green, rod-like structures, likely bacteria. There are also some blue, more complex structures visible. The overall scene suggests a complex microbial ecosystem.

Soigner par le microbiote : où en est-on ?

Les premières applications de thérapies fondées sur le microbiote apparaissent, mais il reste encore beaucoup à apprendre des liens entre cette flore et la santé. Alors laissons faire chercheurs et médecins !