

> Les études du microbiome brouillent les frontières de ce qui est sélectionnable, car les produits de gènes microbiens interagissent avec ceux des gènes de l'hôte et d'autres microbes. C'est un nouveau champ disciplinaire qui s'ouvre, la génétique des communautés. Notons que l'on trouve des communautés de microbes structurées ailleurs que dans des hôtes vivants.

Là encore, des interactions entre des microbes et biotopes peuvent être l'objet de sélection, et aboutir à la définition d'unités de sélection auxquelles on pense peu. Ainsi, des biologistes pensent

sommes des composants de réseaux d'interactions plus larges. Or en perturbant l'environnement, on bouscule les réseaux auxquels on appartient, on les déstructure et l'on se met éventuellement en danger.

N'est-ce pas ce que montre la pandémie actuelle de Covid-19 ?

Éric Baptiste : Oui. Un « petit virus » chamboule nos vies au quotidien. Mais les microbes sont partout, et ce n'est pas le seul virus que l'on rencontrera. Or notre manière de gérer cette interaction, ici non désirée, peut constituer un mo-

vieillessement : la médecine va évidemment être transformée par l'étude des microbiomes. En écologie, la place des microbiomes dans la compréhension de la dynamique des écosystèmes et de leur stabilité va aller croissant. Leur possible « réparation », par exemple par la bioremédiation, passera aussi par les microbiomes.

Même les juristes vont devoir en tenir compte. En effet, si des microbes rendent certains services écologiques, faut-il leur donner des droits au même titre que des rivières, des forêts, des montagnes, comme on le fait déjà... ? Si oui, lesquels ? Comment protéger ces êtres vivants ? Les philosophes vont également trouver des questions sur lesquelles plancher. Et n'oublions pas les artistes, qui s'emparent également des microbes pour créer des œuvres d'art (*voir le portfolio, page 28*). Donc oui, il y a un avenir à faire confluencer la microbiologie avec les disciplines déjà installées.

Attardons-nous sur la médecine.

Que voyez-vous comme développements possibles ?

Éric Baptiste : On peut imaginer beaucoup d'applications dans le domaine de la médecine personnalisée, mais elles supposent encore des études approfondies. Cependant, on peut concevoir que l'on connaisse des biomarqueurs – des espèces seules ou en interaction, ou bien des gènes, des réseaux de gènes – fortement corrélés avec des états de santé, soit qu'ils y contribuent, soit qu'ils les accompagnent. Dès lors, une médecine personnalisée consisterait à cibler ces biomarqueurs à des fins diagnostiques, par exemple en identifiant des souches bactériennes particulières. D'autres souhaiteraient employer des microbes dans un cadre thérapeutique en cherchant des probiotiques destinés à rétablir un équilibre dans le microbiote intestinal.

Ce sont deux mouvements en apparence antinomiques : mieux connaître les interactions avec nos microbes ou des microbes entre eux, et malgré tout traiter des individus. C'est ce que je vois dans l'avenir, une sorte de paradoxe permis par les microbes : une pensée à la fois plus intégrée et plus personnalisée.

Si des microbes rendent certains services écologiques, faut-il leur donner des droits comme on le fait déjà pour des rivières, des forêts, des montagnes... ?

que des cycles biogéochimiques, comme celui de l'azote, peuvent faire l'objet d'une sélection. Plus encore, selon certains, microbes et microbiomes jouent des rôles fondamentaux pour expliquer la stabilité de la vie sur Terre.

Cette stabilité étant un peu mise à mal en ce moment...

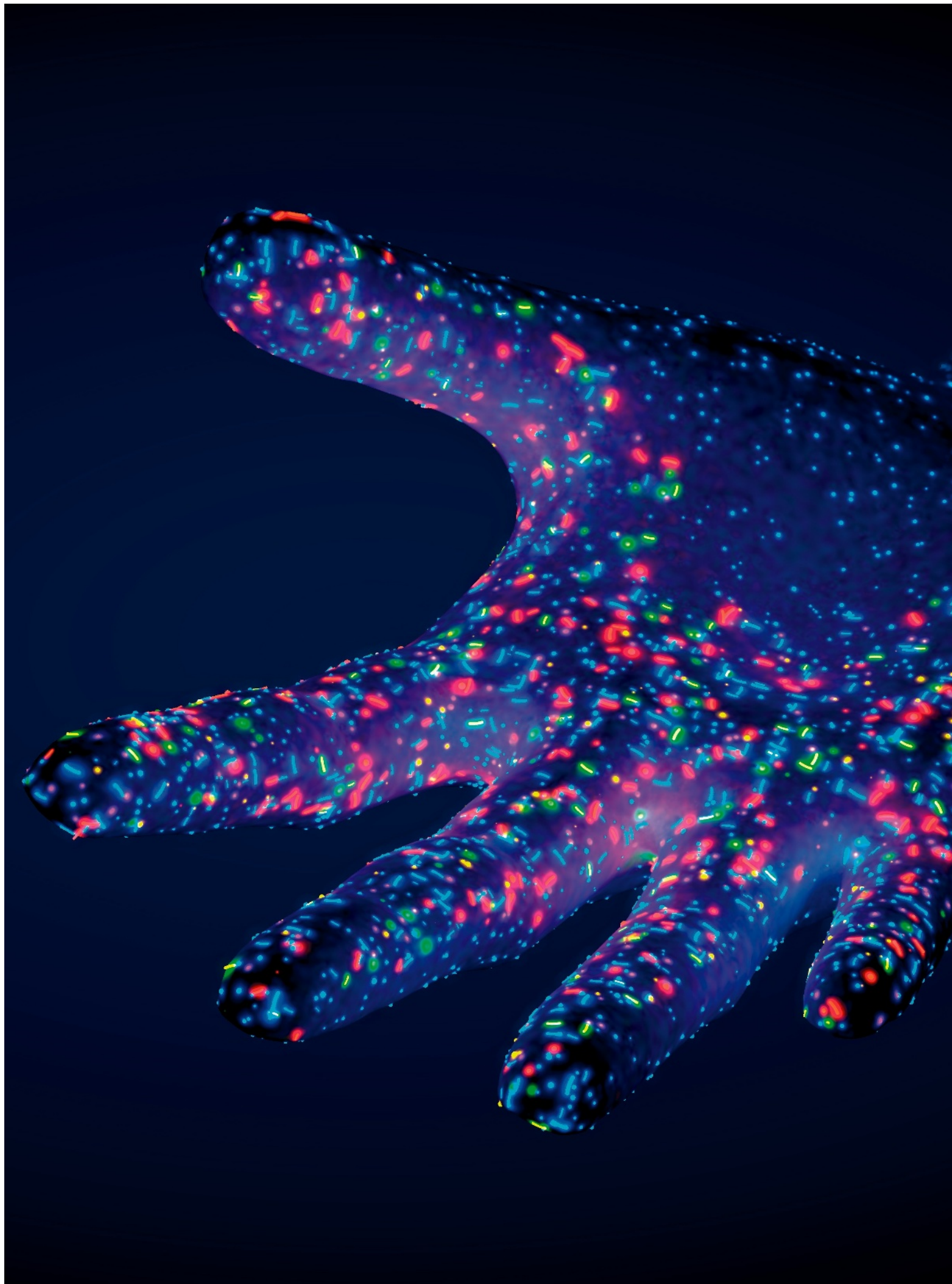
Éric Baptiste : En effet ! Sachant qu'il y a des interactions plus ou moins robustes, parfois résilientes, on peut se demander ce qui nous attend quand des composantes du monde vivant disparaissent. Les écosystèmes vont-ils s'effondrer ? Pour répondre, dans un sens évolutif large, on doit comprendre les conditions de stabilité des écosystèmes, le rôle des microbes et de leurs interactions dans cette stabilité... C'est tout nouveau comme questionnement.

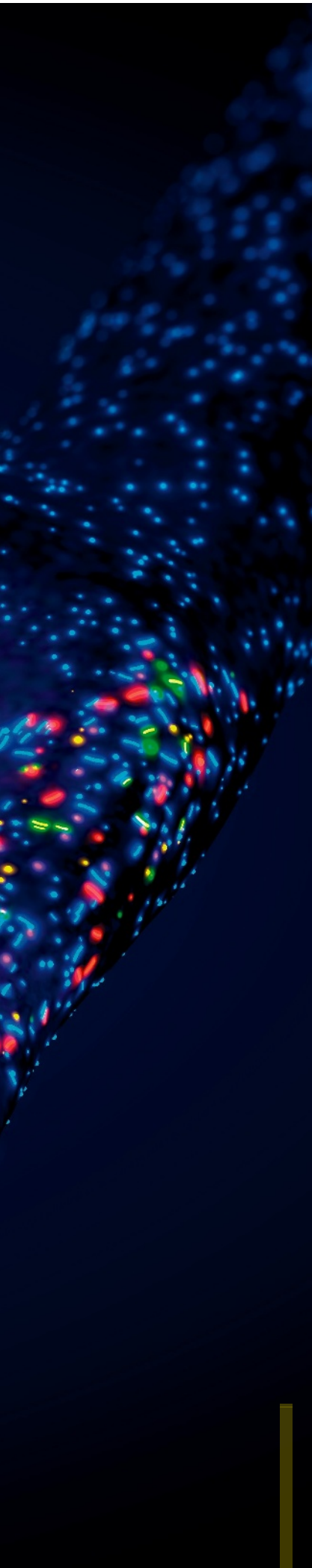
Notre santé, nous l'avons dit, repose en partie sur nos microbes. Mais nous-mêmes, en tant qu'êtres humains,

dèle pour notre façon de gérer les interactions que l'on pourrait cette fois souhaiter avec d'autres microbes. En appliquant les gestes barrières, voire en se confinant, chacun comprend que ces toutes petites choses invisibles sont, en fait, extrêmement importantes et impactantes. On a là une interaction qui oblige à nous positionner, en tant qu'êtres humains, par rapport aux microbes.

Vous parliez de la génétique des communautés comme une nouvelle science. Quels autres exemples peut-on donner ?

Éric Baptiste : Je pense qu'énormément de nouvelles collaborations interdisciplinaires peuvent être construites autour des microbes. On peut aborder la question en cherchant les disciplines où il y a un avant et un après la découverte des microbes. Outre les sciences de l'évolution, concernées au premier chef, nous avons parlé de la santé et du





UN MICROBIOTE, DES MICROBIOTES

Lorsqu'on entend le mot « microbiote », on pense inmanquablement à l'intestin, l'organe qui abrite la plus grande communauté (de l'ordre de 10^{13}) de microorganismes de notre corps. Et l'étendue de son influence (sur le système nerveux, l'immunité, diverses maladies...) ne cesse de surprendre. Mais la célébrité du microbiote intestinal, au demeurant méritée, ne doit pas faire oublier les autres populations microbiennes que notre corps héberge, que ce soit sur la peau, dans la bouche, et même dans les poumons, des organes que l'on a longtemps cru stériles. À chaque fois, l'équilibre entre hôte et microorganismes est le garant du bon fonctionnement de tous nos organes.

L'ESSENTIEL

- Les médecins ont longtemps pensé les effets du microbiote cantonnés à la sphère intestinale.
- Des expériences pionnières en 2006 ont montré que ce n'est pas le cas: les microorganismes de la flore intestinale ont

une influence qui s'étend à tout l'organisme.

- Et des dysfonctionnements de ce microbiote sont impliqués dans de nombreuses maladies, du diabète à la maladie de Parkinson, en passant par la dépression.

LES AUTEURS



HERVÉ BLOTTIÈRE ET JOËL DORÉ sont directeurs de recherche à l'institut Micalis de l'Inra, à Jouy-en-Josas.

L'intestin, un monde de bactéries

Depuis le milieu des années 2000, on découvre que les perturbations des deux kilogrammes de microorganismes de notre flore intestinale sont impliqués dans de nombreuses pathologies. On sait aujourd'hui qu'il faut prendre soin de ce microbiote, notamment par l'alimentation, pour profiter de ses bienfaits.



Les bactéries du genre *Lactobacillus* (ici, une vue d'artiste) sont des acteurs essentiels de la flore intestinale humaine.

E

n 1907, dans *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*, Élie Metchnikoff, l'un des pionniers de l'immunité avec sa découverte des macrophages (qui lui valut le prix Nobel en 1908), vante les mérites des bactéries intestinales produisant de l'acide lactique et leur attribue un effet positif sur l'espérance de vie. D'ailleurs, le biologiste, engagé par Louis Pasteur, consommait chaque jour des yaourts pour profiter de leurs vertus. Plus d'un siècle plus tard, la communauté scientifique mondiale commence à reconnaître l'importance fonctionnelle de la flore intestinale, le «microbiote», et admet que la physiologie de l'homme ne se restreint pas à son seul génome et aux produits de son expression.

L'ANNÉE CHARNIÈRE

C'est en 2006 qu'une série de travaux pionniers sur l'obésité a achevé de nous convaincre qu'un humain doit désormais être considéré comme un holobionte, c'est-à-dire comme une symbiose entre ses cellules et les ➤

Les paysans bulgares, selon Élie Metchnikoff, prix Nobel en 1908 pour ses travaux sur l'immunité, doivent leur longévité à leur consommation régulière de yaourts. C'est l'un des premiers liens établis entre microbiote et santé.



LE MICROBIOTE REPRÉSENTE PLUS DE 25 FOIS LE NOMBRE DE GÈNES CONTENUS DANS LE GÉNOME HUMAIN

> microorganismes, unicellulaires surtout, qui vivent en lui. Initialement, les fonctions reconnues du microbiote ne concernaient que la sphère intestinale et sa contribution aux fermentations des fibres et à la production de certaines vitamines. Fondées sur la culture – principalement en anaérobiose –, les études se restreignaient à considérer seulement quelques dizaines d'espèces faciles à cultiver. Tout a changé avec le développement des techniques de la biologie moléculaire et du séquençage rapide, progrès qui ont révélé la complexité du « microbiote », et son énorme potentiel génétique.

UN CHARME DISCRET, MAIS CERTAIN

Sur ce chemin, les modèles expérimentaux chez l'animal ont joué un grand rôle, tout particulièrement l'utilisation de rongeurs élevés sans germe (axéniques), qui permettent des manipulations de la flore, dont le transfert de microbiotes d'humains sains ou malades. Ils ont démontré le lien fort entre une altération du microbiote (une dysbiose) et de nombreuses pathologies: inflammations de l'intestin, cancer colorectal, maladies du foie, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, allergies, obésité, diabète, maladies cardiovasculaires...

L'analyse de la composition et des fonctions du microbiote dans des cohortes

humaines d'individus sains ou malades par des méthodes de séquençage exhaustives couplées aux approches bio-informatiques a confirmé l'importance de cette symbiose en santé humaine. Quelques ouvrages grand public vantant en particulier le « charme discret » de nos intestins ont permis de faire connaître le grand intérêt du microbiote pour la santé.

En 2010, dans la revue *Nature*, les premiers résultats du projet européen MétaHIT, coordonné par l'Inra, commencent à révéler toute la complexité du microbiote intestinal. Les chercheurs ont séquencé le métagénome (l'ADN de tout l'échantillon) des microbiotes intestinaux de 124 citoyens européens et décrit la formidable diversité de l'écosystème bactérien intestinal. Ainsi, chaque individu héberge plusieurs centaines d'espèces bactériennes différentes. Le microbiome (le génome du microbiote) représente environ 600 000 gènes (à comparer aux 23 000 gènes du génome humain), dont les fonctions sont encore en bonne part à élucider.

Venant de l'environnement stérile qu'est l'utérus pendant la grossesse, le nouveau-né rencontre le monde microbien au moment même de sa naissance. Durant les premières années de vie, sa colonisation par les microorganismes sera influencée par le mode de sa naissance, l'hygiène de son environnement, son alimentation, les prises d'antibiotiques, la date et le moment de son sevrage, ainsi que par son alimentation. Cette colonisation se fait parallèlement au développement et à la maturation de l'immunité du bébé. À l'âge adulte, le microbiote est considéré comme