

dendritiques, qui collectent les débris de microbes partout dans l'organisme et les acheminent vers les cellules produisant les anticorps, et la découverte de cellules « camion-poubelles » – les macrophages –, qui nettoient les tissus des microbes et des cellules mortes à la suite des infections. Chacune de ces découvertes a été récompensée par un prix Nobel, ce qui témoigne de leur importance !

Cependant, un autre champ de recherche révèle à quel point les interactions des mondes animal et microbien ne peuvent se restreindre à une guerre entre attaquants et défenseurs. La biologie animale fournit de nombreux exemples spectaculaires de symbiose entre ces deux mondes. Ainsi, des moules vivent à plusieurs kilomètres de profondeur sur les dorsales océaniques grâce aux bactéries qu'elles hébergent et à leur capacité d'utiliser l'hydrogène comme source d'énergie ; des calmars hawaïens se camouflent grâce à des bactéries lumineuses qui colonisent de petites cryptes sur le ventre de leur hôte ; des vers tuent et consomment la larve d'insecte dans laquelle ils vivent grâce à des bactéries qu'ils relâchent dans leur hôte infortuné.

Les microbes, porteurs de maladies...

Nous-mêmes, nous ne pourrions digérer certains aliments et manquerions de certaines substances vitales sans les 100 000 milliards de bactéries (10^{14}) – nombre dix fois supérieur à celui des cellules de notre propre organisme – qui peuplent notre intestin, et le vagin serait très mal protégé sans l'acidité que lui fournissent ses lactobacilles symbiotiques. Que fait notre système immunitaire ? Comment tolère-t-il un tel zoo ? Risquons-nous de développer à tout moment une multitude d'infections à cause de ces microbes qui seraient prêts à nous envahir ? Cette question nous amènera vers de nouvelles idées sur la manière dont nous appréhendons notre environnement, non dans le conflit, mais dans l'équilibre sans cesse renouvelé.

C'est au début du XX^e siècle que l'idée de microbes porteurs de bienfaits a été avancée. Mais elle n'a eu alors aucun succès, car la communauté scientifique et médicale venait de se convaincre du caractère pathogène des microbes. Dans les années 1870, Louis Pasteur, ainsi que son rival allemand Robert Koch, avaient

L'AUTEUR



Gérard EBERL est immunologiste à l'Institut Pasteur, à Paris, où il dirige l'unité Développement

des tissus lymphoïdes.

BIBLIOGRAPHIE

Y. Belkaid et T. W. Hand, *Role of microbiota in immunity and inflammation*, *Cell*, vol. 157, pp. 121-141, 2014.

G. Eberl, *A new vision of immunity : homeostasis of the superorganism*, *Mucosal Immunol.*, vol. 3, pp. 450-460, 2010.

H. W. Virgin et al., *Redefining chronic viral infection*, *Cell*, vol. 138, pp. 30-50, 2009.

M. McFall-Ngai, *Adaptive immunity : care for the community*, *Nature*, vol. 445, pp. 153, 2007.

P. Matzinger, *Tolerance, danger, and the extended family*, *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 12, pp. 991-1045, 1994.

À ÉCOUTER

Le jeudi 22 janvier 2015, de 14h à 15h, Gérard Eberl reviendra sur le superorganisme symbiotique que nous formons avec notre microbiote dans la partie *Actualités* de l'émission *La marche des sciences*, sur France Culture. www.franceculture.com

confirmé la théorie des germes : ils avaient prouvé que les microbes présents dans notre environnement pouvaient transmettre des maladies. Et si l'on n'en avait pas tiré tout de suite les conséquences pour la médecine, les mesures prises ensuite n'en avaient que mieux ancré l'idée que les microbes sont des germes pathogènes.

À l'époque, une théorie antique perdurait, la théorie des humeurs, selon laquelle la maladie naissait d'un déséquilibre entre différents types de liquides corporels. La médecine ne mesurait donc guère le risque de transmission infectieuse de patient à patient lors d'interventions chirurgicales, même si ce risque avait été mis en évidence quelques années auparavant dans les maternités par l'obstétricien autrichien Ignace Semmelweis, et combattu notamment par le chirurgien britannique Joseph Lister. La découverte des microbes porteurs de maladies motiva Pasteur à préconiser, contre l'avis d'une grande partie du corps médical de l'époque, l'asepsie lors de la chirurgie, et à défendre le principe d'hygiène pour combattre les maladies infectieuses.

La théorie des germes se heurtait aussi à celle de la génération spontanée, stipulant qu'un organisme vivant, tel le microbe, pouvait naître de la matière inanimée. Portée par le médecin Félix-Archimède Pouchet, cette théorie mettait en cause les principes mêmes de l'hygiène. Une lutte scientifique d'une décennie opposa les deux hommes, jusqu'à ce que Pasteur prouve par l'expérience que les microbes sont issus de microbes, et donc que les maladies peuvent être contagieuses. Ces découvertes ont permis les réalisations les plus spectaculaires de la médecine, telles que les vaccins, à partir de germes atténués comme le fit Pasteur pour la rage, et les antibiotiques.

Ainsi s'était fixée dans l'esprit collectif l'idée que les microbes sont des vecteurs de maladies, et que l'hygiène est la clé pour défaire les maladies infectieuses. De fait, rien n'est en ce sens plus efficace que l'hygiène, et la chute de la mortalité due aux maladies infectieuses dans les nations industrialisées du XX^e siècle en est la preuve. En revanche, cette perception du microbe en tant qu'organisme fondamentalement pathogène avait aussi forgé une vision défensive du système immunitaire : un système dédié à la destruction des microbes.

C'est en 1903 qu'un autre pasteurien, Élie Metchnikoff, proposa une nouvelle vision du monde microbien : les microbes seraient aussi vecteurs de bien. Embryologiste engagé par Pasteur en 1888, Metchnikoff était alors connu pour avoir découvert un élément clé de la lutte contre les agents pathogènes, la phagocytose – l'existence de populations de cellules qui engloutissent les agents pathogènes et les détruisent. Cette découverte allait devenir le fondement de l'immunité cellulaire et lui valoir le prix Nobel en 1908.

En 1903, dans un ouvrage intitulé *Études sur la nature humaine : essai philosophique optimiste* où il discutait les causes du vieillissement, Metchnikoff proposa que certains types de bactéries, notamment les bactéries lactiques présentes dans le yaourt, sont capables de prolonger la vie en s'opposant aux bactéries « protéolytiques » présentes dans notre intestin et enclines à la raccourcir.

... et de bénéfices ?

Cette théorie dite probiotique était une intuition, fondée sur la consommation apparemment bienfaisante du kéfir chez les Bulgares. Metchnikoff inspira entre autres Isaac Carasso, dont le fils Daniel fit un stage en bactériologie à l'Institut Pasteur dans les années 1920 et créa la société de yaourts *Danone*.

L'idée que les microbes pouvaient être porteurs de bienfaits était donc lancée. Mais l'impact des microbes probiotiques et des produits lactés qui les portent ne pouvait concurrencer celui des microbes pathogènes. Cela aurait été comme comparer aujourd'hui l'effet d'un yaourt à celui d'un vaccin. Il a fallu attendre la fin du XX^e siècle pour que la science s'intéresse de plus près à la multitude de microbes, notamment de bactéries, qui vivent dans notre intestin, notre bouche, nos poumons, notre peau ou encore le vagin (voir l'encadré pages 30 et 31). Depuis quelques années, de nouveaux outils de séquençage à haut débit permettent de cataloguer et d'étudier la complexité de cette multitude, nommée microbiote (ou flore intestinale, cutanée, etc.), et d'en connaître ses fonctions.

Dans l'intestin, on a longtemps considéré le microbiote comme juste nécessaire à une bonne digestion et, par conséquent, ignoré de notre système immunitaire. On comprend aujourd'hui que la flore

intestinale est impliquée de façon essentielle non seulement dans la digestion, mais aussi dans la production de vitamines (B et K) et de métabolites tels que les acides gras à chaînes courtes, source d'énergie et régulateurs de la réponse immunitaires, ainsi que dans la dégradation de toxines, la protection contre les agents pathogènes et la formation de l'intestin, notamment du système immunitaire intestinal.

L'hôte et son microbiote seraient un superorganisme, formé de plusieurs organismes vivant en symbiose.

Ainsi, le microbiote participe au développement et au maintien de l'équilibre de son hôte – l'homéostasie. On le considère désormais comme partie intégrante de l'hôte, à tel point que l'on propose de le considérer comme un organe doté de fonctions propres et nécessaires à l'hôte. L'hôte et son microbiote seraient un superorganisme, composé de plusieurs organismes complémentaires vivant en symbiose, comme le font l'algue verte et le champignon dans le lichen.

Mais alors, que fait le système immunitaire ? Dans cette vision, il ne peut plus ignorer le microbiote : organe au même titre que les autres organes, le microbiote communique avec eux par l'intermédiaire de ce qu'il produit. Comment le système immunitaire fait-il la différence entre les « bons » microbes, parties de cet organe utiles au superorganisme, et les « mauvais » microbes – les agents pathogènes qui envahissent l'organisme à leur profit ? N'est-il vraiment qu'une arme de défense ?

C'est ce que l'on pensait jusqu'à ce que, à partir des années 1990, le modèle dominant en immunologie depuis les années 1940 – la théorie du soi et du non-soi – rencontre quelques difficultés. Le concept du soi et du non-soi était né d'une idée proposée par le second récipiendaire, avec Metchnikoff, du prix Nobel de 1908, Paul Ehrlich. Ce biologiste allemand avait développé l'idée d'une immunité humorale... concurrente de l'immunité cellulaire défendue par Metchnikoff : dans le sang, des sortes de patrouilles de molécules reconnaîtraient les agents pathogènes et les neutraliseraient. Sa théorie, dite des chaînes latérales, décrivait, d'une façon qui

NOTRE GÉNOME NE FAIT PAS LE POIDS...

... à côté du microbiome, l'ensemble des gènes portés par notre microbiote – les bactéries et autres microbes qui vivent dans l'organisme et sur notre peau. À lui seul, le microbiome intestinal est 150 fois plus important que notre génome. Et rassemblées sur une balance, nos bactéries intestinales pèseraient un kilogramme. Comment l'organisme tolère-t-il une telle masse de microbes ?

