

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.

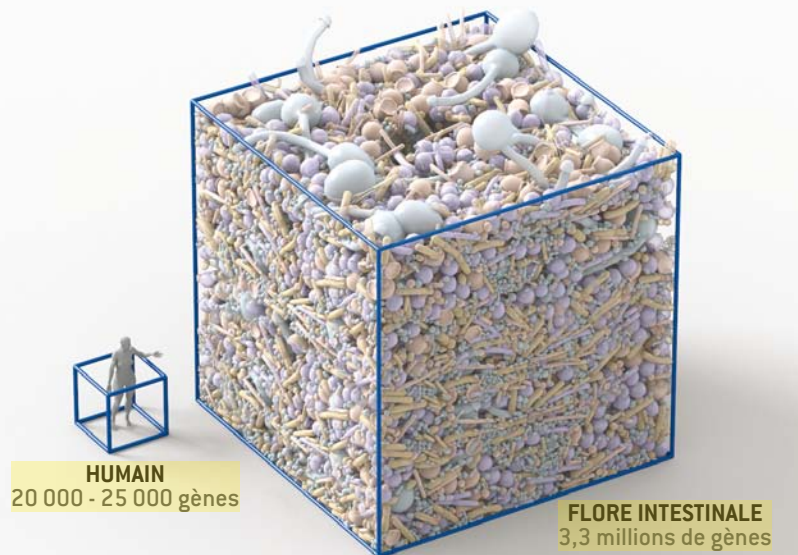
Ainsi, le microbiote participe au développement et au maintien de l'équilibre de son hôte – l'homéostasie. On le considère désormais comme partie intégrante de l'hôte, à tel point que l'on propose de le considérer comme un organe doté de fonctions propres et nécessaires à l'hôte. L'hôte et son microbiote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

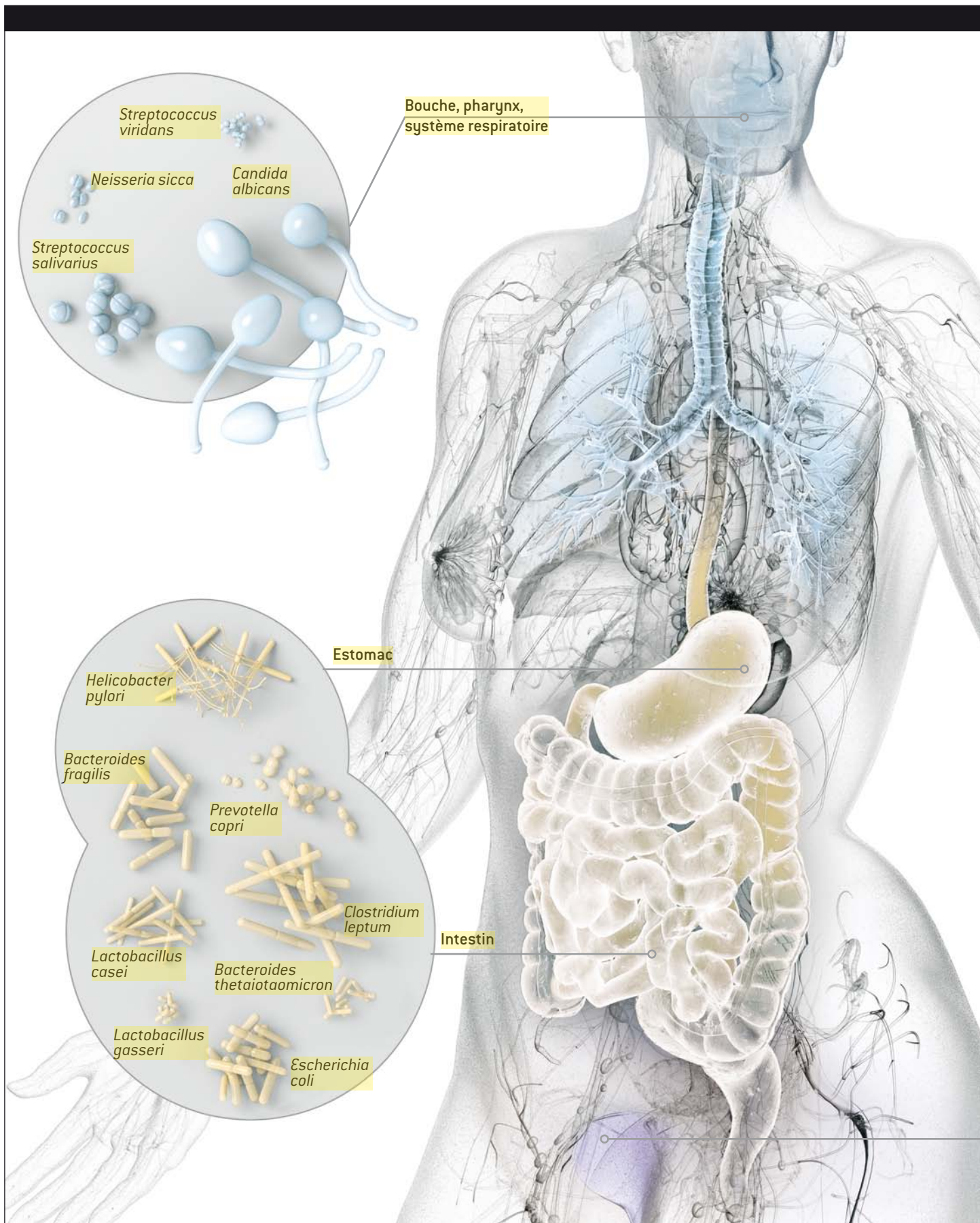
Mais alors, que fait le système immunitaire ? Dans cette vision, il ne peut plus ignorer le microbiote : organe au même titre que les autres organes, le microbiote communique avec eux par l'intermédiaire de ce qu'il produit. Comment le système immunitaire fait-il la différence entre les « bons » microbes, 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

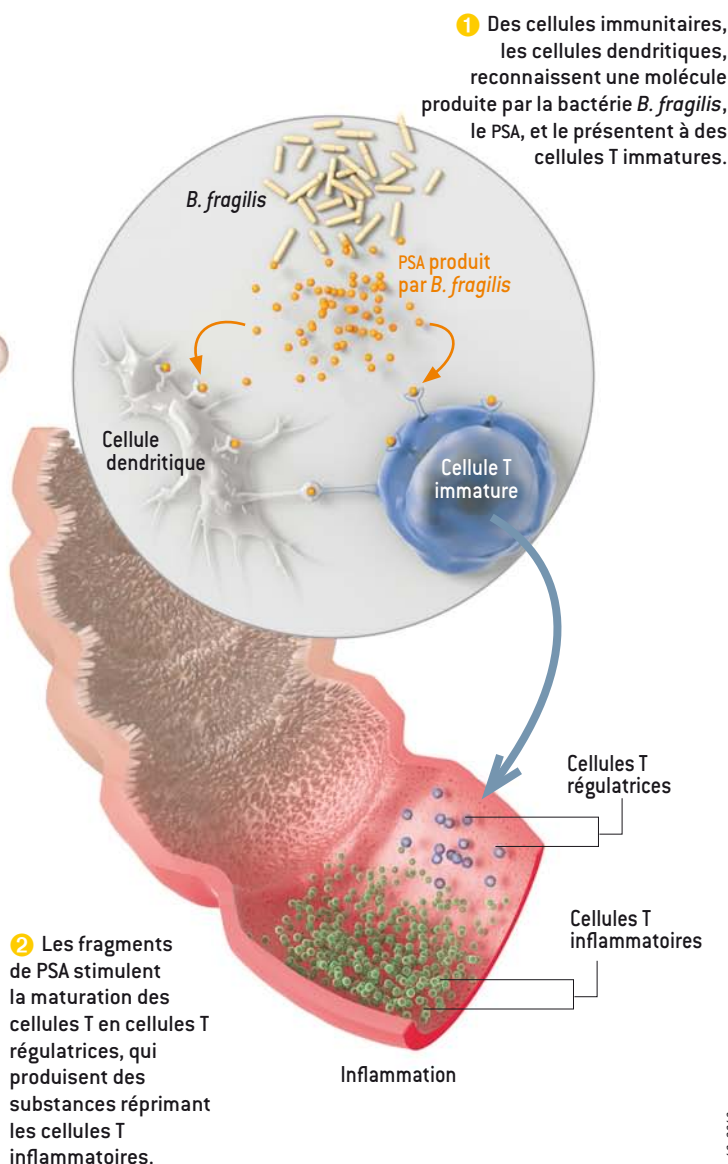
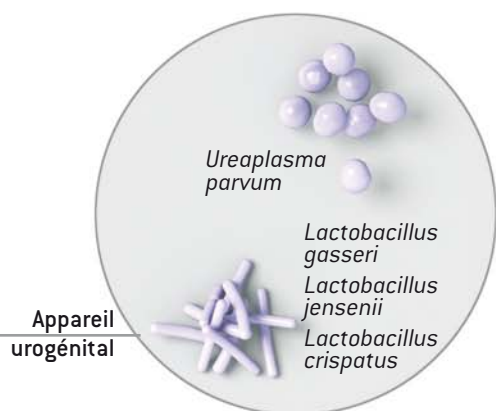
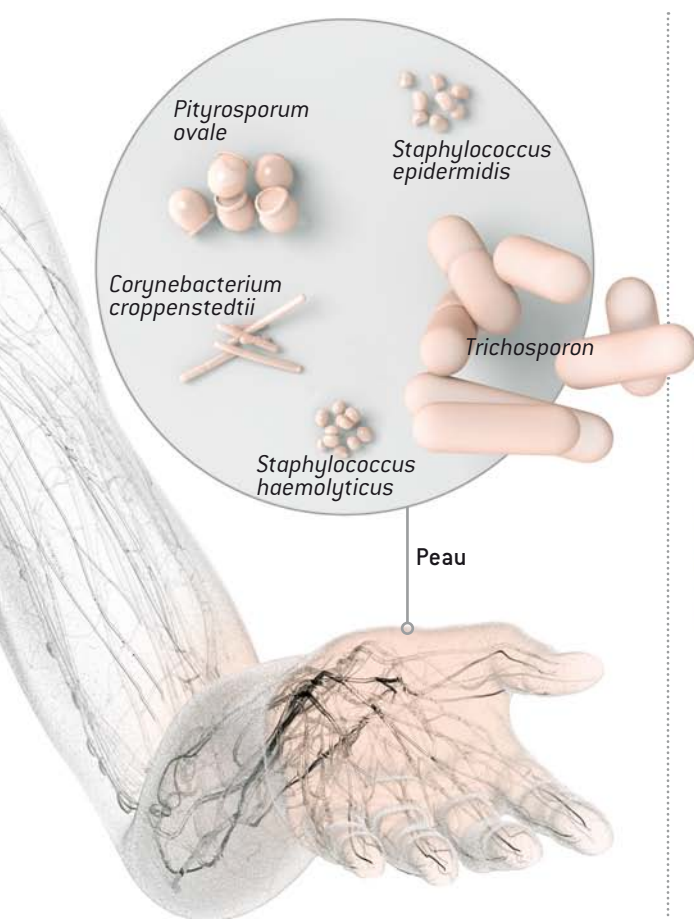
NOTRE GÉNOME NE FAIT PAS LE POIDS...

... 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 ?





Diverses populations de bactéries vivent en symbiose avec les humains. Au fil de l'évolution, elles ont colonisé les surfaces de l'organisme en contact avec l'extérieur: le tube digestif, le système respiratoire, la peau, le vagin... L'ensemble de ces bactéries – le microbiote bactérien – participe au maintien de la santé de l'organisme notamment en constituant une barrière plus difficile à franchir pour les agents pathogènes. Elles joueraient aussi un rôle essentiel dans le développement et la régulation du système immunitaire : en permanence, un équilibre s'établirait entre le système immunitaire et le microbiote, fondé notamment sur la reconnaissance de motifs bactériens. C'est ce qui se produirait, par exemple, avec *Bacteroides fragilis*, une des bactéries de l'intestin (à droite).



DANS L'INTESTIN, LA BACTÉRIE BACTEROIDES FRAGILIS participe au maintien de l'équilibre entre microbiote et système immunitaire. C'est ce qu'a montré l'équipe de Sarkis Mazmanian, à l'Institut de technologie de Californie, en 2011. Les biologistes ont donné à des souris sans germe soit la bactérie, soit la bactérie modifiée pour qu'elle ne produise pas un sucre complexe détecté par le système immunitaire, le polysaccharide A (PSA). Les premières n'ont pas développé d'inflammation de l'intestin pendant la colonisation, contrairement aux secondes. Le PSA stimule le développement de cellules T régulatrices qui restreignent l'inflammation.

A droite, illustration inspirée de W. Strober, Nature Medicine, vol. 16, 2010