

À chacun son microbiote

Depuis quelques années, les biologistes étudient la nature de notre écosystème bactérien, notamment en analysant son génome – le microbiome bactérien. Chaque espèce de bactérie symbiotique (les bactéries tolérées par notre système immunitaire) a une signature : sa version unique d'un gène impliqué dans la production des protéines (le gène de l'ARN ribosomal 16S). En répertoriant les diverses séquences de ce gène dans les microbiomes étudiés, les biologistes dressent un catalogue des espèces constituant le microbiote humain. On s'est ainsi aperçu, notamment, qu'il n'existe pas deux microbiotes identiques.

se révéla correcte, que des cellules du sang peuvent produire des protéines (les « chaînes latérales » ou anticorps) reconnaissant de façon spécifique des molécules produites par des agents pathogènes, les antigènes.

Dans les années 1940, s'inspirant de cette idée d'anticorps spécifiques d'antigènes, le virologue australien Frank Macfarlane Burnet avança la thèse suivante : le système immunitaire apprend à ne pas réagir contre les molécules de l'organisme – le soi – pendant le développement embryonnaire, définissant ainsi son champ d'action contre le non-soi. Burnet reçut le prix Nobel en 1953 pour ses travaux, avec le biologiste britannique Peter Medawar, qui prouva, grâce à un système de greffe, que la distinction du soi et du non-soi est une clé de l'activation du système immunitaire.

Ainsi avaient été posées, pour au moins un demi-siècle, les fondations de l'immunologie. Et nombre de travaux avaient confirmé ces fondations. Notamment, en accord avec le concept du soi et du non-soi, on avait montré que les cellules dites T, qui contrôlent l'activation des cellules produisant les anticorps – les cellules B –, subissent une sélection dans le thymus : les cellules qui y reconnaissent le soi sont éliminées. Ne restent donc que les cellules T qui reconnaissent le non-soi.

Cependant, à partir des années 1980, de nouveaux résultats ont suggéré que la frontière entre le soi et le non-soi n'était pas aussi nette qu'on le pensait. On s'est aperçu que le système immunitaire peut aussi réagir au soi stressé, blessé ou altéré. Par exemple, des cellules dites tueuses naturelles reconnaissent les cellules tumorales, altérées par la transformation, et les détruisent. De même, d'autres cellules du système immunitaire – les cellules dendritiques –, ne sont pas uniquement dirigées contre le non-soi.

Découvertes en 1973 par le Canadien Ralph Steinman, les cellules dendritiques collectent les antigènes et les présentent aux cellules T, puis « décident » de leur activation. Ces cellules ont constitué une énigme pendant une quinzaine d'années, car elles ne portent pas de récepteur aux antigènes, comme les cellules B et T. Comment contrôlent-elles l'activation des cellules T ? La réponse a été proposée par l'Américain Charles Janeway en 1989, et validée chez l'animal dans les années 1990 (par les équipes de Jules Hoffmann et Bruce Beutler, qui ont reçu le prix Nobel en 2011 avec Steinman) : les cellules dendritiques

expriment des récepteurs innés, qui reconnaissent des motifs moléculaires communs à de nombreux microbes.

Jusque-là, rien de contradictoire avec la théorie du soi et du non-soi. Mais on s'est aperçu que les récepteurs innés des cellules dendritiques détectent aussi des motifs du soi produits par les tissus et les cellules lésés...

Ces difficultés ont amené Polly Matzinger, une immunologiste du *National Institute of Health* à Bethesda, aux États-Unis, à proposer une révision de la vue strictement défensive du système immunitaire. Selon elle, le système immunitaire réagirait non seulement au non-soi, mais, de façon plus générale, au danger que représente une cellule ou un tissu lésés par un stress ou un microbe. En conséquence, des microbes pourraient coexister avec leur hôte, ou même dans l'hôte si aucun dommage n'en résulte pour celui-ci. Cette théorie, dite du danger, a profondément changé notre compréhension du rôle du système immunitaire, et ses implications sont encore débattues.

Maintenir l'équilibre

Néanmoins, la théorie du danger implique que le système immunitaire est encore essentiellement un système de défense, et ne réagit qu'aux microbes dangereux pour l'hôte. Pourtant, nous produisons chaque jour des grammes d'anticorps contre la multitude de microbes inoffensifs qui peuplent notre intestin. Pourquoi ? Peut-être ces microbes sont-ils sans danger parce qu'ils sont « surveillés » par cette énorme production d'anticorps ? De même, certains microbes qui nous ont infectés un jour, tels les virus herpès, résident sous forme plus ou moins latente au sein de notre organisme. Sont-ils dangereux ? Le système immunitaire les ignore-t-il ?

Ces constats et ces questions m'ont amené à proposer en 2010 l'explication suivante : le système immunitaire orchestrerait non seulement la défense de l'organisme, mais aussi, et avant tout, son homéostasie. Il nous maintiendrait dans le *status quo*.

Margaret McFall-Ngai, spécialiste de la symbiose bactérienne chez les animaux, discutait en 2007 l'apparition chez les vertébrés du système immunitaire dit adaptatif – responsable de l'immunité humorale décrite par Ehrlich. Fondé sur la synthèse d'une diversité quasi illimitée

d'anticorps par les cellules B, ce système est absent chez les invertébrés. Sommes-nous donc, les vertébrés, mieux armés à nous défendre contre les pathogènes que les invertébrés ? Vivons-nous plus longtemps qu'eux ? Non, certaines palourdes vivent 250 ans... Pour M. McFall-Ngai, cette énorme diversité d'anticorps produite par le système immunitaire adaptatif permet de reconnaître une diversité tout aussi énorme de microbes, non pour les détruire, mais pour vivre avec. Grâce à cette multitude d'anticorps, les vertébrés toléreraient leur microbiote complexe – un luxe que la plupart des invertébrés ne peuvent s'offrir – et en contrôlèrent ses membres. En retour, la diversité microbienne nous enrichit de voies métaboliques que nous ne possédons pas, et nous permet de digérer de nouveaux aliments et de nous protéger contre d'autres microbes plus pathogènes.

Toutefois, lorsqu'un membre de ce microbiote devient plus agressif et tente de pénétrer nos tissus, la réponse immunitaire devient plus forte, puis diminue lorsque la pénétration est contenue, tel un ressort soumis à une force. Similaire à une relation proie-prédateur où la proie ne disparaît jamais totalement (le nombre de prédateurs diminue avec le nombre de proies), un équilibre dynamique s'établit entre microbes et système immunitaire.

Cet équilibre serait le fruit de millions d'années d'évolution. Au fil des générations, des microbes vivant en symbiose avec des organismes auraient été sélectionnés avec eux, de même que le système immunitaire qui contrôlerait leur présence dans l'organisme. Ainsi, dans ce nouveau modèle, le système immunitaire devient un élément fondamental de la construction de cet équilibre. Lorsque le système immunitaire est perturbé ou éliminé, l'équilibre s'altère ou s'effondre, et l'hôte soit devient la proie des microbes, soit développe des réponses immunitaires contre les microbes de l'intestin, entraînant des maladies inflammatoires chroniques telles que la maladie de Crohn.

Comment, alors, le système immunitaire distingue-t-il les « bons » microbes des « mauvais » ? Existerait-il deux types de réponses immunitaires, l'un qui maintiendrait l'homéostasie et l'autre qui défendrait l'organisme ? De fait, les réponses

immunitaires se déclinent en plusieurs types, que l'on classe sommairement en pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Mais ces propriétés tendent à se confondre selon le contexte. Ainsi, une population de cellules immunitaires, les cellules Th17, non seulement produit des inflammations dans l'intestin en réponse à des attaques bactériennes, mais joue aussi un rôle préventif anti-inflammatoire.

Ces cellules interviennent dans l'élimination des bactéries pénétrant l'intestin en recrutant des cellules – des phagocytes – qui engloutissent les intrus et les détruisent. Mais les cellules Th17 sont aussi très présentes dans l'intestin sain, en l'absence de pénétration microbienne détectable et de pathologie inflammatoire. De plus, nous avons montré que leur absence entraîne une pénétration bactérienne et une inflammation pathologique de l'intestin !

Les cellules Th17 préviennent donc la pénétration bactérienne en tout temps,

Le système immunitaire ne distingue pas les bons microbes des mauvais, mais s'active en proportion de leur action.

même lorsque nous sommes en bonne santé, et jouent ainsi un rôle préventif anti-inflammatoire. Lors d'une infection, elles sont sollicitées pour éliminer l'envahisseur ; le recrutement des phagocytes s'emballer alors et se traduit par la pathologie inflammatoire. Ainsi, les réponses immunitaires liées à l'homéostasie et à la défense se confondent. Comme d'ailleurs les concepts d'homéostasie et de défense...

Alors, comment l'organisme distingue-t-il les bons microbes des mauvais ? Là aussi, les notions se confondent. L'ami d'un jour peut devenir l'ennemi d'un autre jour. Les bactéries intestinales symbiotiques peuvent provoquer une péritonite si une blessure leur donne un accès à nos tissus. Les virus herpès que nous portons tous peuvent nous tuer lors d'une transplantation d'organe accompagnée d'un traitement immunosuppresseur visant à éviter le rejet de la greffe. À l'inverse, l'équipe de Herbert Virgin, de l'Université de Washington à Saint Louis, aux États-Unis, a montré en 2007 que ce même virus protège des

souris d'une surinfection par la bactérie *Listeria* grâce à la réponse immunitaire qu'ils induisent.

Ami ou ennemi ? Pour la plupart des microbes, ce statut dépend du contexte. En revanche, les pathogènes puissants sont toujours ennemis : c'est le cas des bactéries responsables de la peste et du choléra, ou du virus Ebola. Alors, comment fait le système immunitaire pour les distinguer ? Je pense qu'il ne les distingue pas. Tel le ressort tendu par la force, le système immunitaire s'active proportionnellement à la charge du microbe, à sa pénétration des tissus, aux dommages qu'il engendre, sans pour autant définir ce qu'est ce microbe. Nous, les hôtes, pouvons nous sentir très bien, bien, plus ou moins bien, ou mal, selon le degré d'engagement du système immunitaire. Parfois, en la présence de pathogènes puissants, la réponse immunitaire est violente et mobilise toute notre énergie, pour notre survie. Mais la plupart du temps, une fraction de cette énergie suffit au système immunitaire pour maintenir l'équilibre de l'hôte avec le monde microbien et assurer son homéostasie.

On voudrait sans doute que le système immunitaire nous garantisse un corps exempt de microbes et à l'abri du risque d'infection. La réalité est tout autre, car nous ne pouvons nous passer de nos microbes symbiotiques, qui nous apportent des compléments et des métabolites essentiels, nous protègent contre les agents pathogènes et participent à notre développement. Le système immunitaire a évolué en conséquence, afin de maintenir un équilibre entre ces microbes et nous, ou devrais-je dire, afin de maintenir notre équilibre, car nous sommes à la fois *Homo sapiens* et microbes...

Le risque fait donc partie de notre organisme, mais le risque le plus grand n'est pas forcément là où on l'attend. Vouloir se défaire de notre microbiote, stériliser à outrance, peut avoir des conséquences imprévues. Pour l'immunologiste Jean-François Bach, la recrudescence des maladies allergiques serait due à la baisse des expositions aux maladies infectieuses – une thèse connue sous le nom de théorie de l'hygiène. Il est assez ironique de constater que le risque infectieux est inversement proportionnel au risque allergique. L'équilibre est la clé, même dans l'hygiène. ■