

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. ■

Certains microbiotes intestinaux favorisent le développement de l'obésité et des pathologies associées, tel le diabète. Modifier leur composition pourrait aider à combattre ces maladies.

OBÉSITÉ

la flore

Philippe Gérard

L'obésité, fléau de notre temps, n'est pas seulement une question de mode de vie et de prédisposition génétique. Un acteur négligé jusque dans les années 1990 pourrait jouer un rôle crucial dans le développement de cette pathologie et de ses complications : le microbiote intestinal, l'ensemble des bactéries qui peuplent notre tube digestif.

Un individu est considéré comme obèse lorsque son indice de masse corporelle (le rapport de la masse et du carré de la taille) dépasse 30 kilogrammes par mètre carré. En 2005, environ 1,6 milliard d'adultes étaient en surpoids (indice supérieur à 25) dans le monde et, parmi eux, au moins 400 millions étaient obèses. En France, l'enquête nationale ObEpi a révélé que 15 % des individus étaient obèses en 2012 (contre seulement 8,5 % en 1997 !), auxquels s'ajoutaient 32,3 % en surpoids sans être obèses. L'obésité s'accompagne d'un risque accru de développer des maladies telles que le diabète, l'athérosclérose, des pathologies hépatiques ou encore certains cancers. Si

la modification du mode de vie au cours des dernières décennies, marquée par une alimentation plus riche et une diminution de l'activité physique, joue assurément un rôle dans le développement de l'obésité, s'il ne fait plus doute que des variants de certains gènes prédisposent à la maladie, il est maintenant admis que d'autres facteurs sont nécessaires pour expliquer l'augmentation constante de sa prévalence au cours des dernières décennies.

Parmi ces facteurs, l'implication du microbiote intestinal est une hypothèse apparue il y a une dizaine d'années. Depuis, de nombreuses études, la plupart fondées sur l'observation et l'utilisation d'animaux dépourvus de microbiote intestinal – des animaux dits axéniques –, ont montré la contribution de ce microbiote dans le développement de l'obésité et de pathologies associées. Plus récemment, des études effectuées chez l'homme ont confirmé que les personnes obèses hébergent un microbiote intestinal déséquilibré, ce qui ouvre la porte à de nouvelles stratégies visant à



intestinale mise en cause

L'ESSENTIEL

- Le microbiote intestinal de chaque individu est unique.
- Néanmoins, entre les personnes obèses et celles sans surpoids, on constate des différences dans sa composition.
- Des études chez la souris suggèrent que certaines bactéries favoriseraient le développement de l'obésité, tandis que d'autres en protégeraient.
- De nouvelles stratégies thérapeutiques sont envisagées, visant à favoriser la croissance de bactéries intestinales bénéfiques à l'aide de prébiotiques.

© Sébastien Kaulitz/Shutterstock.com

moduler ce microbiote afin de prévenir ou traiter l'obésité et les pathologies associées.

Stérile *in utero*, le nouveau-né se retrouve à la naissance en contact avec des bactéries qui, rapidement, colonisent son tube digestif. Lors d'un accouchement par voie naturelle, le microbiote fécal maternel constitue la source principale de bactéries colonisatrices (on observe d'ailleurs des différences de microbiote entre enfants nés par voie basse ou par césarienne, mais aucun lien avec l'obésité n'a été observé à ce jour). Puis d'autres bactéries, provenant de la nourriture, de l'environnement ou du contact avec les parents, entrent en contact avec le nouveau-né et participent à la complexification progressive du microbiote de l'enfant. Ce n'est que vers l'âge de deux ans qu'un microbiote proche de celui de l'adulte est définitivement installé.

Un kilo de bactéries dans l'intestin

Chez l'adulte, la densité bactérienne est maximale dans le côlon distal, avec 10^{11} bactéries par gramme de selles. Au total, plus de 10^{14} bactéries colonisent notre tube digestif, c'est-à-dire dix fois plus que le nombre de cellules eucaryotes constituant le corps humain. Ces bactéries, environ

mille espèces différentes, représentent approximativement un kilogramme de notre masse corporelle. À cela s'ajoute la présence d'eucaryotes unicellulaires (des organismes constitués d'une cellule présentant un noyau) tels que des levures ou des protozoaires dont l'importance, en termes de quantité et de fonction, est encore mal connue.

Jusqu'aux années 1980, la caractérisation du microbiote intestinal était réalisée à l'aide des seules techniques de culture, qui ne prenaient en compte que 30 % environ des micro-organismes présents. Depuis, des outils moléculaires ont été développés et ont permis de montrer que trois grandes familles rassemblent la plus grande part des bactéries dominantes dans l'intestin : *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*.

Au sein de ces familles, la plus grande partie des espèces observées dans le microbiote fécal d'un individu lui sont propres, même si un petit nombre d'espèces (quelques dizaines) pourraient constituer un cœur phylogénétique partagé par la plupart des humains. Enfin, si la composition du microbiote intestinal varie d'un individu à l'autre, le profil des espèces dominantes semble stable pour un individu donné, sur des échelles de temps allant jusqu'à plusieurs années.

Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions physiologiques dont les répercussions pour l'hôte sont, pour la plupart, bénéfiques. Parmi ces grandes fonctions, la fermentation des substrats disponibles dans le côlon, le rôle de barrière à la colonisation par les micro-organismes pathogènes, la synthèse de vitamines, le développement et la maturation du système immunitaire intestinal et les interactions avec les cellules épithéliales participent au maintien de la santé de l'hôte.

L'influence du microbiote intestinal sur la physiologie de l'hôte a en particulier été mise en évidence grâce à l'étude d'animaux dépourvus de microbiote intestinal. Des élevages de tels animaux dans des enceintes stériles existent depuis plus d'un demi-siècle. Les animaux présentent un certain nombre d'anomalies physiologiques qui peuvent être corrigées en quelques semaines par l'inoculation d'un microbiote complexe et, parfois, d'une seule espèce bactérienne. L'observation de ces animaux a ainsi permis d'établir l'importance du microbiote intestinal pour le bon fonctionnement des organismes hôtes. Elle a aussi révélé l'implication de ce microbiote dans un nombre croissant de maladies, dont l'obésité et les pathologies associées.

COMMENT LA FLORE INTESTINALE CONTRÔLERAIT LE

La quantité de graisse stockée dans l'organisme pourrait être liée à la composition du microbiote intestinal. C'est ce que suggère une étude menée en 2004 chez la souris. Colonisées avec le microbiote intestinal d'une souris normale, des souris sans germes, de masse grasse inférieure à la normale, se sont mises à grossir, même avec un apport alimentaire réduit. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ce phénomène.

L'un d'eux est l'augmentation de la quantité de sucres simples absorbés par l'organisme. Certains sucres complexes ingérés ne sont pas digestibles par l'organisme. En revanche, les bactéries intestinales les coupent en sucres simples qui, eux, sont absorbés par les parois intestinales et rejoignent la circulation sanguine. Chez les souris sans germe qui viennent de recevoir un microbiote, l'afflux de sucres simples associé aboutirait à une augmentation de la synthèse des lipides dans le foie. La production de certains lipides – des

triglycérides – dans le foie serait ainsi accrue.

L'utilisation de ces sucres complexes par le microbiote intestinal aboutit aussi à la production d'acides gras à chaînes courtes (butyrate, acétate, propionate) qui constituent une source d'énergie pour notre corps (environ 10 % du total chez les omnivores, et jusqu'à 70 % chez les ruminants). Ces acides gras participent aussi à l'augmentation de la masse grasse des souris de l'expérience. Par ailleurs, l'inoculation du microbiote intestinal inhibe

sélectivement l'expression d'une protéine – Angptl4 (*Angiopoietin-like protein 4*) – dans les cellules qui tapissent l'iléum, la dernière partie de l'intestin grêle. La protéine Angptl4 est un inhibiteur d'une enzyme, la lipoprotéine lipase, nécessaire pour le stockage des graisses dans le tissu adipeux (l'ensemble des cellules grasses de l'organisme). La lipoprotéine lipase libère les acides gras de leurs transporteurs, ce qui leur permet d'atteindre les cellules grasses et d'y être stockés. Angptl4 circule dans le sang et empêche l'enzyme de libérer les acides gras, limitant ainsi leur stockage. En inhibant Angptl4, le microbiote favorise donc une activité plus élevée de la lipoprotéine lipase, et ainsi une augmentation du stockage de lipides dans les cellules grasses.

– P. G.



Sucres complexes ingérés