

# Les microbes à notre

Hélène Gélot et Marine Bollard

**Dans notre inconscient collectif, les virus, bactéries et autres microorganismes ont mauvaise réputation. Pourtant, nous les utilisons de plus en plus. De l'agroalimentaire à la médecine, voici leurs principales applications.**

## ALIMENTS PROBIOTIQUES

Nos intestins nous préoccupent. En témoignent les millions de ventes du livre *Le Charme discret de l'intestin*, paru en 2015. Et pour cause : cet organe abrite quelque 100 000 milliards de bactéries qui accompagnent la digestion, font obstacle aux bactéries pathogènes et stimulent notre système immunitaire. Mais un déséquilibre de ce microbiote intestinal est vite arrivé. Pour préserver ou maintenir cet écosystème, les probiotiques font figure de candidats idéaux. Définis comme des bactéries ou levures bénéfiques pour la santé lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, on les trouve sous forme de médicaments, de compléments alimentaires ou ajoutés à des aliments tels que les yaourts. Actuellement, les probiotiques sont plutôt destinés aux personnes globalement en bonne santé, afin de régler les désagréments qui peuvent accompagner un déséquilibre du microbiote intestinal, tels que la constipation, les maux de ventre et les diarrhées induites par les antibiotiques. Mais les recherches en cours visent à produire des probiotiques pour traiter spécifiquement une maladie. Grâce à l'analyse de l'ADN d'un échantillon de fèces d'un individu, il est possible de déterminer le profil de son microbiote intestinal. Et d'établir une corrélation entre une quantité insuffisante de certaines espèces bactériennes et des pathologies. Des chercheurs ont par exemple mis en évidence une relation proportionnelle entre l'abondance de la bactérie intestinale *Akkermansia muciniphila* et une meilleure réponse à un régime chez des personnes obèses ou atteintes de diabète de type 2. Des tests cliniques sont en cours pour tester les effets de la prise d'*Akkermansia* comme probiotiques chez ces patients.



© Creativ Stall/Shutterstock.com

## PRODUIRE DES MÉDICAMENTS

Du pain, du vin, de la bière... et de la morphine ? Les levures ont plus d'un tour dans leur sac ! En 2015, une équipe menée par Vincent Martin, de l'université Concordia à Montréal, en collaboration avec des chercheurs de l'université de Californie à Berkeley, a réussi à faire produire de la morphine à partir de sucre à des levures génétiquement modifiées. Le principe ? Introduire dans la levure les gènes codant pour les différents intermédiaires dans la voie de production de cette molécule, utilisée dans le traitement de la douleur et habituellement synthétisée à partir du pavot. Des microorganismes génétiquement modifiés sont ainsi utilisés comme des usines à médicaments depuis 1982 avec la mise sur le marché de l'insuline, destinée aux diabétiques. Mais beaucoup de médicaments sont aussi produits par des bactéries sans qu'on ait besoin de manipuler leurs gènes. Les microbes produisent naturellement ces molécules soit pour freiner la croissance d'autres microorganismes et donc accéder à plus de ressources, soit pour envoyer des signaux. Depuis le tout premier antibiotique, la pénicilline, produit en 1940, pas moins de 23 000 composés actifs, dont des hormones, des antitumoraux et des immunosuppresseurs, ont été produits par des microorganismes. Parmi eux, 42 % sont issus de champignons et 32 % de bactéries filamenteuses, les actinomycètes. L'exploration de ce monde microscopique se poursuit dans l'objectif de découvrir de nouvelles molécules thérapeutiques. Et la marge est immense : on estime que les techniques actuelles permettent de cultiver en laboratoire seulement 1 à 15 % des bactéries existantes.

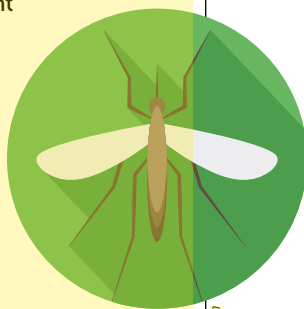


© Tashal/Shutterstock.com

# service

## NEUTRALISER LES MOUSTIQUES

La guerre contre les maladies transmises par les moustiques bat son plein. Et dans cette lutte, les microbes occupent plusieurs rôles. Pour combattre la dengue, des chercheurs australiens misent sur *Wolbachia*, une bactérie naturellement présente dans les cellules de divers insectes. La technique consiste à infecter en laboratoire les moustiques du genre *Aedes*, vecteurs des virus de la dengue, de Zika et du chikungunya, avec une certaine souche de la bactérie qui bloque la réplication de ces virus chez l'insecte. Une femelle porteuse de *Wolbachia* est donc immunisée contre ces maladies et ne peut les transmettre aux humains en les piquant. Elle transmettra en outre la bactérie à sa progéniture. Depuis un an, des moustiques infectés par *Wolbachia* sont relâchés dans des zones très touchées par la dengue, dans l'espoir que la bactérie infecte peu à peu tous les moustiques sauvages. Une équipe américaine se concentre quant à elle sur la manipulation génétique des moustiques, grâce à l'outil CRISPR-Cas, une méthode d'édition du génome dérivée d'un mécanisme de défense des bactéries face aux virus. Les chercheurs sont ainsi parvenus à insérer chez le moustique anophèle, vecteur du parasite responsable du paludisme, un gène codant pour un anticorps antiparasitaire qui le protège du parasite. De plus, ce gène peut être transmis à la quasi-totalité de la descendance grâce au « forçage génétique », une amélioration de la technique CRISPR-Cas. Si ces moustiques génétiquement modifiés ne sont pas encore prêts à quitter l'enceinte des laboratoires, la méthode CRISPR-Cas est déjà utilisée en routine par les chercheurs pour affiner les connaissances sur les moustiques vecteurs. « On recherche par exemple quels sont les gènes impliqués dans la détection des odeurs chez ces insectes », explique Frédéric Simard, biologiste à l'Institut de recherche pour le développement à Montpellier. « Dans la lutte contre les moustiques vecteurs et les maladies qu'ils transmettent, aucune piste ne doit être négligée, poursuit-il. Il faut se créer une boîte à outils et combiner les méthodes en fonction du contexte. »



© Paradesign/Shutterstock.com

## DES VIRUS POUR SOIGNER

Fièvre jaune, rougeole, varicelle, hépatite B... On peut se faire vacciner contre 21 maladies en France. Parmi ces vaccins, neuf nous protègent d'infections virales. Ils sont produits à partir de formes atténuées des virus concernés, puis injectés à un individu afin que son système immunitaire apprenne à

reconnaître le germe et puisse s'en défendre. Mais on utilise aussi les

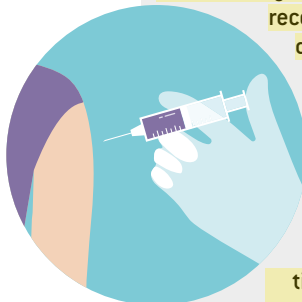
virus comme armes thérapeutiques.

Ainsi, depuis un siècle, on recourt à certains d'entre eux, les phages, pour s'attaquer aux bactéries responsables d'une infection (voir l'article de Laurent Debarbieux, page 92). Plus récemment, les chercheurs

tirent parti des propriétés des virus pour vaincre certains cancers. Pour Stacy

Erholtz, cette approche a été un succès. En

juin 2013, cette Américaine atteinte d'un myélome multiple, un cancer du sang la plupart du temps résistant aux traitements, décide de prendre part aux essais cliniques menés par Stephen Russell, de la clinique Mayo aux États-Unis. Plus de 100 milliards de virus atténués de la rougeole utilisés dans le vaccin ROR sont injectés dans son sang. Quelques semaines après, plus aucune tumeur ne subsiste et depuis, la patiente est toujours en rémission. Que s'est-il passé ? Les virus atténués de la rougeole ont la particularité de pénétrer dans les cellules via des portes particulières, les récepteurs CD46. Or ces récepteurs sont très fortement exprimés sur la membrane des cellules cancéreuses, mais pas sur les cellules saines. Les virus pénètrent donc uniquement dans les cellules tumorales et se répliquent à l'intérieur, ce qui tue ces dernières. En mourant sous l'action des virus, les cellules cancéreuses libèrent des signaux qui stimulent le système immunitaire. Celui-ci vient alors s'attaquer aux cellules cancéreuses persistantes. « Grâce aux progrès du génie génétique de ces trente dernières années, on peut maintenant modifier les virus pour qu'ils ciblent les cellules tumorales en épargnant les cellules saines et qu'ils induisent une meilleure réponse antitumorale du système immunitaire », explique Jean-François Fonteneau, chercheur de l'Inserm, à Nantes, spécialisé en virothérapie antitumorale. Ainsi, une vingtaine d'équipes dans le monde concentrent leurs recherches dans ce domaine, sur de nombreux virus différents. Trois laboratoires mènent actuellement des essais cliniques de phase III et le premier virus oncolytique, un virus de l'herpès modifié pour traiter le mélanome métastatique, a été mis sur le marché en 2015. « Dans le futur, estime Jean-François Fonteneau, les virus feront probablement partie de nos armes principales dans l'arsenal anticancer. »



© Pat Poset/Shutterstock.com