



LA RÉVOLUTION MICROBIOTE

Ces bactéries de l'intestin qui améliorent
l'immunité, diminuent le risque cardio-vasculaire,
créent de nouveaux antibiotiques

M 01108 - 532 - F: 6,40 € - RD



Maths

LA NOUVELLE SCIENCE DES DONNÉES

Création de la chaire au Collège de France
avec Stéphane Mallat





L'homme microbien

Son charme se fait de moins en moins discret et jamais l'« *organe mal aimé* » qu'est notre intestin (1) n'a été regardé avec autant d'empathie et ausculté avec une telle vigueur. De ce qui s'y déploie, en effet, dépend peu ou prou notre santé. C'est ce qu'affirment désormais nombre de scientifiques, dont Philippe Langella (Inra) pour qui, sur ce plan, « *les enjeux sont immenses* » (p. 52). Jadis, les spécialistes parlaient de flore intestinale, dénomination quasi printanière pour cet acteur singulier, caché dans les replis du duodénum, du côlon ou de l'iléon proximal (voir l'illustration très détaillée p. 48). Ces dernières années, après les premières investigations, il a été scientifiquement rebaptisé « microbiote ». En d'autres termes, une myriade de micro-organismes.

QUI DIT MYRIADE dit, ici, 100 000 milliards de bactéries différentes. Un véritable monde niché en notre for intérieur. C'est d'ailleurs bien d'un forum qu'il s'agit, tant ces quelques kilos de microbes entretiennent un dialogue effréné et permanent avec nos propres cellules et organes, qui peut remonter jusqu'au cerveau ! Là où n'ont été répertoriés que 23 000 gènes (notre moi humain), le microbiote en affiche déjà 10 millions, rappellent

Joël Doré (Inra) et Karine Clément (Inserm-Sorbonne Université) parmi les meilleurs connaisseurs du domaine. En deux mots comme en cent – qui surgissent de l'interview approfondie que le journaliste de *La Recherche* Mathias Germain a menée pour ce dossier « Révolution microbiote » –, voici venue l'ère de... « *l'homme microbien* ». Et, avec lui, un univers immense à explorer.

PLUS QU'AU NOMBRE renversant des microbes, c'est à la qualité de la « *symbiose* » établie entre eux et l'organisme porteur qu'il faut faire porter toute l'attention, insistent les spécialistes. C'est de cette interaction intime que « *dépend l'état de santé* ». Au premier chef, on songe à celui des 200 000 personnes, en France, atteintes de pathologies inflammatoires chroniques de l'intestin, aujourd'hui sans traitement curatif, pour lesquelles pourraient enfin se dessiner des modalités de soin, via les « *bonnes bactéries* ». Mais il y a bien d'autres pistes à explorer. Quel rôle aurait le microbiote sur les maladies neurodégénératives (Parkinson, notamment) ? Sur les cancers ? Faut-il s'en préoccuper dès le berceau pour améliorer l'immunité de l'individu ? Tout ou presque reste à découvrir.

(1) Cf. le best-seller de Giulia Enders, *Le Charme discret de l'intestin*, Actes Sud, 2015.

SOPHIA PUBLICATIONS: 8, rue d'Aboukir 75002 Paris. Tél.: 01 70 98 19 19 • e-mail: rédaction: courrier@larecherche.fr • Pour joindre directement par téléphone un membre de la rédaction, composez le 01 70 98, suivi des quatre chiffres placés après son nom. Par mail, libellez l'adresse sur le modèle: initiale du prénom suivi du nom@sophiapublications.fr (sans accents).

Pour toute question concernant votre abonnement: 0155 56 70 56 • Adresse: La Recherche, 4 rue de Mouchy 60438 Noailles Cedex. Tél.: 0155 56 71 15. • ABONNEMENTS: Tarif France: 1 an 10 nos + 1 n° double 67 euros. 1 an 10 n° + 1 n° double + 4 hors-séries 89 euros. Tarif international: nous contacter. E-mail: abo.recherche@groupe-gli.com • Suisse: Edigroup. Tél.: (0041) 22860 84 01 • Belgique: Edigroup. Tél.: (0032) 70233304 • Achat de revues et d'écrins La Recherche - BP65 - 24, chemin latéral 45390 Puisseux. Tél.: 0238334289

La Recherche est publiée par Sophia Publications • Président-directeur général et directeur de la publication: Claude Perdiel • Directeur général: Philippe Menat • Directeur éditorial: Maurice Szafran • Directeur éditorial adjoint: Guillaume Malaurie • Directeur délégué: Jean-Claude Rossignol • Directrice de la rédaction: Dominique Leglu • Rédacteur en chef: Philippe Pajot • Rédacteur en chef adjoint: Vincent Glavieux • Conception graphique: Dominique Pasquet • Assistante: Gabrielle Monrose (19 06) • Chefs de rubrique: Hervé Cabibbo (19 30), Mathias Germain (19 33) • Rédacteurs: Gautier Cariou (19 31), Sylvain Guilbaud (19 38), Bérénice Robert (19 34) • Directrice artistique: Maryvonne Marconville (19 28) • Service photo: Claire Balladur (19 41) • Première secrétaire de rédaction: Anaëlle Bruyand (19 35) • Ont collaboré à ce numéro: Antoine Cappelle, Elisabeth Castaing, Chantal Ducoux, Fabien Lehalle, William Rowe-Pirra • Fabrication: Christophe Perrusson (19 10), Thibault Quéré (19 21) • Activités numériques: Bertrand Claré (19 08) • Communication: Marianne Boulat (0630373564) • Directeur des ventes et promotion: Valéry-Sébastien Sourieau (19 11) • Vente messageries VIP-diffusion: Frédéric Vinot • Numéro vert 0800 51 49 74 • Responsable gestion abonnements: Isabelle Parez (19 12) • Responsable du marketing direct: Linda Pain (19 14) • Responsable administratif et financier: Nathalie Tréhin (19 16) • Comptabilité: Teddy Merle (19 15) • Diffusion librairies: Pollen DIF'POP. Tél.: 0143620807 Fax: 0172718451 • Régie publicitaire: MediaObs 44, rue Notre-Dame-des-Victoires 75002 Paris. Tél.: 0144889770. Fax: 0144889779 • e-mail: pnom@mediaobs.com • Pour joindre directement une personne, composez le 01 44 88, suivi des quatre chiffres placés après son nom. • Directeur général: Corinne Rougé (93 70) • Directeur commercial: Jean-Benoît Robert (97 78) • Directeur du pôle Sciences: Sylvain Mortreuil (97 75) • Partenariats: Karine Grossman (89 08) • Studio/Maquette/Techniques: Cédric Aubry (89 05) • Imprimerie: G. Canale & C., Via Liguria 24, 10071 Borgaro (TO), Italie. Dépôt légal à parution. Les titres, les intertitres, les textes de présentation et les légendes sont établis par la rédaction du mensuel. La loi du 11 mars 1957 interdit les copies ou reproductions destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite (article L. 122-4 du Code de propriété intellectuelle). Toute copie doit avoir l'accord du Centre français du droit de copie (CFC, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél.: 0144074770. Fax: 0146346719). L'éditeur s'autorise à refuser toute insertion qui semblerait contraire aux intérêts moraux ou matériels de la publication. Commission paritaire: 0919 K 85863. ISSN 0029-5671.

CRÉDIT COUVERTURE: LA RECHERCHE - NASA - PATRICK IMBERT/COLLEGE DE FRANCE



Origine du papier: Italie - Taux de fibres recyclées: 0 % - Écopoliphisation: Ptot = 0,009 kg/tonne de papier. Ce magazine est imprimé chez G. Canale & C. (Italie), certifié PEFC.

1 Entretien avec Joël Doré, biologiste, et Karine Clément, médecin
P. 42

2 Un acteur majeur de la digestion et de l'immunité
P. 48

3 Nos intestins, source d'une nouvelle génération de médicaments?
P. 50

4 Un microbe inattendu qui protège nos artères
P. 55

Ce microbiote qui nous veut DU BIEN

Dès la naissance, notre organisme est colonisé par des milliards de milliards de micro-organismes : bactéries, archées, virus, champignons. Ces différentes espèces s'installent sur la peau, dans la bouche, les intestins, les poumons... Tout au long de notre vie, ces colonies interagissent avec nos cellules. Pour les définir, les biologistes parlent de « microbiote ». Le microbiote intestinal est le plus important d'entre eux. Son exploration offre de nouvelles pistes dans la compréhension de certaines maladies et pour de futurs traitements.

► *Quelque 100 000 milliards de micro-organismes (ici, des archées vues au microscope électronique à balayage) composent notre microbiote intestinal et varient le long de notre tube digestif.*



1 « Notre état de santé dépend d'une symbiose avec notre microbiote »

Entretien avec **Joël Doré**, de l'Inra, et **Karine Clément**, de l'Inserm et Sorbonne Université

On ne compte plus les publications qui démontrent une association entre des maladies et des perturbations du microbiote intestinal, ce réseau complexe de bactéries, d'archées, de virus... qui peuplent nos intestins. Ignoré pendant des décennies, il est désormais devenu un enjeu majeur de la santé. Mais attention à l'emballement, préviennent les spécialistes Karine Clément et Joël Doré.

La Recherche De l'autisme aux cancers, en passant par l'obésité, le microbiote semble impliqué dans de nombreuses maladies. Peut-on clamer, comme dans *Le Malade imaginaire*, que nous sommes tous malades du microbiote ?
Joël Doré Les recherches sur le lien entre microbiote intestinal et maladies sont en effet foisonnantes. Les études qui comparent la composition du microbiote entre des personnes en bonne santé et des malades ont surtout établi des associations entre des compositions déséquilibrées du microbiote et des pathologies où l'immunité est altérée, comme les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies métaboliques, les cancers de l'intestin. Plus récemment, des travaux ont également montré des associations avec des maladies neurologiques, dégénératives et neuropsychiatriques – qui ont aussi une composante immunitaire. Si

l'on en reste là, on a effectivement l'impression que le microbiote est impliqué dans de nombreuses maladies. Mais attention, dans ces études on n'a pas montré de lien de causalité. Donc, il faut être précautionneux. D'autant qu'il ne s'agit pas seulement d'un problème de microbiote : l'organisme du malade aussi est altéré. Cela signifie qu'on a, dans ces contextes-là, quelle que soit la cause initiale, une modification de la symbiose entre le microbiote et le malade.

Karine Clément Les résultats de ces nombreuses recherches, s'ils nous apportent des informations

Contexte

Nos intestins sont habités par des colonies de micro-organismes, qui étaient peu connus il y a quinze ans. Les progrès du séquençage génétique à haut débit ont permis de montrer leur extraordinaire diversité : dans le microbiote intestinal d'une personne, on peut ainsi détecter en moyenne 600 000 gènes différents. Un enjeu passionnant pour la médecine de demain.

intéressantes pour mieux caractériser les malades, ne fournissent pas encore d'outils très pratiques pour soigner. Prenons l'exemple de l'obésité. Les travaux sur le microbiote ont établi une corrélation intéressante : chez l'homme, plus l'obésité est importante, moins le microbiote est diversifié. Cela peut permettre d'identifier les patients qui présentent un important risque de complications. Toutefois, nous ne pouvons pas affirmer qu'une faible diversité est un facteur déclenchant de la maladie ; ce pourrait être une conséquence de l'obésité, qui devient chronique avec le temps. D'autant que cette pathologie, comme le diabète ou les autres maladies métaboliques, ne se résume pas à une seule cause : il ne s'agit pas que de gens qui mangent trop et qui ne dépensent pas assez d'énergie. Elle affecte plusieurs organes : le tissu adipeux, le foie, le pancréas et le cerveau. On parle de maladie des systèmes.



JOËL DORÉ

1999 Première publication sur le séquençage d'un échantillon de microbiote intestinal humain.
2010 Directeur de recherche à l'Institut Micalis (microbiologie de l'alimentation au service de la santé) de l'Inra et AgroParisTech.
2012 Directeur scientifique de MetaGenoPolis, plateforme unique en Europe pour étudier le microbiote intestinal humain (Inra).

KARINE CLÉMENT

2001 Responsable de l'équipe Inserm Avenir, dédiée aux déterminants biologiques des obésités humaines.
2006 Dirige l'unité de nutrimétrie de l'Inserm et de l'université Pierre-et-Marie-Curie.
2011-2016 Directrice de l'Institut cardiométabolisme et nutrition (Ican), à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris.

C'est à la fois une altération des organes et du dialogue entre ces organes. Cette complexité fait que chaque obésité est singulière.

Dans le microbiote des patients atteints d'obésité, n'a-t-on pas identifié une ou des bactéries clés qui joueraient un rôle protecteur ?

K.C. On peut citer *Akkermansia muciniphila*, qui a été identifiée il y a quelques années. Patrice Cani, de l'université catholique de Louvain, en Belgique, a constaté des effets intéressants de cette bactérie chez des souris développant une obésité

sous régime gras. Il a démontré que, lorsqu'on la donne vivante à ces animaux, leur situation métabolique s'améliore : leur glycémie et leur masse grasse diminuent, et elles bénéficient d'un renforcement de leur barrière intestinale, car cette bactérie est aussi impliquée dans le renouvellement du mucus intestinal, produit par l'épithélium intestinal (voir p. 48). Par ailleurs, nous avons observé, avec Patrice Cani, que les personnes obèses qui ont de forts taux de ces bactéries dans leur microbiote ont un meilleur profil métabolique

et répondent plutôt mieux à une intervention diététique que des personnes obèses avec de faibles taux d'*Akkermansia*. Mais il y a un « mais » : elle n'a cet effet positif que si le malade a un fort taux de cette bactérie combiné à un microbiote assez riche. D'un point de vue clinique, cela donne une information intéressante : cherchons chez nos patients la présence d'*Akkermansia* et mesurons la diversité de leur microbiote afin d'établir une stratégie thérapeutique.

J.D. Et pour établir cette stratégie, il faut ajouter les informations ●●●

Chronologie d'une découverte (à contre-courant)

La découverte de l'immense diversité du microbiote et de son intérêt pour la santé (en vert), a pris du temps. Il a fallu percevoir les bactéries autrement que comme des pathogènes (en rouge) et profiter de progrès technologiques (en violet) en génétique.

Marcus Plenciz
"Chaque maladie a son micro-organisme"

Antoine van Leeuwenhoek
observe, grâce à son microscope, des micro-organismes présents dans la bouche humaine.



Theodor Escherich
découvre une bactérie très présente dans les intestins des mammifères : *Escherichia coli*.



Martinus Beijerinck
découvre le rôle bénéfique de certaines bactéries chez les plantes. Elles leur permettent d'utiliser l'azote pour leur métabolisme.

Technique de culture des bactéries : la boîte de Petri

Filippo Pacini découvre la bactérie du choléra
Gerhard Hansen découvre la bactérie de la lèpre
Robert Koch découvre la bactérie de la tuberculose
Alexandre Yersin découvre la bactérie de la peste

... sur les paramètres physiologiques du malade. Parce que c'est probablement la combinaison entre ces informations et celles que l'on est capable d'obtenir sur le microbiote qui va permettre de mieux comprendre l'état du malade.

A-t-on décrit les mécanismes d'action de la bactérie

Akkermansia muciniphila?

K. C. Cette bactérie semble avoir un rôle sur les adipocytes, les cellules réservoirs de la matière grasse. Ainsi, les personnes qui ont un plus fort taux d'*Akkermansia* ont des adipocytes plus petits dans le tissu adipeux. Cela a un effet bénéfique : ils sont moins pro-inflammatoires, leur métabolisme est plus actif – ce qui leur permet de recycler plus efficacement la matière grasse – et ils sont plus sensibles à l'insuline. Inversement, les gens qui ont un taux plus faible d'*Akkermansia* ont tendance à avoir de plus gros adipocytes. Dans cet état, ces cellules sont plutôt pro-inflammatoires.

Tout cela suggère une interaction entre *Akkermansia* et le tissu adipeux, mais on n'a pas complètement élucidé le mécanisme.

J. D. Patrice Cani et son équipe ont identifié une protéine de la paroi d'*Akkermansia* qui interagit avec des récepteurs des cellules immunitaires au niveau intestinal. Cette activation renforce la barrière épithéliale (1). Une découverte qui a d'ailleurs donné lieu au lancement d'un essai d'administration d'*Akkermansia* lyophilisée chez l'homme.

A-t-on découvert d'autres bactéries spécifiquement associées à des effets bénéfiques?

J. D. Oui. En 2008, en France, les équipes de Philippe Langella, de l'Inra, et de Philippe Seksik, de l'Inserm et de l'AP-HP, ont montré, chez des patients atteints de la maladie de Crohn – maladie inflammatoire chronique du système digestif –, que *Faecalibacterium prausnitzii* est associé à un effet protecteur anti-inflammatoire (lire p. 50).

Plus récemment, Max Nieuwdorp, à l'université d'Amsterdam, a réalisé le transfert de microbiote fécal d'une personne non diabétique vers une dizaine de patients diabétiques. Leur état s'est amélioré pendant cinq à six semaines après la transplantation (2). Les malades ne sont pas guéris, mais leur microbiote contient plus d'espèces bactériennes particulières, comme *Eubacterium hallii*, *Christensenella* et *Subdoligranulum*. Toutefois, là encore, la seule présence de ces bactéries ne suffit pas à expliquer la protection.

K. C. Il ne faut pas oublier que les effets bénéfiques du microbiote dépendent aussi de l'environnement, notamment de notre alimentation. Dans certains cas, des effets délétères du microbiote ont ainsi été mis en évidence. L'équipe de Stanley Hazen, à la Cleveland Clinic, aux États-Unis, a montré qu'une alimentation riche en viande et en fromage entraîne la production d'un composé, la

triméthylamine (TMA), par certaines bactéries du microbiote. Problème : quand ce composé est dégradé par le foie, cela crée de l'oxyde de triméthylamine (TMAO), molécule associée au développement de la plaque athéromateuse dans les artères et de la fibrose rénale (lire p. 56). En clair, les personnes qui ont un fort taux de TMAO dans le sang ont davantage de risques d'avoir des problèmes cardio-vasculaires et rénaux. Or nous connaissons d'autres molécules qui indiquent ce type de risque cardio-vasculaire, comme les peptides natriurétiques tel le BNP (pour *brain natriuretic peptide*). Donc cela complexifie les choses. Quel marqueur utiliser? Peut-on répliquer ces résultats dans des populations avec des cultures alimentaires différentes? **Pour le moment, le microbiote intestinal reste donc encore très complexe...**

J. D. Oui, il nous reste beaucoup de choses à comprendre, même si

nous avons découvert des éléments qui nous éclairent. Les travaux sur le sujet démontrent ainsi que l'homme est microbien, que son état de santé dépend de cette symbiose avec le microbiote intestinal – pour ne parler que de celui-ci. Nous avons notamment établi qu'il existe des interactions locales, voire très locales, entre les bactéries et la

Le microbiote du patient influe sur sa réponse à une chimiothérapie

Karine Clément, chercheuse à l'Inserm

paroi intestinale – la monocouche de cellules qui les sépare du reste du corps –, mais aussi des interactions à distance avec le tissu adipeux, le foie, le cerveau. Le séquençage du microbiote a, lui, permis d'apprécier sa complexité et sa diversité : alors que le génome humain comprend 23 000 gènes, nous avons répertorié plus de 10 millions de

gènes différents en séquençant le microbiote de plusieurs milliers de personnes! Nous avons aussi constaté que, parmi les 100 000 milliards de bactéries différentes recensées, seules quelques dizaines d'espèces sont communes à la population en bonne santé. C'est un challenge, parce qu'on nous demande souvent de définir le microbiote normal. Or on ne sait pas faire ça aujourd'hui. On arrive surtout à décrire des paramètres de différenciation ou des hétérogénéités dans la population. Cela dit, ces informations peuvent déjà servir. **K. C.** On a aussi réalisé des avancées en cancérologie : on a montré que le microbiote du patient influe sur la réponse de celui-ci à une chimiothérapie ou une immunothérapie. Sur le plan clinique, c'est assez fascinant de se dire qu'on pourrait marquer des points en prédisant comment va réagir un patient à une intervention donnée. **J. D.** Et ce n'est pas la surveillance, le monitoring du microbiote, ...

Prix Nobel de médecine pour les découvreurs de la pénicilline (l'ère des antibiotiques)

Mise au point de techniques de culture en anaérobiose (sans oxygène) et d'animaux axéniques (sans microbiote)

Carl Woese (Américain) travaille sur l'ARNr 16S, ce qui permet d'identifier génétiquement des micro-organismes : les archées.

Projet européen de séquençage du microbiote humain, MetaHIT, dirigé par Dusko Ehrlich (Croate) Projet américain de séquençage, Human Microbiome project

1904 1945 1965 1970 1980 1999 2003 2006 2008 2014



Elie Metchnikoff
émet l'hypothèse que les bactéries responsables de la fermentation du lait ont des effets bénéfiques sur la santé.

La notion de probiotique se définit par opposition à antibiotique

Joël Doré
utilise l'ARNr 16s pour séquencer quelques échantillons de microbiote humain : 76 % des séquences répertoriées appartiennent à des organismes inconnus.

Premier séquençage du génome humain

Jeffrey Gordon
constate un lien entre la composition du microbiote et l'obésité.

1^{er} catalogue des gènes du microbiote : 10 millions de gènes répertoriés

... mais probablement le monitoring de la symbiose qui va nous instruire le plus. Ce serait très important de pouvoir identifier les seuils au-delà desquels le patient arrive à un point de non-retour, c'est-à-dire le moment où son état s'aggrave très vite et où il ne répond plus aux médicaments de dernier recours.

Comment parvenir à ce monitoring de la symbiose ?

K. C. Il faut faire le lien entre les données issues du microbiote et celles issues du malade, notamment de son génome – son ADN – et de son transcriptome – l'étude des ARN issus de la transcription de l'ADN. Ce sont des approches dites « omiques », que nous explorons depuis pas mal d'années. Dans le cas de pathologies d'organes, nous avons étudié, comme d'autres équipes, le transcriptome hépatique, le transcriptome du tissu adipeux, le transcriptome du muscle... Ce type d'analyse produit énormément de données, qu'il faut réussir à traiter, à combiner. Pour cela, nous devons mettre au point des algorithmes adaptés. C'est ce que l'on appelle aujourd'hui les enjeux de la médecine de précision ou personnalisée. Mais ce

n'est pas suffisant. Pour réussir, il faut aller plus loin dans la caractérisation clinique des patients, dans la caractérisation de ces pathologies d'organes. Pour le faire bien, il faut souvent un grand nombre de patients. Mon équipe intervient ainsi dans un réseau, baptisé F-Crin Force, dont l'objet est de caractériser avec précision les situations complexes d'obésité. Aux niveaux national, européen, international, il y a beaucoup de discussions à ce sujet et cela progresse.

J. D. Il y a vingt-cinq ans, on faisait des études sur une dizaine d'individus. Aujourd'hui, on fait des études sur plus de 2000 personnes. Ce changement d'échelle est crucial, car les signaux qu'on obtient prennent vraiment du poids. Quant aux technologies et aux standards que l'on élabore, ils permettent de demander au patient de faire des prélèvements chez lui et d'envoyer les échantillons par la poste.

K. C. Sur cet aspect-là, les projets européens ont permis d'harmoniser, et surtout de standardiser, le recueil de prélèvements, les modalités de mesure de compositions corporelles ou de dépenses énergétiques, ou encore le recueil

Un probiotique

est un micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est ingéré en quantité suffisante, exerce des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels.

des données environnementales. C'est ce que nous avons fait dans le cadre du projet européen MetaCardis par exemple.

J. D. Il reste toutefois beaucoup à faire, par exemple pour réutiliser des données antérieures. On a parfois acquis des données pas toujours idéales en termes de standard et il faut voir si les statistiques sont capables de corriger cela. Il faut continuer à construire de l'information pour valider les observations, des signatures, des signaux, pour aller jusqu'au malade. Cette translation est importante, pour le clinicien et pour le malade.

Le microbiote est un élément important pour la stratégie thérapeutique. Mais peut-on agir sur lui, faire changer sa composition ?

K. C. Oui, et ce n'est pas nouveau : ingérer des bactéries qui nous aideraient à être en meilleure santé, c'est ce que le biologiste Élie Metchnikoff a fait il y a plus de cent ans. Aujourd'hui, il y a énormément de marques de probiotiques (*) dans le monde. Mais beaucoup de produits n'ont jamais été testés très sérieusement chez l'humain, ce qui fait que l'on

manque aujourd'hui de preuves scientifiques de leur efficacité. On peut faire des méta-analyses avec ceux qui sont le plus couramment utilisés, seuls ou en combinaisons : certains lactobacilles, certaines bifidobactéries... Pour l'instant, quand on voit des effets, ils sont assez faibles.

J. D. Il existe des catégories différentes : le probiotique aliment, le complément alimentaire et le médicament avec, pour celui-ci, tout un processus de validation et d'autorisation de mise sur le marché. Aujourd'hui, l'Autorité européenne de sécurité des aliments s'occupe de l'aliment et du probiotique dans l'aliment. Il y a dix ans, elle a décidé qu'il fallait tout remettre à plat. Mais, depuis, rien n'a été mis en place pour remplacer ce que faisaient les agences nationales auparavant. Une seule allégation a été validée : le yaourt qui contient deux bactéries, *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii*, aidant à la digestibilité du lactose. On savait cela depuis une éternité ! Cette situation est dramatique. On laisse le consommateur européen se débrouiller et cela n'incite pas à consolider les connaissances par des études chez l'homme.

Mais peut-on imaginer des probiotiques médicaments avec des bactéries identifiées récemment ?

J. D. Oui, c'est en cours de développement. Ces nouvelles générations de probiotiques sont des bactéries normales du microbiote intestinal. Mais les réaliser est très complexe. En effet, des bactéries apparentées, en termes d'évolution, à celles qui ont été identifiées sont parfois pathogènes. Il faut donc être sûr des bactéries que l'on utilise.

K. C. Il faut pouvoir vérifier que les quelques souches dont on dispose correspondent bien.

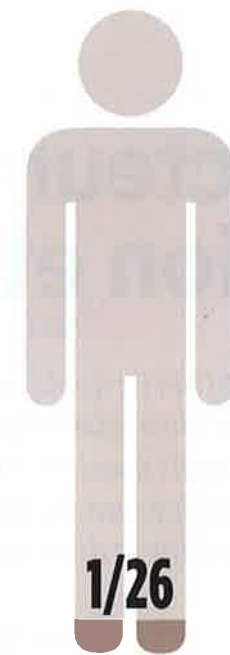
On a des données génomiques, mais on n'a pas toujours isolé en culture le micro-organisme correspondant. En outre, les bactéries peuvent porter des gènes de résistance aux antibiotiques. Ce sont des points de vigilance complètement nouveaux.

J. D. Et puis, ces bactéries sont très sensibles à l'oxygène : il faut des conditions d'anaérobiose stricte pour les produire en masse (lire p. 54). Il semble que des industriels y parviennent ; ces bactéries sont ensuite lyophilisées pour être conservées de façon viable. Cela permet d'envisager de démontrer, ou non, les effets attendus chez le patient.

K. C. Et il ne faut pas oublier que l'efficacité du probiotique dépendra aussi de l'état du microbiote du malade. Si sa composition est très altérée, avec peu de diversité, on voit certaines bactéries aux effets bénéfiques basculer vers une situation pathologique.

Au lieu d'ingérer une ou deux bactéries, peut-on transférer un microbiote sain chez un malade ?

J. D. Tout à fait. Les premières transplantations sont rapportées dans la littérature scientifique dès 1958. Mais c'est en 2012 qu'un essai solide sur le plan scientifique a démontré l'efficacité de la transplantation d'un microbiote sain chez des malades ayant des infections intestinales à *Clostridium difficile*, une bactérie pathogène. À la suite de ces travaux, des agences réglementaires ont établi des recommandations pour s'assurer que l'on n'allait pas transférer une hépatite, une autre maladie virale ou un pathogène. Sur cette base-là, la transplantation de microbiote est reconnue par les autorités sanitaires comme traitement de deuxième ligne (*) contre les infections intestinales à *Clostridium difficile*. Aujourd'hui,



▲ Le nombre de gènes du génome humain (23 000) est 26 fois inférieur au nombre de gènes de notre microbiote intestinal (600 000 en moyenne).

(*) Un traitement de deuxième ligne est le traitement proposé après l'administration d'un premier traitement standard.

(*) Une colite est une inflammation du colon.

c'est pratiqué quotidiennement dans la colite (*) récidivante à *Clostridium difficile*. Cette technique a généré une sorte d'engouement, et donc des essais cliniques pour tester si elle aurait aussi un potentiel thérapeutique dans d'autres contextes.

K. C. Cette technique a notamment été expérimentée chez des diabétiques de type 2. Une amélioration de la sensibilité à l'insuline a été constatée au bout de six semaines. Le problème, c'est le long terme...

J. D. Dans la maladie de Crohn, il n'y a pas de résultats marquants. Mais en traitement de la rectocolite, deux publications montrent qu'elle a des effets – l'une des deux indique que cela dépend du donneur. On est sur un terrain qui est encore un peu empirique, où l'on apprend beaucoup grâce aux essais et aux erreurs.

Est-ce que l'on sait aujourd'hui précisément comment le microbiote se met en place ?

J. D. On n'est pas capable de dire aujourd'hui si le microbiote de l'individu va être déterminé dans les premières minutes, les premiers jours, les premiers mois de la vie. On sait néanmoins que sa diversité augmente jusqu'à l'âge de 3 ans à peu près. L'expression de cette diversité est conditionnée par l'évolution de l'écosystème, par l'alimentation, par le fait de consommer du lait maternel ou du lait maternisé, par le moment auquel on passe à la diversification alimentaire. Potentiellement, ce que l'on acquiert très tôt dans la vie reste une réserve pour construire notre microbiote d'adulte. Mais il reste beaucoup à découvrir. ■ **Propos recueillis par Mathias Germain**

(1) H. Plovier et al., *Nature Medicine*, 23, 107, 2017.

(2) P. F. de Groot et al., *PLoS One*, 12, e0188475, 2017.

L'IMPACT DÉLÉTÈRE DE LA VIE MODERNE

En l'espace de deux ou trois générations, le microbiote a subi l'impact de plusieurs changements majeurs chez les hommes modernes. Premier point, la nutrition : nous sommes passés d'une période où notre alimentation se composait de 60 à 100 grammes de fibres par jour à moins de 20 grammes en moyenne. On peut imaginer que cette évolution drastique, pour les bactéries, a eu un impact fort. Deuxième point, la périnatalité. La césarienne n'engendre pas la même exposition au microbiote maternel qu'un accouchement par voie basse. Or, dans certains endroits, la pratique de la



▲ L'alimentation industrielle nuit au microbiote.

césarienne ne se fait pas pour des causes cliniques, mais pour des raisons d'organisation, de confort. Il y a des zones dans le

monde où le taux de césarienne est de 80 à 90 %. Aux États-Unis, tout nouveau-né reçoit au moins deux antibiotiques en traitement préventif. Dernier point, l'exposition aux produits chimiques, avec un exemple dans l'alimentation. Des études chez la souris ont indiqué que les émulsifiants alimentaires font proliférer des espèces bactériennes qui ont plus de signaux pro-inflammatoires. Et on a démontré que, si l'on transfère ce type de microbiote à des souris sans germes, on leur transmet en même temps un risque accru de développer de l'obésité et de l'inflammation intestinale.

2

Un acteur majeur de la digestion et de l'immunité

Notre tube digestif abrite quelque 100 000 milliards de micro-organismes. Ces colonies très diverses ont établi un réseau d'interactions complexes entre elles, mais aussi avec nos cellules. Les recherches menées sur ce microbiote ont permis de comprendre qu'il joue un rôle indispensable dans la digestion et également dans notre immunité.

Les micro-organismes qui composent notre microbiote diffèrent en fonction des divisions du tube digestif. Le microbiote est plus riche vers la fin de l'intestin grêle et dans le côlon.

Estomac

Lactobacillus, *Candida*,
Streptococcus, *Helicobacter pylori*,
Peptostreptococcus

Côlon

Bacteroides, *Clostridium*,
Bifidobacterium,
Enterobacteriaceae

Duodénum (Intestin grêle)

Streptococcus, *Lactobacillus*

Iléon distal (Intestin grêle)

Clostridium, *Streptococcus*,
Bacteroides, *Actinomyces*,
Corynebacteria

Jéjunum (Intestin grêle)

Streptococcus,
Lactobacillus

Iléon proximal (Intestin grêle)

Streptococcus,
Lactobacillus

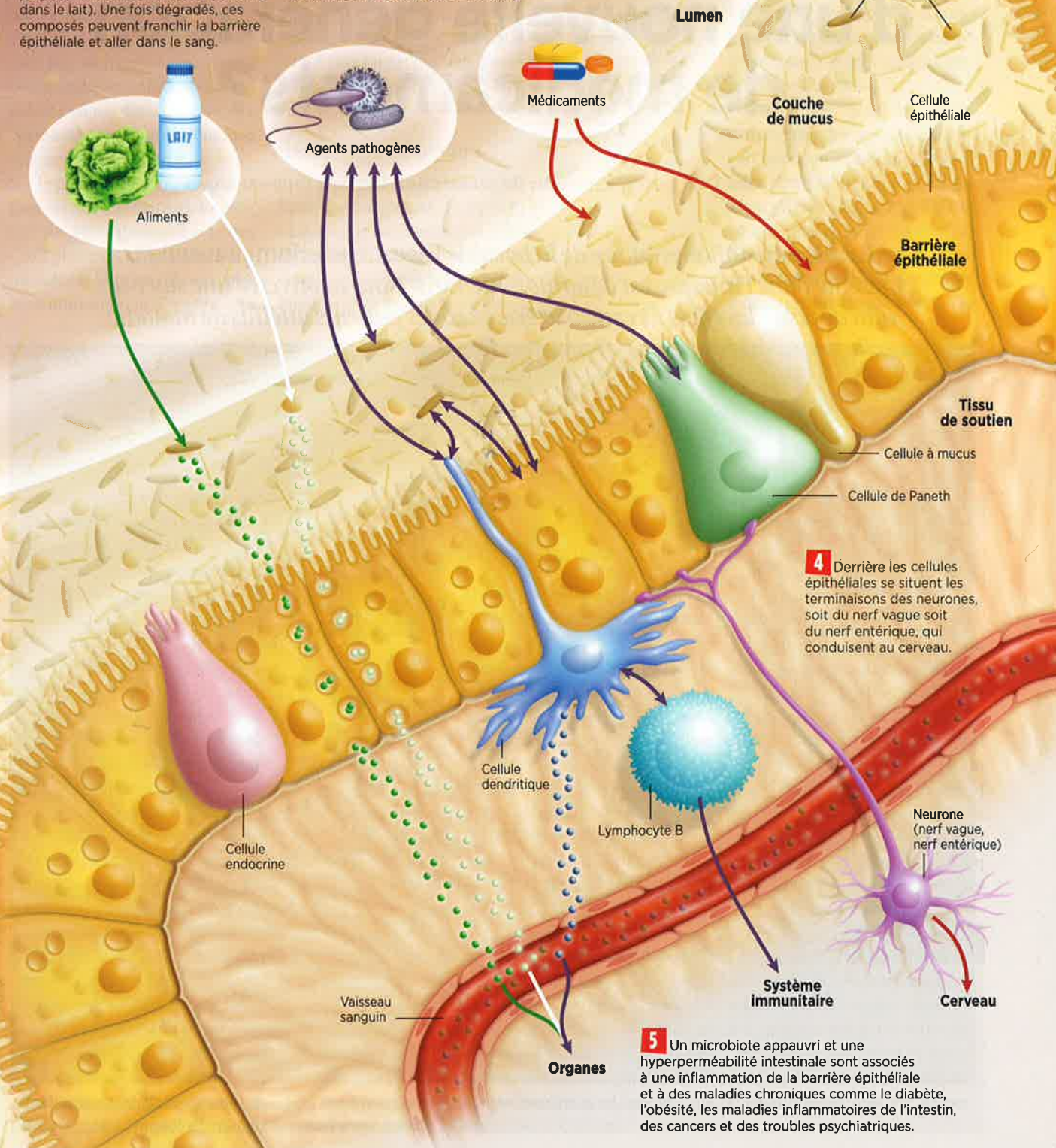
Texte et conception
Mathias Germain
Infographie
Sylvie Dessert

Les micro-organismes du microbiote sont en lien étroit avec la barrière épithéliale (constituée de cellules épithéliales, de cellules à mucus, de cellules de Paneth, de cellules dendritiques, de cellules endocrines...).

1 Ces micro-organismes assurent une fonction digestive: ils dégradent des aliments que nous ne sommes pas capables de digérer, comme la cellulose (un constituant de la salade notamment), l'amidon (présent dans la pomme de terre) ou des polysaccharides, tel le lactose (contenu dans le lait). Une fois dégradés, ces composés peuvent franchir la barrière épithéliale et aller dans le sang.

2 Le microbiote assure également une fonction immunitaire: ces micro-organismes sont en première ligne face aux agents pathogènes. Ils ont des échanges avec les cellules immunitaires présentes dans la barrière épithéliale (les cellules dendritiques, les cellules de Paneth).

3 Les micro-organismes sont aussi en première ligne lorsque l'on ingère des médicaments - notamment si ce sont des antibiotiques, qui éliminent les bactéries et appauvrissent donc le microbiote.



3

Nos intestins, source d'une nouvelle génération de médicaments?

Philippe Langella, directeur de recherche à l'Inra, à Jouy-en-Josas

*Le rôle anti-inflammatoire de la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*, présente dans l'intestin, est désormais identifié. Nous avons créé une start-up afin de tester les effets de cette bactérie chez des patients atteints de maladie inflammatoire intestinale chronique. Ce micro-organisme est en piste pour donner naissance à un nouveau type de probiotique.*

Les vertus sur la santé des compléments alimentaires sous forme de probiotiques sont constamment vantées par l'industrie agroalimentaire. Toutefois, les études sont rares et pas toujours probantes. Mais, parfois, l'analyse de la flore intestinale elle-même apporte de bonnes surprises. C'est ainsi que nous nous sommes aperçus que la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*, la plus abondante du microbiote intestinal – qui constitue entre

3 et 5 % des bactéries – avait des propriétés anti-inflammatoires, identifiées à partir de données cliniques humaines.

En 2008, avec mon collègue gastro-entérologue Harry Sokol, également à l'Inra, professeur des universités-praticien hospitalier à Sorbonne université et à l'Assistance publique - hôpitaux de Paris, nous avons comparé la composition du microbiote issu des personnes souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin, la maladie de Crohn, à celle de sujets sains. Avec cette maladie chronique, l'inflammation de



BIOLOGISTE
Philippe Langella est responsable du laboratoire des interactions des bactéries commensales et probiotiques avec l'hôte, au sein de l'Institut Micalis de l'Inra.

la paroi intestinale provoque des lésions, donnant lieu à des fistules ou des épaissements anormaux de la paroi, ce qui bouche l'intestin et nécessite une opération. Nous avons collecté et analysé des échantillons de microbiote après de telles interventions chirurgicales, puis six mois plus tard. Or, après ce laps de temps, un groupe de patients était en rémission, alors que l'état des autres ne s'améliorait pas. Existait-il une différence de composition de leur microbiote? À notre grande surprise, ceux qui rechutaient avaient des taux de *F. prausnitzii* bien inférieurs à ceux qui étaient en rémission (0,5 % contre 3,5 %). Cette observation nous a fait conclure aux propriétés anti-inflammatoires de cette bactérie chez les humains, ce que nous avons pu vérifier in vitro sur des cultures de cellules épithéliales intestinales, et in vivo chez des souris qui avaient une inflammation du côlon.

Cette étude a marqué les débuts d'une nouvelle stratégie d'identification de bactéries bénéfiques, par le biais de la comparaison de la composition de microbiotes intestinaux (1). Depuis, avec d'autres, nous avons poursuivi nos recherches pour mieux comprendre les mécanismes qui entrent en jeu dans cette subtile symbiose que nous entretenons avec notre microbiote.

Sur le plan de la santé, les enjeux sont en effet immenses. Constitué de 10^{14} micro-organismes – soit plusieurs kilogrammes –, le microbiote joue un rôle essentiel sur l'immunité, la digestion des

aliments et la protection contre les agents pathogènes notamment. Ainsi, on considère que le microbiote intestinal interagit avec la plupart de nos organes et que ces échanges contribuent au maintien à l'équilibre des différentes constantes physiologiques observées chez l'homme sain : l'homéostasie (*).

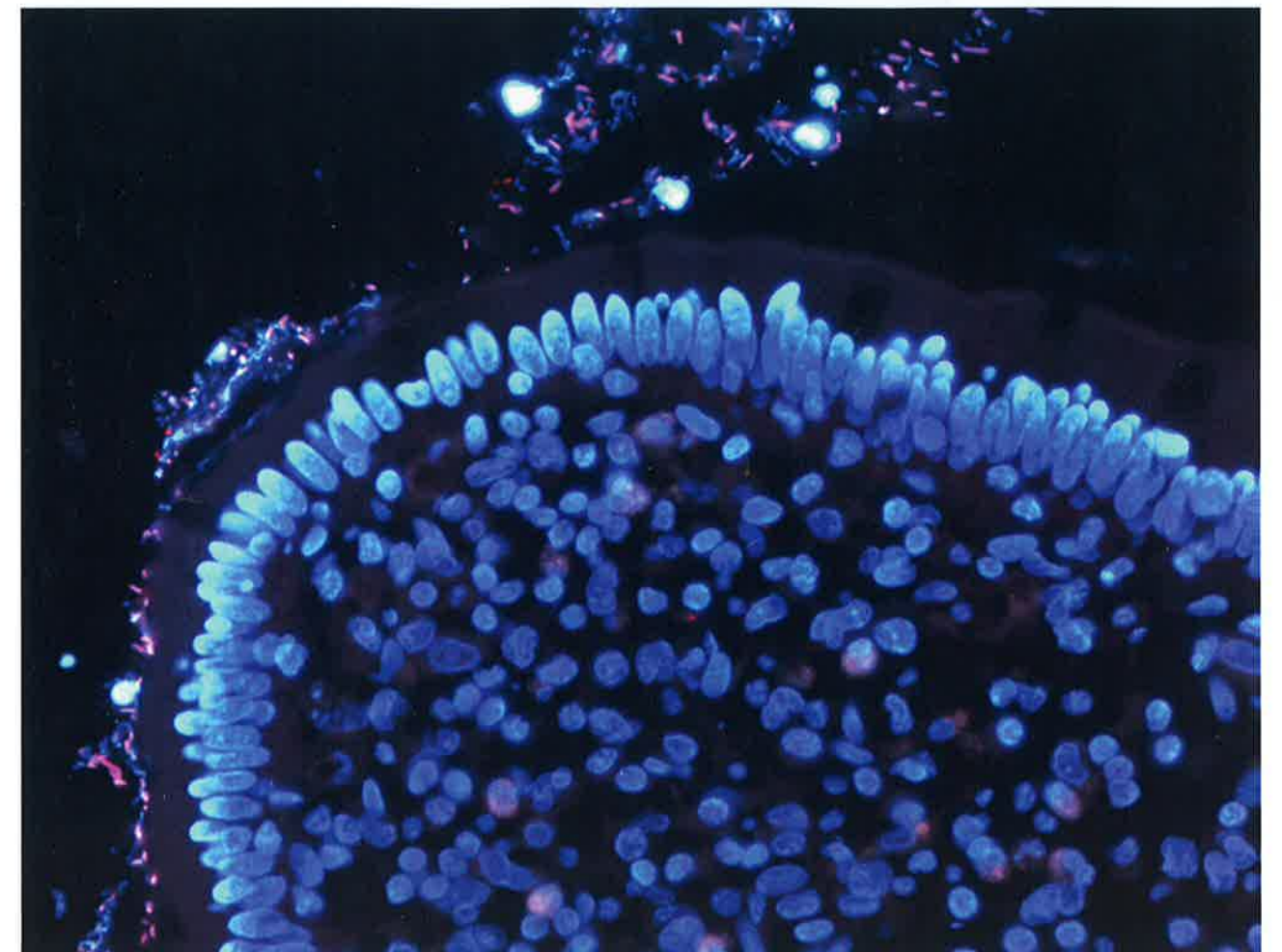
Restaurer un équilibre

Les premières pathologies humaines associées à une rupture de cette homéostasie et à des déséquilibres de la composition du microbiote intestinal – ou dysbioses – sont des diarrhées liées

(*) **L'homéostasie** est la capacité de l'organisme à maintenir ou à ramener les différentes constantes physiologiques (température, débit sanguin, tension artérielle...) à des niveaux qui ne s'écartent pas de la normale.

à la prise d'antibiotiques, mises en évidence en 2004. En 2007, les premières dysbioses ont été détectées chez des patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique. Ces pathologies sont regroupées sous le terme de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Depuis notre travail fondateur, cette approche reposant sur la comparaison entre microbiotes sains et dysbiotiques a été largement utilisée. Elle est aujourd'hui considérée comme applicable à de nombreuses pathologies, dont principalement les maladies inflammatoires chroniques de ...



▲ Les cellules épithéliales (ovales bleues) qui constituent la muqueuse intestinale sont en contact avec des bactéries (amas bleu et rose). Cette muqueuse provient d'un patient souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin.

Contexte

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin touchent plus de 200 000 personnes en France. Elles se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, liée à une hyperactivité du système immunitaire dans cette zone. Il n'existe pas de traitement curatif de ces maladies. Le microbiote intestinal semble jouer un rôle important : l'identification de bactéries clés ouvre la voie à de nouveaux traitements.

Les probiotiques changent de statut

Selon l'Organisation mondiale de la santé, les probiotiques sont des micro-organismes qui, ingérés en quantités adéquates, procurent des effets bénéfiques sur la santé humaine. Une idée ancienne qui a été développée par le Russe Élie Metchnikoff, Prix Nobel de médecine en 1908. Ces levures et bactéries améliorent la digestion du lactose, aident à restaurer l'intégrité de la barrière intestinale et modulent le système immunitaire. Elles peuvent également aider à inhiber l'action de bactéries et de virus pathogènes, ce qui leur confère un rôle important dans la prévention et le traitement des diarrhées associées aux antibiotiques. Sur le marché français, ces probiotiques sont trouvés à 90 % dans des aliments spécifiques (la plupart étant des produits laitiers fermentés) et à 10 % dans des compléments alimentaires. L'Autorité européenne de sécurité des aliments régule l'utilisation des probiotiques en Europe



▲ Élie Metchnikoff (1845-1916) a, le premier, suggéré que des bactéries dans le yaourt étaient bénéfiques pour la santé.

et ses exigences sont très élevées. Elle a rejeté près de 200 demandes d'attribution santé pour des probiotiques. Seuls les effets des bactéries du yaourt sur l'intolérance au lactose l'ont reçue. Mais des probiotiques de nouvelle génération se profilent, grâce aux travaux sur le microbiote. Des bactéries issues de ce dernier pourraient être utilisées pour rétablir l'équilibre intestinal. Ces nouveaux probiotiques ne concerneraient donc pas seulement les personnes en

bonne santé, mais aussi des malades. Outre *F. prausnitzii*, le meilleur exemple d'un tel probiotique est *Akkermansia muciniphila*, bactérie du microbiote humain qui semble jouer un rôle majeur dans les maladies métaboliques, telles que l'obésité et le diabète. Il faut noter ici un changement de paradigme, puisque ces probiotiques de nouvelle génération seraient administrés à des malades sous forme de médicaments et encadrés par la réglementation propre à ces derniers.

●●● l'intestin. Toutefois, d'autres pourraient aussi en bénéficier : le diabète, l'obésité, le cancer colorectal, le syndrome de l'intestin irritable, et jusqu'aux troubles neuropsychiatriques, tel l'autisme. De nouvelles stratégies de prévention et de thérapie sont ainsi apparues dans le domaine de la santé

humaine : cibler le microbiote intestinal et notamment restaurer son équilibre. Pour ramener l'homéostasie, on peut effectuer des transferts de microbiote intestinal – l'approche des greffes fécales, ou bactériothérapie fécale, a débuté dans les années 1990 –, mais aussi administrer des bactéries comme

F. prausnitzii. Ces dernières, prometteuses notamment dans le cas des maladies chroniques de l'intestin, sont considérées comme des probiotiques de nouvelle génération (lire ci-contre). Depuis bientôt dix ans, nous étudions cette bactérie et ses interactions avec l'hôte. Notre objectif ? Pouvoir, dans un futur proche, la tester chez des patients atteints de ces maladies chroniques, afin de corriger les anomalies du dialogue entre microbiote et immunité.

Sensibilité à l'oxygène

Qu'avons-nous appris sur la caractérisation de la physiologie et sur les modes d'action de *F. prausnitzii* ? Elle est d'abord extrêmement sensible à l'oxygène, puisqu'une exposition de quelques minutes à une atmosphère normale lui est fatale. Cela pose des problèmes pour l'isoler (lire p. 54). Pour son métabolisme, cette bactérie est capable de fermenter le fructose, l'amidon, l'inuline et l'acétate en rejetant du CO₂. Elle est l'un des producteurs les plus importants, dans le microbiote intestinal humain, de la molécule de butyrate, l'un des principaux nutriments des cellules de la muqueuse intestinale. Autrement dit, elle favorise la croissance et le renouvellement de la muqueuse intestinale.

Si *F. prausnitzii* est l'une des bactéries les plus abondantes du microbiote, son implantation varie le long du tractus gastro-intestinal. Les plus fortes concentrations se situent au niveau de l'iléon terminal, une partie de l'intestin grêle, ainsi que dans le côlon ascendant et transverse. Sa répartition dépend de plusieurs facteurs environnementaux, comme la concentration en oxygène et en sels biliaires, la population bactérienne, la couche de mucus et le pH.

À quelle période de la vie apparaît-elle ? Cette bactérie est d'abord absente dans les fèces des nouveau-nés. Puis sa présence est détectée chez des bébés âgés de 6 mois et augmente jusqu'à 2 ans. Elle devient dominante chez des enfants de 3 ans. Cette évolution suggère que sa colonisation nécessite l'implantation préalable d'autres souches consommatrices d'oxygène, de manière à engendrer l'atmosphère anaérobie – exempte d'oxygène – qui lui est vitale.

Sa relation avec l'état de santé a été précisée. De nombreuses études cliniques montrent que la quantité de *F. prausnitzii* est réduite dans les fèces et le mucus intestinal de patients atteints de maladies chroniques de l'intestin. Sa présence est aussi diminuée avec le syndrome de l'intestin irritable et la maladie cœliaque, mais aussi lors de désordres métaboliques tels que l'obésité et le diabète (2). Elle est également en plus faible quantité chez les patients atteints d'un cancer colorectal. Ces situations de déséquilibre dans la composition du microbiote s'accompagnent généralement d'une inflammation locale et d'une moindre diversité de gènes du microbiote. À l'inverse, la présence de *F. prausnitzii* dans le microbiote améliore l'état de santé. Tout récemment, une équipe franco-américaine a montré que sa présence abondante favorise la réponse aux traitements d'immunothérapie chez les malades atteints d'un mélanome (3).

Molécules identifiées

Par quels mécanismes moléculaires *F. prausnitzii* agit-elle sur notre système immunitaire et réduit-elle l'inflammation ? Nos premiers travaux ont démontré que la présence de la bactérie

réduisait les molécules produites par des cellules immunitaires, pour attirer en renfort d'autres cellules immunitaires. Nous avons ainsi observé in vitro que *F. prausnitzii* induisait une faible production des molécules pro-inflammatoires par les lymphocytes et les monocytes, ainsi qu'une forte production de molécules anti-inflammatoires. Cet effet est aussi observé sur des cellules épithéliales intestinales. Lorsque celles-ci sont agressées par des molécules pro-inflammatoires, nous constatons que les mettre en contact avec les produits sécrétés par

La bactérie *F. prausnitzii*, détectée dès l'âge de 6 mois, devient dominante chez des enfants de 3 ans

une culture de *F. prausnitzii* réduit l'inflammation de ces cellules. Ces observations in vitro ont été validées par des données in vivo. Sur un modèle animal – des souris chez lesquelles on induit chimiquement une inflammation du côlon –, la sévérité des symptômes est diminuée soit par l'administration de la bactérie

English
version

Cet article,
traduit en anglais,
est à lire sur
researchinfrance.com



▲ La bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*, la plus abondante du microbiote intestinal, a des propriétés anti-inflammatoires.

vivante, soit par la seule administration des produits qu'elle sécrète, c'est-à-dire le surnageant de culture. Par la suite, d'autres travaux ont confirmé ces effets bénéfiques de *F. prausnitzii* et de son surnageant de culture (4). Afin de bien comprendre l'impact protecteur de la bactérie, nous avons cherché à identifier précisément les molécules produites par *F. prausnitzii* qui sont impliquées dans ce phénomène. Nous savions qu'elle génère naturellement du butyrate. Nous avons commencé par tester ses effets sur des souris ayant une inflammation du côlon. Mais le butyrate ne protège que partiellement les souris.

Afin d'identifier d'autres molécules sécrétées par *F. prausnitzii* dans les intestins, nous avons réalisé une autre expérience. Nous avons pris des souris sans microbiote ; un groupe de souris a été colonisé par deux bactéries *F. prausnitzii* et *Escherichia coli*. Un second par *E. coli* seulement. Nous avons provoqué chimiquement une inflammation du côlon sur ces deux groupes. Ensuite, nous avons analysé toutes les molécules présentes dans le sang, l'iléon, le côlon et les fèces des animaux des deux groupes. Nous avons constaté que les souris colonisées par *F. prausnitzii* et *E. coli* avaient beaucoup moins de molécules pro-inflammatoires que celles colonisées par *E. coli* uniquement. Parmi les nombreuses molécules identifiées dans les échantillons du tractus gastro-intestinal et du sang, l'acide shikimique et l'acide salicylique – deux composés chimiques précurseurs de l'aspirine – ont été associés à un effet protecteur de *F. prausnitzii*. In vitro, nous avons établi le lien fonctionnel entre l'acide ●●●

...salicylique et les effets anti-inflammatoires. Cette molécule est donc directement impliquée dans l'action bienfaitrice de *F. prausnitzii* (5).

De plus, nous avons également étudié les molécules que produit *F. prausnitzii* en culture et ainsi identifié une protéine, baptisée MAM pour *microbial anti-inflammatory molecule*. Du fait de sa composition, celle-ci est très hydrophobe, donc difficile à purifier et à produire. Pour vérifier son rôle anti-inflammatoire, il a fallu contourner cet obstacle. Nous avons introduit le gène codant cette protéine directement dans le noyau de cellules épithéliales intestinales. Ces dernières ont été cultivées in vitro, puis stimulées avec un agent inflammatoire. Nous avons alors constaté que la protéine MAM synthétisée par les cellules épithéliales diminue l'activation d'un acteur moléculaire important, la protéine NF- κ B, impliquée dans la production de protéines inflammatoires. Afin de confirmer ce résultat, nous avons testé cette protéine sur des souris ayant une inflammation des intestins. Elles ont ingéré des bactéries *Lactococcus lactis* – contenues dans les produits laitiers – dans

NextBiotix, start-up de biotechnologies, a été créée pour mener des essais cliniques chez l'homme

lesquelles nous avons introduit le gène codant la protéine MAM. Ce traitement a protégé les souris de l'inflammation (6). La protéine MAM produite par *F. prausnitzii* est donc une nouvelle molécule capable d'inhiber la voie NF- κ B in vitro et de prévenir les inflammations intestinales in vivo.

DES MISES EN CULTURE SANS OXYGÈNE



▲ La culture de la bactérie *F. prausnitzii* ne peut se faire qu'en chambre anaérobie, privée d'oxygène.

Au contact de l'oxygène moléculaire (O₂), la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* meurt rapidement. Ce caractère anaérobie strict représente un défi pour sa mise en culture : la bactérie ne peut se cultiver qu'en l'absence d'oxygène, aussi bien lors du prélèvement et de son transport que pendant sa culture et son isolement. Ces contraintes techniques expliquent la faible fréquence d'isolement de *F. prausnitzii* dans les laboratoires. Les biologistes travaillent dans des enceintes spéciales remplies d'un mélange gazeux sans oxygène, comme l'azote (N₂).

Comment tirer parti de ces travaux afin d'apporter de nouvelles solutions préventives et thérapeutiques à des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ? Si l'on part du postulat qu'il faut maintenir un haut niveau de population de *F. prausnitzii* dans le microbiote intestinal, on peut imaginer soit agir directement en administrant la bactérie, soit agir indirectement sur le niveau de population de *F. prausnitzii* avec des probiotiques ou des prébiotiques (lire p. 52). On peut aussi envisager l'utilisation de la protéine MAM sous forme de médicament, puisqu'elle semble capable de prévenir les inflammations intestinales in vivo. Bien que ce tableau clinique

et thérapeutique soit plus qu'encourageant, il reste quelques étapes essentielles – d'ordre juridique, de production industrielle et de preuve de concept – avant que cette bactérie ne soit utilisable comme traitement chez l'homme. Sur le plan juridique, *F. prausnitzii* ne figure sur aucune liste regroupant les bactéries présentant une parfaite innocuité hygiénique avec un passé sanitaire d'utilisation chez l'homme. Son utilisation sous forme de médicament va donc devoir être soumise à un avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Pour que cette dernière se prononce, nous devons fournir les résultats concluants d'essais chez l'homme.

Divers brevets

Or la réalisation de ces essais sur un nombre significatif de malades nécessite des investissements financiers lourds. Cela requiert également de produire de façon industrielle *F. prausnitzii*, qui est extrêmement sensible à l'oxygène. Heureusement, nous disposons d'un savoir-faire, protégé par des brevets. En décembre 2016, j'ai cofondé la start-up de biotechnologies NextBiotix, avec mes collègues Harry Sokol et Patrick Gervais, professeur à AgroSup Dijon et membre de l'unité de procédés alimentaires et microbiologiques à Dijon. Notre premier objectif est la mise en œuvre d'un essai clinique pour tester, d'ici à deux ans, les effets de *F. prausnitzii* chez des patients atteints de maladie inflammatoire intestinale chronique. ■

- (1) H. Sokol et al., *PNAS*, 105, 16731, 2008.
- (2) J.-P. Furet et al., *Diabetes*, 59, 3049, 2010.
- (3) V. Gopalakrishnan et al., *Science*, doi:10.1126/science.aan4236, 2017.
- (4) R. Martin et al., *Inflamm. Bowel Dis.*, 20, 417, 2014.
- (5) S. Miquel et al., *mBio*, 6, e00300-15, 2015.
- (6) E. Quévrain et al., *Gut*, 65, 415, 2016.

4

Un microbe inattendu qui protège nos artères

Jean-François Brugère, université Clermont Auvergne

Notre microbiote intestinal est constitué en moyenne de 2 % d'archées, micro-organismes unicellulaires différents des bactéries. Selon nos travaux, certaines archées méthanogènes, aux propriétés génétiques et métaboliques remarquables, joueraient un rôle protecteur contre les maladies cardio-vasculaires.

Le microbiote intestinal n'a pas fini de nous surprendre. S'il nous aide à digérer et à éduquer notre système immunitaire, il peut aussi avoir des effets indésirables. L'équipe américaine de Stanley Hazen, de la Cleveland Clinic, dans l'Ohio, a mis en évidence un lien inattendu entre alimentation et maladies cardiovasculaires, par l'intermédiaire du microbiote intestinal humain (1). Ces biologistes ont découvert en 2011 un nouveau facteur de risque de l'athérosclérose (2), première cause de mortalité dans le monde. Ce facteur est une molécule retrouvée dans le sang, l'oxyde de triméthylamine

(TMAO), dont le mécanisme d'action à différentes étapes de cette pathologie a été identifié. Depuis ces travaux initiaux, des études, impliquant plus de 15 000 sujets issus de 16 cohortes différentes, ont renforcé le lien entre risque d'athérosclérose et quantité de cette molécule. Travaillant sur le microbiote, nous avons eu l'idée d'orienter le métabolisme du microbiote pour détourner la production de cette substance néfaste pour la santé humaine. Pour évaluer la mise en place de cette « bioremédiation », il est nécessaire de comprendre le circuit de la production de cette substance. Le TMAO est un pur produit de l'union morbide entre notre alimentation et notre microbiote intestinal,



BIOCHIMISTE
Maître de conférences à l'Institut universitaire de technologie de l'université Clermont Auvergne, Jean-François Brugère est actuellement accueilli au sein du laboratoire de Paul W. O'Toole, à l'Alimentary Pharmabiotic Center et à l'University College Cork, en Irlande.

deux éléments hautement variables selon les individus. Les premiers éléments de compréhension de sa production et du lien avec l'athérosclérose sont issus de modèles animaux. Avec ses collègues, Stanley Hazen a d'abord utilisé des souris génétiquement modifiées, rendues susceptibles à l'athérosclérose. En changeant ensuite simplement le régime alimentaire de ces souris, ces biologistes ont à la fois augmenté significativement le taux de TMAO et la taille des lésions aortiques en résultant, ce qui ne s'est pas produit chez des souris dépourvues de microbiote intestinal. Cette modification alimentaire a été réalisée en utilisant, dans ce cas, de la choline, un composé dit « N-méthylé » comprenant trois groupements méthyles (CH₃) greffés à un atome d'azote.

Oxydation par le foie

Ces composés, que l'on trouve dans l'alimentation, sont essentiels à notre santé. Ils sont contenus dans toutes sortes d'aliments – céréales, viande, œufs, ...

Contexte

Des chercheurs américains ont identifié dans le sang une molécule associée à un risque d'accident cardiaque. Cette molécule provient d'une association morbide entre des bactéries de notre microbiote intestinal et l'alimentation. Mais d'autres composants du microbiote laissent espérer des moyens de prévention dans le futur.

(2) L'athérosclérose est une perte d'élasticité des artères due à l'accumulation de corps gras sur les parois artérielles.

... produits marins ou certains légumes – et leur carence peut avoir des répercussions dramatiques. Une fois ingérés, ces aliments sont digérés et libèrent les composés N-méthylés. Certaines bactéries du microbiote intestinal les utilisent pour leur métabolisme et les convertissent alors en triméthylamine, ou TMA (Fig. 1). Cette molécule, très volatile, nous est familière : c'est elle qui donne cette odeur caractéristique et désagréable de poisson pourri. Dans notre intestin, sa présence passe inaperçue, car elle est rapidement absorbée et rejoint le foie. Chez la majorité des personnes, à l'exception de celles qui sont atteintes de triméthylaminurie (lire ci-contre), elle subit alors une oxydation par des enzymes du foie. La triméthylamine se transforme finalement en oxyde de triméthylamine, la fameuse molécule TMAO qui rejoint la circulation sanguine générale. C'est là qu'elle exerce son action délétère, propice à déclencher l'athérosclérose, avant d'être progressivement éliminée par le rein, puis l'urine.

Du côté des végétaliens

De même, un apport nutritionnel de L-carnitine, un composé N-méthylé présent dans la viande, déclenche un pic de concentration de TMAO dans le sang. Un traitement de volontaires à l'aide d'antibiotiques particuliers, permettant de supprimer transitoirement leur microbiote intestinal, prévient, à l'inverse, la formation du TMAO, témoignant du rôle exclusif de certaines bactéries du microbiote intestinal dans l'apparition de cette molécule. Toutefois, cette production varie considérablement selon les individus. Ainsi, les omnivores génèrent cette molécule à partir de L-carnitine contenue en quantité dans les viandes. Mais chez des végétaliens

LE SYNDROME DE L'ODEUR DE POISSON POURRI

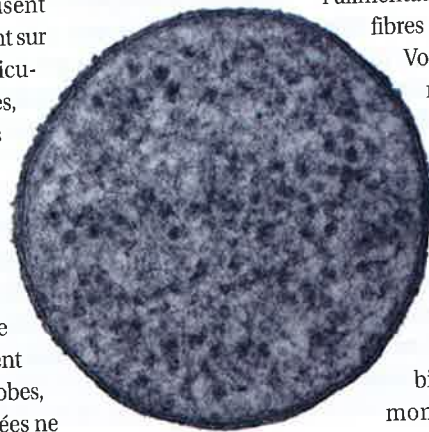
La triméthylaminurie, appelée aussi « syndrome de l'odeur de poisson pourri », est une maladie génétique rare qui présente des conséquences psycho-sociales dramatiques et pour laquelle aucun réel traitement n'est efficace. Chez les personnes touchées, l'enzyme qui oxyde la triméthylamine est déficiente de sorte que la triméthylamine fabriquée par le microbiote intestinal n'est pas dégradée et diffuse de la circulation générale dans tous les fluides biologiques. Identique à la molécule engendrée

par la décomposition microbienne du poisson, la triméthylamine confère alors à la sueur du patient une odeur caractéristique de poisson pourri. L'odeur est très désagréable, même en faible quantité, probablement un vestige de notre évolution nous prémunissant de manger du poisson avarié. La capacité de transformation de la triméthylamine que possède l'archée *Methanomethylophilus alvus* pourrait être exploitée pour diminuer le taux de triméthylamine et donc les symptômes de cette maladie.

ayant accepté de manger de la viande ou d'absorber de la L-carnitine, on a constaté une absence de TMAO issu de cette L-carnitine. Autrement dit, le régime alimentaire habituel de ces végétaliens a fait disparaître au cours du temps, par une sorte de « contre-sélection », les bactéries pouvant convertir la L-carnitine en triméthylamine dans leur intestin, et par suite, la fabrication par le foie de TMAO.

Les microbes digestifs et l'alimentation étant deux composants très variables selon les individus, peut-on imaginer moduler leur interaction de manière à prévenir la formation de cette molécule délétère ? Plusieurs approches théoriques sont concevables, mais la plupart sont irréalistes, voire dangereuses, car elles induisent des carences graves. Travaillant sur des micro-organismes particuliers, les archées méthanogènes, nous avons émis l'idée que ces organismes pourraient aider à réduire la triméthylamine susceptible d'être absorbée au niveau intestinal, et réduiraient donc également la fabrication de TMAO par le foie. Nos travaux ont justement révélé l'existence de tels microbes, dans le microbiote : les archées ne

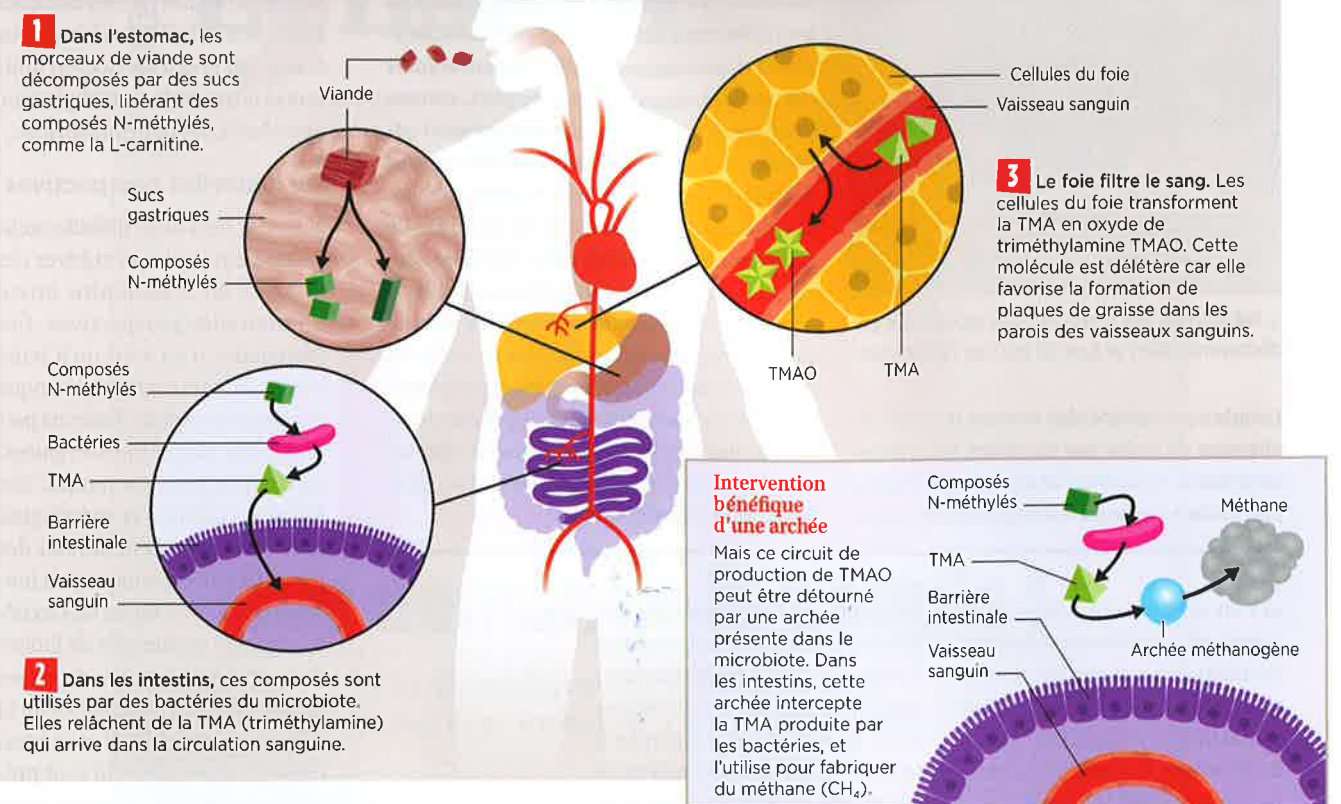
▼ *Methanomethylophilus alvus* est une archée du microbiote humain (ici, vue en microphotographie électronique).



sont pas des bactéries – qui forment environ 98 % des microbes intestinaux – et elles représentent un troisième domaine du vivant. Elles sont présentes naturellement avec de fortes disparités selon les individus, mais avec une moyenne de 2 % du microbiote intestinal (lire p. 58). Depuis les années 1980, seules deux espèces archéennes étaient considérées comme autochtones naturels du microbiote intestinal humain, en particulier *Methanobrevibacter smithii*, qui est présente chez presque tous les individus adultes. Il s'agit d'une archée fabriquant du méthane (CH_4) à partir de dioxyde de carbone (CO_2) et de dihydrogène (H_2). Dans l'intestin, ces deux molécules sont abondantes et proviennent de la fermentation bactérienne des produits de l'alimentation, en particulier des fibres alimentaires.

Voici une dizaine d'années, nos travaux menés dans le laboratoire de Monique Alric, à l'université Clermont Auvergne, ont mis en évidence un nouveau groupe d'archées méthanogènes dans le microbiote. Nous avons ensuite montré, en collaboration

Fig. 1 Le circuit d'une molécule délétère



avec l'Institut Pasteur, que ce groupe était distinct évolutivement de toutes les archées connues jusqu'alors. Ce groupe forme un ordre taxinomique nommé Methanomassiliococcales, dont nous savons maintenant que plusieurs espèces peuvent être rencontrées chez l'homme. De manière non expliquée pour l'instant, ces archées sont plus abondantes chez les personnes âgées occidentales, ainsi que dans le groupe ethnique amazonien des Yanomami, considérés non-influencés par les pratiques occidentales (médication, alimentation, hygiène...). Comment caractériser ces espèces ? La difficulté à les isoler du système gastro-intestinal nous a conduits à des efforts de séquençages d'ADN à la fois de microbiotes fécaux humains et de cultures

microbiennes. Grâce à ces données génomiques, obtenues dans notre laboratoire, avec l'aide de Guillaume Borrel (maintenant à l'Institut Pasteur) et de Paul W. O'Toole (University College Cork, Irlande), nous avons mis en évidence les caractéristiques très originales de ces archées. Quelques-unes de ces archées des microbiotes humains,

Ces archées favorisent les fermentations bactériennes, en particulier des fibres alimentaires

et en particulier *Methanomethylophilus alvus*, qui font partie de ce groupe, sont capables de coder génétiquement et de synthétiser un acide aminé rare, découvert en

2002 : la pyrrolysine. Or celle-ci est fondamentale pour des enzymes dédiées spécifiquement à l'utilisation de la mono-, de la di- ou de la triméthylamine : cet acide aminé est directement impliqué au niveau du site actif de l'enzyme où il assure la spécificité vis-à-vis des méthylamines. Chez *Methanomethylophilus alvus*, ainsi que chez d'autres archées du groupe Methanomassiliococcales, nous suspectons que d'autres protéines contiennent de la pyrrolysine, faisant de ces organismes des êtres vivants ayant potentiellement un code génétique étendu à un acide aminé supplémentaire.

Avec l'aide de Bernard Ollivier, à l'Institut de recherche et développement de Marseille, W. Ben Hania a tout récemment isolé et cultivé ...

LES ARCHÉES, DES ORGANISMES INTRIGANTS



▲ Yellowstone, aux États-Unis. Les archées ont été découvertes dans ce type de sources volcaniques.

Longtemps considérées comme un embranchement du règne des bactéries, les archées constituent aujourd'hui un domaine du vivant à part entière. Ces organismes unicellulaires sont

dépourvus de noyau et d'organites, comme les bactéries, mais certaines de leurs caractéristiques s'apparentent à celles des eucaryotes (les cellules disposant d'un noyau), comme la présence d'histones dans leur matériel génétique. Les archées se démarquent par des métabolismes qui leur sont propres, comme la synthèse de méthane, par la structure de leur membrane et de leur paroi cellulaire ainsi que par leur capacité à vivre dans des milieux extrêmes. Elles ont notamment été découvertes dans des sources chaudes volcaniques et des geysers, et on a longtemps pensé que ces habitats formaient leur niche écologique. On sait aujourd'hui qu'il s'en trouve partout : dans les océans, dans les sols et même dans le système digestif humain.

... en laboratoire une souche intestinale de *Methanomethylophilus alvus*. Nous avons pu montrer que cette archée est capable d'utiliser la triméthylamine en présence de dihydrogène. Ainsi, cette souche ne semble pouvoir utiliser que le méthanol, la mono-, di- et triméthylamine pour son métabolisme essentiel qu'est la synthèse de méthane. Toutefois, les *Methanomassiliicoccales* intestinales ne semblent pas pour autant toutes capables d'utiliser la triméthylamine. Les individus porteurs naturellement de ces

Methanomassiliicoccales particulières (ayant les gènes nécessaires à l'utilisation de la triméthylamine) présentent un taux de triméthylamine, dans leurs selles, inférieur à ceux des individus dépourvus de ces archées (2). Une question fondamentale reste ouverte : ces sujets présentent-ils pour autant un taux de TMAO plus faible, limitant son effet délétère de promoteur de l'athérosclérose ? Membres naturels de notre microbiote intestinal, ces archées particulières sont peu nombreuses. Elles ne doivent leur survie qu'à des composés

spécifiques, tels que le dihydrogène, le méthanol et les méthylamines. En profitant de la triméthylamine fabriquée par des bactéries du microbiote, elles semblent nous rendre un grand service, en limitant la quantité de triméthylamine absorbable par notre organisme.

De nouvelles perspectives

Même si cela reste difficile techniquement, isoler et cultiver ces archées en laboratoire ouvre de nouvelles perspectives. Ces recherches n'en sont qu'à leurs débuts dans un champ thématique encore sous-exploré. Par leurs particularités encore sous-évaluées, les archées peuvent remplir des fonctions uniques et spécifiques. Certaines pourraient devenir des agents biothérapeutiques ou bio-préventifs (probiotiques ou « archéobiotiques ») permettant de limiter des pathologies graves telles les maladies cardio-vasculaires ou la triméthylaminurie (3). Les archées, en particulier celles qui sont présentes naturellement dans notre microbiote, sont donc à considérer dans les développements de médicaments futurs. Un tel usage nécessite néanmoins de nombreux travaux, pour connaître leur réelle efficacité et ses conséquences. ■

(1) Z. Wang et al., *Nature*, 472, 57, 2011.

(2) G. Borrel et al., *ISME J.*, 11, 2059, 2017.

(3) J.-F. Brugère et al., *Gut Microbes*, 5, 5, 2014.

Pour en savoir plus

La Recherche a publié

■ Cécile Klingler, « Il y a un enjeu considérable à mieux comprendre le microbiote », entretien avec Karine Clément, n° 510, avril 2016.

■ Cécile Klingler, « Nous ne pouvons pas vivre sans nos bactéries », entretien avec Philippe Langella, *Dossiers de La*

Recherche n° 41, novembre 2010.

■ Cécile Klingler et Sophie Coisne, dossier « Bactéries, pourquoi elles sont indispensables au corps humain », n° 430, mai 2009.

À lire

■ Ed Yong, *Moi, microbiote, maître du monde*, Dunod, 2017.

■ Joël Doré, Philippe Marteau, *Le*

Microbiote intestinal : un organe à part entière, John Libbey, 2017.

■ Pascale Cossart, *La Nouvelle Microbiologie, des microbiotes aux CRISPR*, Odile Jacob, 2016.

■ Patrice Debré, *L'Homme microbiotique*, Odile Jacob, 2015.

■ P. Kundu et al., « Our Gut Microbiome : The Evolving Inner Self », *Cell* n° 171, décembre 2017.

■ Stanislav Dusko Ehrlich, « Le microbiote intestinal humain influe sur la santé et la maladie », in *Comptes Rendus Biologies*, vol. 339, juillet-août 2016.

Sur le Web

■ www.inra.fr Sur le site de l'Institut national de la recherche agronomique, un dossier sur le microbiote intestinal.

■ www.metahit.eu

Le site du projet européen sur le métagénome du microbiote intestinal humain.

■ hmpdacc.org Le site américain du Human Microbiome Project.

■ www.archaeome.ami-hd.toile-libre.org Jean-François Brugère délivre des informations sur les archées du microbiote.

L'Histoire
www.lhistoire.fr

**FOUCAULT
INÉDIT**
par Pierre Nora

LA RÉVOLUTION 1848

Que demande le peuple !

• La République • Le droit au travail
• Le suffrage universel • Et... la Fraternité

Paris,
25 juin,
rue du Faubourg-
du-Temple
Première
photo publiée
dans la presse

Télécharger dans
l'App Store



DISPONIBLE SUR
Google play



actuellement en kiosque et sur smartphone