

■ POUR LA

# SCIENCE

Janvier 2015 - n° 447

[www.pourlascience.fr](http://www.pourlascience.fr)

Édition française de Scientific American

## Ces bactéries qui nous gouvernent

### STRESS, OBÉSITÉ, DIABÈTE, AUTISME...

### Un déséquilibre de la flore intestinale ?

M 02687 - 447 - F: 6,20 € - RD



POUR LA  
**SCIENCE**

www.pourlascience.fr

8 rue Férou - 75278 Paris Cedex 06

**Groupe POUR LA SCIENCE**

Directrice des rédactions : Cécile Lestienne

**Pour la Science**

Rédacteur en chef : Maurice Mashaal

Rédactrice en chef adjointe : Marie-Neige Cordonnier

Rédacteurs : François Savatier, Philippe Ribeau-Gésippe,

Guillaume Jacquemont, Sean Bailly

**Dossier Pour la Science**

Rédacteur en chef adjoint : Loïc Mangin

**Cerveau & Psycho • L'Essentiel Cerveau & Psycho**

Rédactrice en chef adjointe : Bénédicte Salthun-Lassalle

Rédacteur : Sébastien Bohler

Développement numérique : Philippe Ribeau-Gésippe

Directrice artistique : Céline Lapert

Secrétariat de rédaction/Maquette : Sylvie Sobelman,

Pauline Bilbault, Raphaël Quenuel, Ingrid Leroy, Caroline Vanhoove

Marketing : Élise Abib et Ophélie Maillet

Direction financière et direction du personnel : Marc Laumet

Fabrication : Marianne Sigogne et Olivier Lacam

Presse et communication : Susan Mackie

Directrice de la publication et Gérante : Sylvie Marcé

Anciens directeurs de la rédaction : Françoise Pétry

et Philippe Boulanger

Conseiller scientifique : Hervé This

Ont également participé à ce numéro :

Christian Farnier, Cristiano Ferraris, Eitan Haddock, Aurélie

Landet, Lucile Lignon, François Ménard, Christophe Pichon,

François Poulet, Elia Saunier, Brigitte Zanda

**PUBLICITÉ France**

Directeur de la Publicité : Jean-François Guillotin

[jf.guillotin@pourlascience.fr]

Tél. : 01 55 42 84 28 • Fax : 01 43 25 18 29

**SERVICE ABONNEMENTS**

Ginette Bouffaré et Nada Mellouk-Raja. Tél. : 01 55 42 84 04

Abonnement en ligne : <http://www.pourlascience.fr>

Courriel : [abonnements@pourlascience.fr](mailto:abonnements@pourlascience.fr)

Service des abonnements - 8 rue Férou - 75278 Paris Cedex 06

**Commande de livres ou de magazines :**

Pour la Science - 628 avenue du Grain d'Or 41350 Vineuil

**DIFFUSION DE POUR LA SCIENCE**

Contact kiosques : À Juste Titres ; Benjamin Boutonnet

Tel : 04 88 15 12 41

Information/modification de service/réassort :

Magazine disponible sur [www.direct-editeurs.fr](http://www.direct-editeurs.fr)

Canada : Edipresse : 945 avenue Beaumont, Montréal,

Québec, H3N 1W3 Canada.

Suisse : Servidiv : Chemin des châlets, 1979 Chavannes - 2 - Bogis

Belgique : La Caravelle : 303 rue du Pré-aux-Oies - 1130 Bruxelles.

Autres pays : Éditions Belin : 8 rue Férou - 75278 Paris Cedex 06.

**SCIENTIFIC AMERICAN** Editor in chief : Mariette DiChristina.

Executive editor: Fred Guterl. Design director: Michael Mrak.

Editors: Ricky Rusting, Philip Yam, Robin Lloyd, Mark Fischetti, Seth

Fletcher, Christine Gorman, Michael Moyer, Gary Stix, Kate Wong.

President : Keith McAllister. Executive Vice President : Michael Florek.

Toutes demandes d'autorisation de reproduire, pour le public

français ou francophone, les textes, les photos, les dessins ou

les documents contenus dans la revue « Pour la Science »,

dans la revue « Scientific American », dans les livres édités par

« Pour la Science » doivent être adressées par écrit à « Pour la

Science S.A.R.L. », 8 rue Férou, 75278 Paris Cedex 06.

© Pour la Science S.A.R.L. Tous droits de reproduction, de tra-

duction, d'adaptation et de représentation réservés pour tous

les pays. La marque et le nom commercial

« Scientific American » sont la propriété de

Scientific American, Inc. Licence accordée à

« Pour la Science S.A.R.L. ».

En application de la loi du 11 mars 1957, il est

interdit de reproduire intégralement ou partiellement

la présente revue sans autorisation de

l'éditeur ou du Centre français de l'exploitation du

droit de copie [20 rue des Grands-Augustins -

75006 Paris].



**Maurice Mashaal**  
rédacteur en chef

## Microbiotique

Depuis les travaux de Louis Pasteur et de son rival allemand Robert Koch, dans la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, les bactéries avaient mauvaise presse. On avait prouvé que des germes microbiens transmettent certaines maladies, ce qui a ancré l'idée que les bactéries étaient, pour l'essentiel, des agents pathogènes. Cette idée a aussi été renforcée par les succès de l'hygiène, la lutte contre les micro-organismes ayant permis de réduire considérablement l'impact des maladies infectieuses, du moins dans les pays industrialisés.

### Des liens surprenants entre notre flore bactérienne et notre santé physique ou mentale.

Cependant, les microbes ne sont pas tous, ni toujours, malfaisants. L'hypothèse d'un rôle positif a été avancée dès 1903 par le pasteurien Élie Metchnikoff, notamment à propos des bactéries présentes dans les yaourts. Cette face bienfaitrice des bactéries a longtemps paru secondaire et cantonnée aux questions de digestion ou d'alimentation. Mais depuis quelques années, les scientifiques ont radicalement changé leur regard. Ils découvrent avec étonnement des liens de plus en plus nombreux entre notre microbiote, c'est-à-dire l'ensemble des bactéries qui colonisent notre corps, et notre santé, qu'elle soit physique ou mentale.

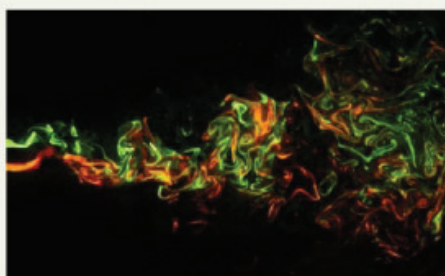
Comme le détaille notre dossier (voir pages 25 à 48), des modifications de la flore intestinale interviennent dans divers troubles tels que l'obésité, le stress ou l'autisme. Quels sont les liens entre les déséquilibres du microbiote et ces troubles ? Quels sont les mécanismes à l'œuvre ? Ces questions sont au cœur des recherches en cours. Quoi qu'il en soit, de nouvelles perspectives, scientifiques et thérapeutiques, s'ouvrent. Avec une leçon d'humilité : une fois de plus, on découvre que nous dépendons en partie des autres organismes vivants – même quand ils sont microscopiques. ■



1 Édito

## Actualités

- 4 **Rosetta et Philae :**  
une mission historique
- 5 **Sida :** bientôt un traitement  
préventif à la demande ?
- 7 **Un bras pas encore**  
néandertalien
- 8 **Une piste pour soigner**  
l'hypersensibilité des autistes
- 10 **Les papillons de nuit**  
ont du nez



Retrouvez plus d'actualités sur  
[www.pourlascience.fr](http://www.pourlascience.fr)

## Réflexions & débats

- 12 **Point de vue**  
**Santé des jeunes :**  
pour une vraie prévention  
*Michel Huguier*
- 14 **Entretien**  
**Les fonds marins, un Eldorado**  
moins connu que la Lune  
*Thierry Schmitt*
- 18 **Lu sur SciLogs.fr**  
**Apprendre le hasard**  
en observant le monde  
*Nicolas Gauvrit*
- 21 **Homo sapiens informaticus**  
**Quand le corps devient réseau**  
*Gilles Dowek*
- 22 **Cabinet de curiosités**  
**sociologiques**  
**Le dilemme du vaccin**  
*Gérald Bronner*

Ce numéro comporte deux encarts d'abonnement Pour la Science  
brochés sur la totalité du tirage ainsi qu'un supplément spécial  
de 64 pages « Les nouveaux défis de l'innovation » diffusé  
gratuitement avec le tirage kiosque et abonnés de France  
Métropole uniquement.

En couverture : © Blan-k/shutterstock.com ; Pour la Science

DOSSIER p. 25

## Ces bactéries qui nous gouvernent

STRESS, OBÉSITÉ  
DIABÈTE, AUTISME...

Un déséquilibre  
de la flore  
intestinale ?



### 26 IMMUNOLOGIE

#### Nos bactéries et nous : un subtil équilibre

*Gérard Eberl*

Notre organisme est peuplé de centaines de milliards de bactéries. Pourquoi notre système immunitaire ne les élimine-t-il pas ? Parce qu'il est sans doute bien plus qu'une armée de cellules et de molécules tueuses...

### 34 MÉDECINE

#### Obésité : la flore intestinale mise en cause

*Philippe Gérard*

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.

### 42 PHYSIOLOGIE

#### Les maladies mentales viennent-elles du ventre ?

*V. Daugé, M. Jaglin, L. Naudon  
et S. Rabot*

Les indices d'une implication des bactéries intestinales dans certaines maladies mentales s'accumulent. Faut-il soigner celles-ci par le ventre plutôt que par le cerveau ?



DOSSIER

# Ces bactéries qui nous gouvernent



**Q**uatre-vingts millions de bactéries sont échangées lors d'un baiser, a-t-on pu lire récemment. C'est peu à côté de la quantité de microbes que nous hébergeons. Notre intestin contient à lui seul dix fois plus de bactéries que le corps humain ne compte de cellules !

En fait, avec les centaines de milliards de bactéries qui peuplent la peau, la bouche, l'appareil digestif, les voies respiratoires, le vagin, nous ressemblons plus à un écosystème qu'à un organisme autonome, capable de se former et de se réguler seul. Depuis une dizaine d'années, on s'aperçoit que nos bactéries jouent un rôle clé dans le maintien de notre santé. On pense même qu'elles sont indispensables au développement du système immunitaire (voir l'article de Gérard Eberl, page 26).

À l'inverse, des perturbations de notre flore intestinale sont associées à diverses maladies, parfois inattendues : des pathologies métaboliques, telles que l'obésité et ses complications (voir l'article de Philippe Gérard, page 34), mais aussi mentales, comme le stress, la dépression, ou les troubles du spectre autistique (voir l'article de Valérie Daugé et al., page 42). Ce dossier fait le point sur ces travaux et les multiples liens qu'ils ont révélés entre nos bactéries et nous.

– Marie-Neige Cordonnier

26 Nos bactéries et nous : un subtil équilibre  
par Gérard Eberl

34 Obésité, la flore intestinale  
mise en cause par Philippe Gérard

42 Les maladies mentales viennent-elles du ventre ?  
par V. Daugé, M. Jaglin, L. Naudon et S. Rabot







# Nos bactéries et nous : un subtil équilibre

Gérard Eberl

## ESSENTIEL

- On a longtemps pensé que le système immunitaire ne visait qu'à nous défendre contre les microbes.
- Puis on s'est aperçu qu'au fil de l'évolution, une myriade de bactéries ont colonisé notre organisme.
- Tolérées par le système immunitaire, ces bactéries nous procurent des éléments essentiels et nous protègent.
- Le système immunitaire établit en permanence une relation durable et équilibrée avec ces micro-organismes.

Toutes les illustrations sont de Bryan Christie

**Notre organisme est peuplé de centaines de milliards de bactéries. Pourquoi notre système immunitaire ne les élimine-t-il pas ? Parce qu'il est sans doute bien plus qu'une armée de cellules et de molécules tueuses...**

**N**otre vision du monde est bien manichéenne : nous éprouvons un fort besoin de classer les choses en « bien » et en « mal », d'identifier nos amis et nos ennemis, de reconnaître ce qui peut nous bénéficier ou nous nuire. Peut-être est-ce un instinct de survie qui nous guide dans un monde dangereux, fruit de mécanismes anciens qui ont assuré notre pérennité. Il n'en reste pas moins que la science elle-même est empreinte de manichéisme, surtout lorsqu'il s'agit de microbes et, en conséquence, du système immunitaire : d'un côté, les germes porteurs de maladies, qui peuvent nous infecter et nous tuer, de l'autre, notre système immunitaire, qui les reconnaît et les élimine.

Pendant plus d'un siècle, les immunologistes ont cherché à comprendre comment le système immunitaire détecte et détruit cette énorme diversité de microbes et, ce faisant, nous protège de nombreuses maladies infectieuses. Des résultats étonnants ont été obtenus, telle la découverte de la recombinaison génétique chez certaines cellules du système immunitaire (les lymphocytes), un processus par lequel l'organisme produit des milliards d'anticorps différents, capables de reconnaître autant de microbes distincts. Tout aussi étonnantes sont la découverte de molécules qui reconnaissent, à l'inverse, des structures communes au plus grand nombre de microbes, la découverte de cellules dites



dendritiques, qui collectent les débris de microbes partout dans l'organisme et les acheminent vers les cellules produisant les anticorps, et la découverte de cellules « camion-poubelles » – les macrophages –, qui nettoient les tissus des microbes et des cellules mortes à la suite des infections. Chacune de ces découvertes a été récompensée par un prix Nobel, ce qui témoigne de leur importance !

Cependant, un autre champ de recherche révèle à quel point les interactions des mondes animal et microbien ne peuvent se restreindre à une guerre entre attaquants et défenseurs. La biologie animale fournit de nombreux exemples spectaculaires de symbiose entre ces deux mondes. Ainsi, des moules vivent à plusieurs kilomètres de profondeur sur les dorsales océaniques grâce aux bactéries qu'elles hébergent et à leur capacité d'utiliser l'hydrogène comme source d'énergie ; des calmars hawaïens se camouflent grâce à des bactéries lumineuses qui colonisent de petites cryptes sur le ventre de leur hôte ; des vers tuent et consomment la larve d'insecte dans laquelle ils vivent grâce à des bactéries qu'ils relâchent dans leur hôte infortuné.

## Les microbes, porteurs de maladies...

Nous-mêmes, nous ne pourrions digérer certains aliments et manquerions de certaines substances vitales sans les 100 000 milliards de bactéries ( $10^{14}$ ) – nombre dix fois supérieur à celui des cellules de notre propre organisme – qui peuplent notre intestin, et le vagin serait très mal protégé sans l'acidité que lui fournissent ses lactobacilles symbiotiques. Que fait notre système immunitaire ? Comment tolère-t-il un tel zoo ? Risquons-nous de développer à tout moment une multitude d'infections à cause de ces microbes qui seraient prêts à nous envahir ? Cette question nous amènera vers de nouvelles idées sur la manière dont nous appréhendons notre environnement, non dans le conflit, mais dans l'équilibre sans cesse renouvelé.

C'est au début du XX<sup>e</sup> siècle que l'idée de microbes porteurs de bienfaits a été avancée. Mais elle n'a eu alors aucun succès, car la communauté scientifique et médicale venait de se convaincre du caractère pathogène des microbes. Dans les années 1870, Louis Pasteur, ainsi que son rival allemand Robert Koch, avaient

### ■ L'AUTEUR



Gérard EBERL est immunologiste à l'Institut Pasteur, à Paris, où il dirige l'unité Développement des tissus lymphoïdes.

### ■ BIBLIOGRAPHIE

Y. Belkaid et T. W. Hand, *Role of microbiota in immunity and inflammation*, *Cell*, vol. 157, pp. 121-141, 2014.

G. Eberl, *A new vision of immunity : homeostasis of the superorganism*, *Mucosal Immunol.*, vol. 3, pp. 450-460, 2010.

H. W. Virgin *et al.*, *Redefining chronic viral infection*, *Cell*, vol. 138, pp. 30-50, 2009.

M. McFall-Ngai, *Adaptive immunity : care for the community*, *Nature*, vol. 445, pp. 153, 2007.

P. Matzinger, *Tolerance, danger, and the extended family*, *Annu. Rev. Immunol.*, vol. 12, pp. 991-1045, 1994.

### ■ À ÉCOUTER

Le jeudi 22 janvier 2015, de 14h à 15h, Gérard Eberl reviendra sur le superorganisme symbiotique que nous formons avec notre microbiote dans la partie *Actualités* de l'émission *La marche des sciences*, sur France Culture. [www.franceculture.com](http://www.franceculture.com)

confirmé la théorie des germes : ils avaient prouvé que les microbes présents dans notre environnement pouvaient transmettre des maladies. Et si l'on n'en avait pas tiré tout de suite les conséquences pour la médecine, les mesures prises ensuite n'en avaient que mieux ancré l'idée que les microbes sont des germes pathogènes.

À l'époque, une théorie antique perdurait, la théorie des humeurs, selon laquelle la maladie naissait d'un déséquilibre entre différents types de liquides corporels. La médecine ne mesurait donc guère le risque de transmission infectieuse de patient à patient lors d'interventions chirurgicales, même si ce risque avait été mis en évidence quelques années auparavant dans les maternités par l'obstétricien autrichien Ignace Semmelweis, et combattu notamment par le chirurgien britannique Joseph Lister. La découverte des microbes porteurs de maladies motiva Pasteur à préconiser, contre l'avis d'une grande partie du corps médical de l'époque, l'asepsie lors de la chirurgie, et à défendre le principe d'hygiène pour combattre les maladies infectieuses.

La théorie des germes se heurtait aussi à celle de la génération spontanée, stipulant qu'un organisme vivant, tel le microbe, pouvait naître de la matière inanimée. Portée par le médecin Félix-Archimède Pouchet, cette théorie mettait en cause les principes mêmes de l'hygiène. Une lutte scientifique d'une décennie opposa les deux hommes, jusqu'à ce que Pasteur prouve par l'expérience que les microbes sont issus de microbes, et donc que les maladies peuvent être contagieuses. Ces découvertes ont permis les réalisations les plus spectaculaires de la médecine, telles que les vaccins, à partir de germes atténués comme le fit Pasteur pour la rage, et les antibiotiques.

Ainsi s'était fixée dans l'esprit collectif l'idée que les microbes sont des vecteurs de maladies, et que l'hygiène est la clé pour défaire les maladies infectieuses. De fait, rien n'est en ce sens plus efficace que l'hygiène, et la chute de la mortalité due aux maladies infectieuses dans les nations industrialisées du XX<sup>e</sup> siècle en est la preuve. En revanche, cette perception du microbe en tant qu'organisme fondamentalement pathogène avait aussi forgé une vision défensive du système immunitaire : un système dédié à la destruction des microbes.



C'est en 1903 qu'un autre pasteurien, Élie Metchnikoff, proposa une nouvelle vision du monde microbien : les microbes seraient aussi vecteurs de bien. Embryologiste engagé par Pasteur en 1888, Metchnikoff était alors connu pour avoir découvert un élément clé de la lutte contre les agents pathogènes, la phagocytose – l'existence de populations de cellules qui englobent les agents pathogènes et les détruisent. Cette découverte allait devenir le fondement de l'immunité cellulaire et lui valoir le prix Nobel en 1908.

En 1903, dans un ouvrage intitulé *Études sur la nature humaine : essai philosophique optimiste* où il discutait les causes du vieillissement, Metchnikoff proposa que certains types de bactéries, notamment les bactéries lactiques présentes dans le yaourt, sont capables de prolonger la vie en s'opposant aux bactéries « protéolytiques » présentes dans notre intestin et enclines à la raccourcir.

### ... et de bénéfiques ?

Cette théorie dite probiotique était une intuition, fondée sur la consommation apparemment bienfaisante du kéfir chez les Bulgares. Metchnikoff inspira entre autres Isaac Carasso, dont le fils Daniel fit un stage en bactériologie à l'Institut Pasteur dans les années 1920 et créa la société de yaourts *Danone*.

L'idée que les microbes pouvaient être porteurs de bienfaits était donc lancée. Mais l'impact des microbes probiotiques et des produits lactés qui les portent ne pouvait concurrencer celui des microbes pathogènes. Cela aurait été comme comparer aujourd'hui l'effet d'un yaourt à celui d'un vaccin. Il a fallu attendre la fin du XX<sup>e</sup> siècle pour que la science s'intéresse de plus près à la multitude de microbes, notamment de bactéries, qui vivent dans notre intestin, notre bouche, nos poumons, notre peau ou encore le vagin (voir l'encadré pages 30 et 31). Depuis quelques années, de nouveaux outils de séquençage à haut débit permettent de cataloguer et d'étudier la complexité de cette multitude, nommée microbiote (ou flore intestinale, cutanée, etc.), et d'en connaître ses fonctions.

Dans l'intestin, on a longtemps considéré le microbiote comme juste nécessaire à une bonne digestion et, par conséquent, ignoré de notre système immunitaire. On comprend aujourd'hui que la flore

intestinale est impliquée de façon essentielle non seulement dans la digestion, mais aussi dans la production de vitamines (B et K) et de métabolites tels que les acides gras à chaînes courtes, source d'énergie et régulateurs de la réponse immunitaires, ainsi que dans la dégradation de toxines, la protection contre les agents pathogènes et la formation de l'intestin, notamment du système immunitaire intestinal.

## L'hôte et son microbiote seraient un superorganisme, formé de plusieurs organismes vivant en symbiose.

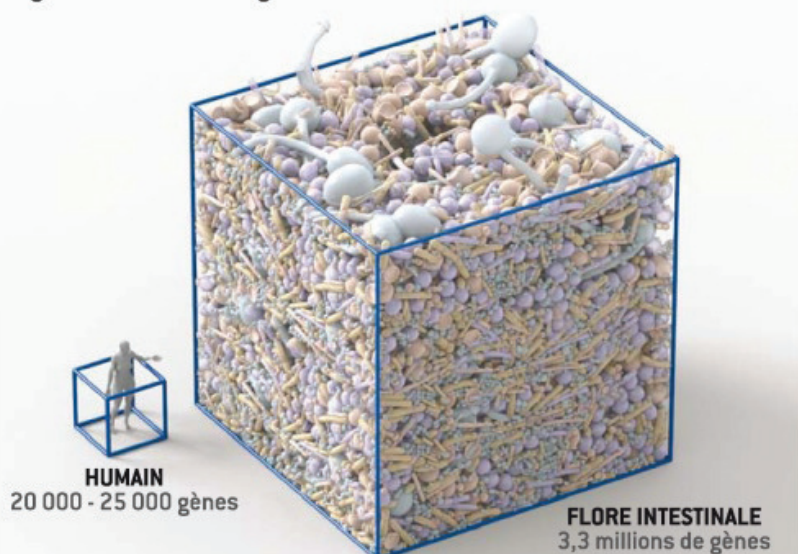
Ainsi, le microbiote participe au développement et au maintien de l'équilibre de son hôte – l'homéostasie. On le considère désormais comme partie intégrante de l'hôte, à tel point que l'on propose de le considérer comme un organe doté de fonctions propres et nécessaires à l'hôte. L'hôte et son microbiote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

Mais alors, que fait le système immunitaire ? Dans cette vision, il ne peut plus ignorer le microbiote : organe au même titre que les autres organes, le microbiote communique avec eux par l'intermédiaire de ce qu'il produit. Comment le système immunitaire fait-il la différence entre les « bons » microbes, parties de cet organe utiles au superorganisme, et les « mauvais » microbes – les agents pathogènes qui envahissent l'organisme à leur profit ? N'est-il vraiment qu'une arme de défense ?

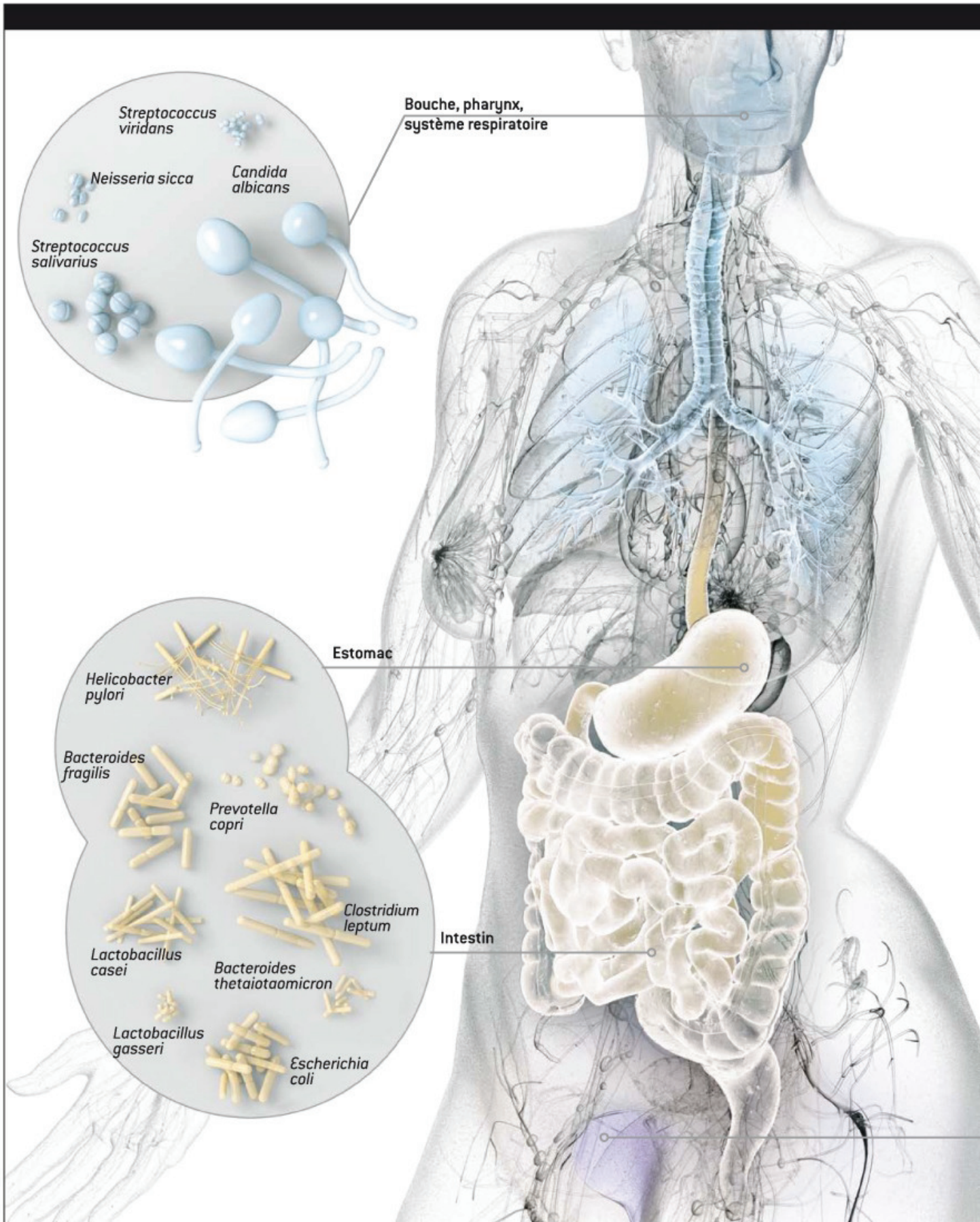
C'est ce que l'on pensait jusqu'à ce que, à partir des années 1990, le modèle dominant en immunologie depuis les années 1940 – la théorie du soi et du non-soi – rencontre quelques difficultés. Le concept du soi et du non-soi était né d'une idée proposée par le second récipiendaire, avec Metchnikoff, du prix Nobel de 1908, Paul Ehrlich. Ce biologiste allemand avait développé l'idée d'une immunité humorale... concurrente de l'immunité cellulaire défendue par Metchnikoff : dans le sang, des sortes de patrouilles de molécules reconnaîtraient les agents pathogènes et les neutraliseraient. Sa théorie, dite des chaînes latérales, décrivait, d'une façon qui

### NOTRE GÉNOME NE FAIT PAS LE POIDS...

... à côté du microbiome, l'ensemble des gènes portés par notre microbiote – les bactéries et autres microbes qui vivent dans l'organisme et sur notre peau. À lui seul, le microbiome intestinal est 150 fois plus important que notre génome. Et rassemblées sur une balance, nos bactéries intestinales pèseraient un kilogramme. Comment l'organisme tolère-t-il une telle masse de microbes ?



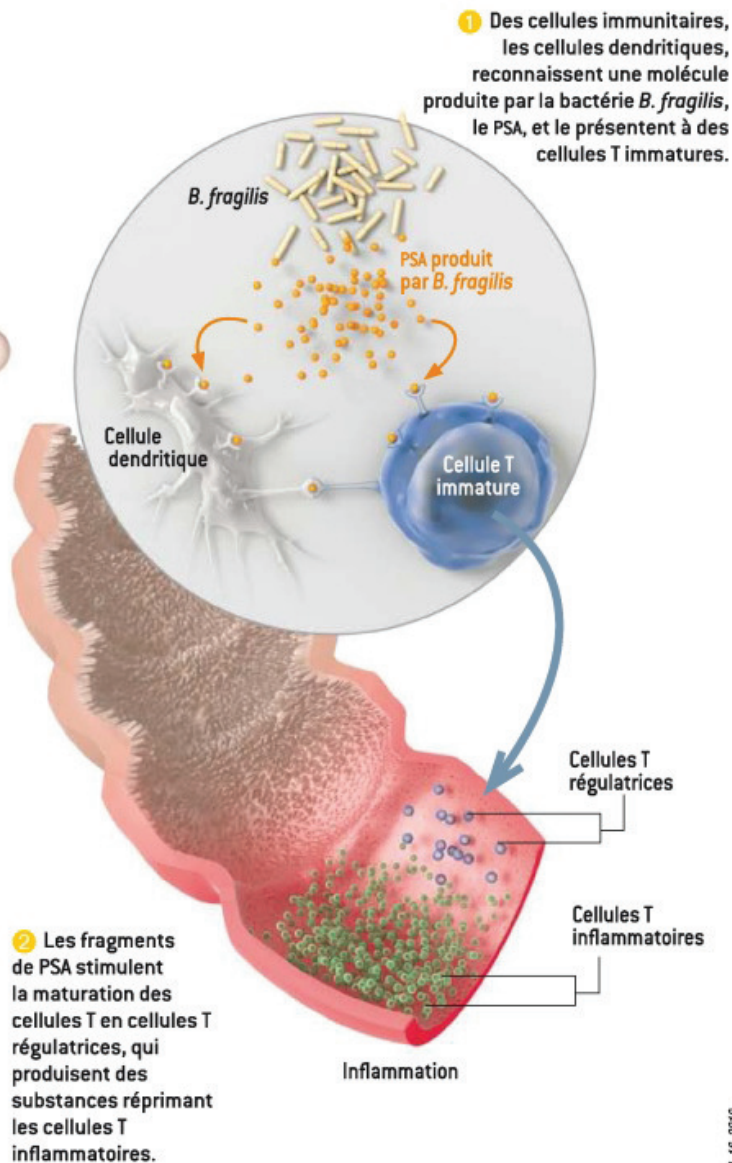
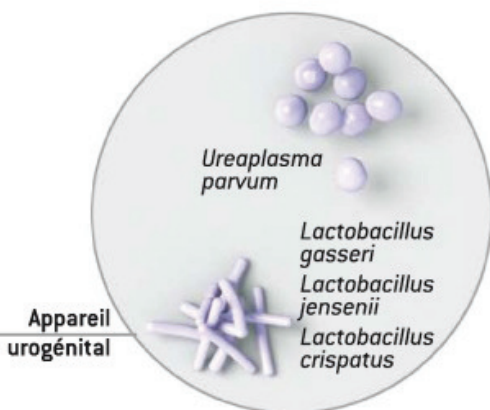
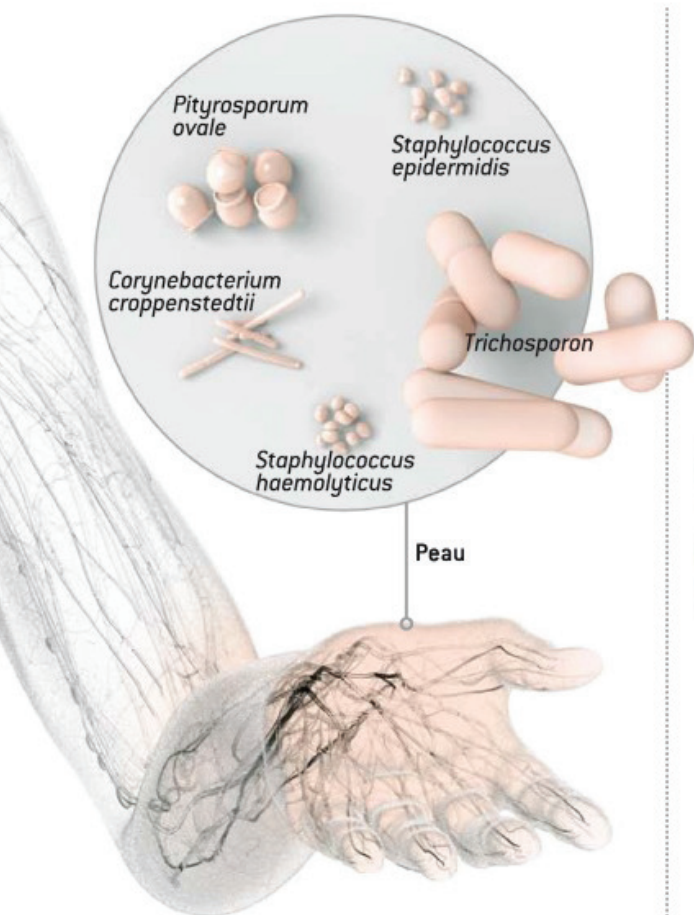






## PETIT ATLAS DE NOS SYMBIOTES

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



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

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



## À chacun son microbiote

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Maintenir l'équilibre

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

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

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



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

© Sebastian Kaulitzki/istock.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

**L**a 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



Dès 1983, Bernard Wostmann, de l'Université Notre Dame aux États-Unis, et ses collègues avaient observé que des rongeurs sans microbiote avaient besoin de 30% de calories supplémentaires pour maintenir leur masse corporelle par rapport à des animaux normaux (avec microbiote). Cette observation était cependant passée inaperçue jusqu'à des travaux récents menés par l'équipe de Jeffrey Gordon, de l'Université Washington de Saint-Louis, aux États-Unis – la première à proposer une implication du microbiote intestinal dans le développement de l'obésité.

## Les souris obèses ont un microbiote différent

En 2004, J. Gordon et ses collègues ont montré que la quantité de masse grasse présente chez des souris normales (donc avec microbiote) était supérieure de 42% à celle de souris sans germes du même âge et de la même souche. De plus, la colonisation de ces souris axéniques par un microbiote intestinal aboutissait à une augmentation de 60% de la masse grasse en deux semaines malgré une réduction de la prise alimentaire. Les biologistes ont proposé plusieurs mécanismes pour expliquer comment le microbiote intestinal

### ■ L'AUTEUR



Philippe GÉRARD est chercheur au laboratoire Micalis (UMR1319, Inra, AgroParisTech), à Jouy-en-Josas.

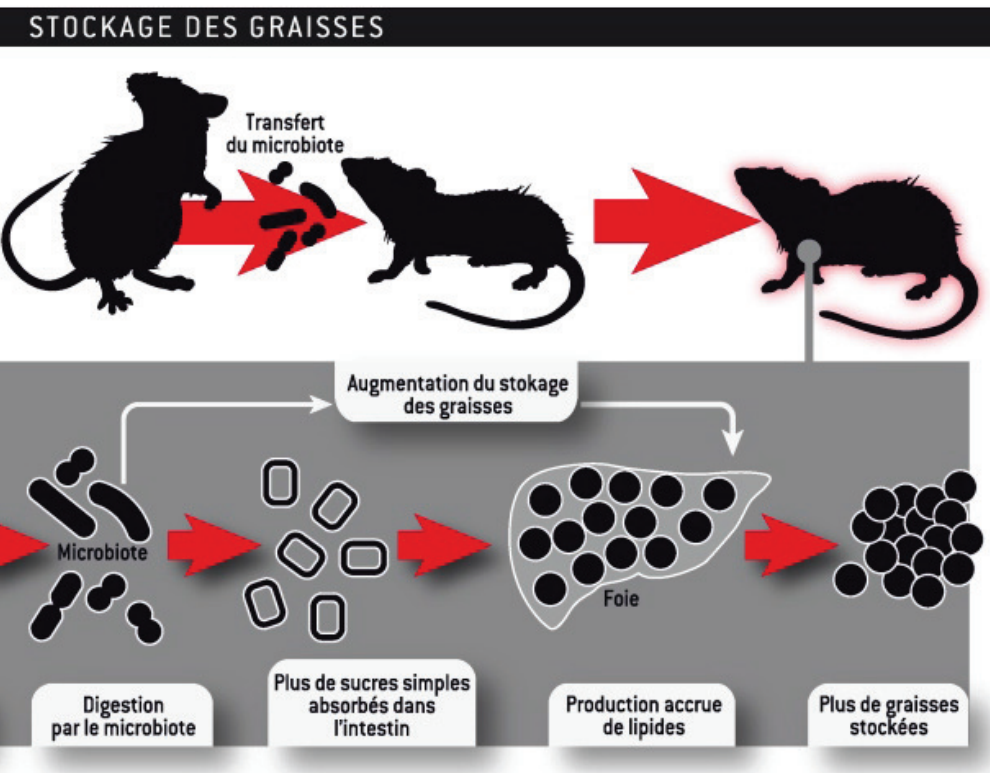
pouvait faciliter le stockage des graisses chez son hôte (voir l'encadré ci-dessous).

D'une façon ou d'une autre, le microbiote intestinal semblait être un élément clé du contrôle de ce stockage – ce que plusieurs travaux ont confirmé quelques années plus tard. J. Gordon et ses collègues ont observé non seulement que les souris axéniques avaient une masse grasse moins importante que leurs congénères non stériles, mais qu'elles restaient minces en réponse à un régime riche en graisses. Les souris avaient beau ingérer des lipides, elles n'en stockaient pas plus.

De même, notre équipe à l'Inra de Jouy-en-Josas a montré que, soumises à un régime riche en graisses, les souris axéniques prenaient trois fois moins de poids que les souris normales nourries de la même façon. De plus, leur métabolisme des sucres et des graisses était différent : les souris axéniques ainsi nourries présentaient moins de sucres et d'insuline dans le sang et régulaient mieux leur glycémie (la concentration de sucre dans le sang). Elles avaient aussi moins de lipides dans le sang et plus de cholestérol dans le foie. Ces résultats mettaient en évidence l'importance du microbiote intestinal dans la régulation des métabolismes glucidique et lipidique chez l'hôte.

Quelles étaient les bactéries intestinales responsables de ce phénomène ? Pour répondre à cette question, on a d'abord recherché si des souris génétiquement obèses (dont le gène de la leptine, une hormone régulant la satiété, avait été muté) hébergeaient un microbiote différent de celui de souris sauvages. La réponse fut positive : le microbiote des souris obèses présentait une proportion accrue de bactéries de la famille des *Firmicutes* et une plus faible proportion de *Bacteroidetes*, associées à une présence plus importante d'une autre famille, les *Archaea* méthanogènes. Il fallait donc à présent déterminer si les différences de composition du microbiote entraînaient des différences dans le métabolisme des aliments. Notamment, le microbiote des souris obèses extrayait-il de façon plus efficace l'énergie présente dans les aliments ? Plus le nombre de calories extraites est important, plus leur stockage sous la forme de graisse l'est aussi.

Là encore, la réponse fut positive. On a observé, d'une part, que le microbiote de souris génétiquement obèses présentait une plus grande proportion de gènes impliqués dans la digestion des sucres





complexes et, d'autre part, que le nombre de calories résiduelles présentes dans les fèces de ces souris était plus faible que celui de souris minces, signe que les souris obèses récupéraient plus d'énergie des aliments que les souris minces.

## ■ BIBLIOGRAPHIE

T. Le Roy *et al.*, Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice, *Gut*, vol. 62, pp. 1787-1794, 2013.

V. K. Ridaura *et al.*, Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice, *Science*, vol. 341, 1241214, 2013.

N. M. Delzenne et P. D. Cani, Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition, *Annual Review of Nutrition*, vol. 31, pp. 15-31, 2011.

P. Gérard et A. Bernalier-Donadille, Les fonctions majeures du microbiote intestinal, *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 42, pp. S28-S36, 2007.

## L'assimilation des sucres perturbée

Enfin, pour confirmer que des microbiotes distincts modulent de façon différente le métabolisme énergétique de l'hôte, les microbiotes de souris obèses ou de souris non mutées ont été transférés chez des souris sans germes. L'augmentation de la masse grasse s'est révélée plus importante chez les souris qui avaient reçu le microbiote de souris obèses : les souris receveuses avaient acquis des capacités de stockage des graisses comparables à celles de leurs donneuses obèses.

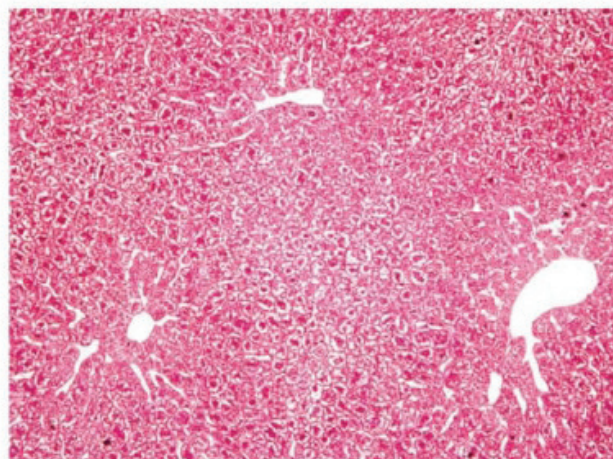
Plus récemment, notre équipe a observé que le type de microbiote implanté influe non seulement sur le développement de l'obésité, mais aussi sur les troubles métaboliques associés. Nous avons remarqué que lorsqu'on administre un régime riche en graisses à des souris normales, certaines, mais pas toutes, développent des troubles métaboliques fréquemment associés à l'obésité, tels qu'une résistance à l'insuline ou une stéatose hépatique – une lésion du

foie liée à une accumulation de graisse dans les cellules hépatiques.

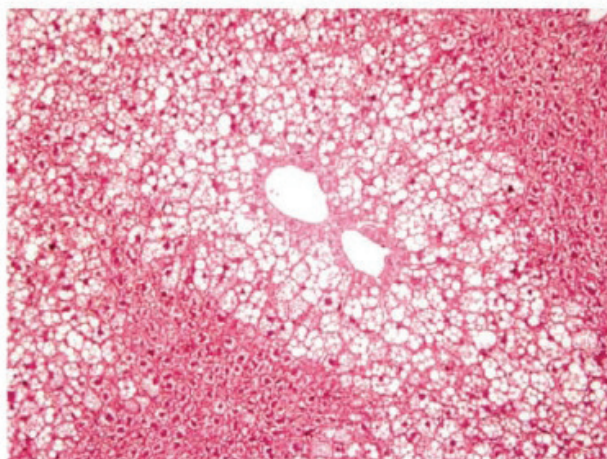
Afin de déterminer si le microbiote intestinal était responsable de ces réponses différentes au régime hyperlipidique, deux groupes de souris axéniques ont été colonisés soit avec le microbiote d'une souris qui avait développé une résistance à l'insuline et une stéatose hépatique, soit avec le microbiote d'une souris qui n'avait pas développé ces complications métaboliques (*voir l'encadré ci-dessous*). Les deux souris donneuses avaient suivi un régime riche en graisses pendant 16 semaines et avaient le même poids. Le groupe ayant reçu le premier microbiote a alors développé une hyperglycémie et une hyperinsulinémie (les concentrations de sucres et d'insuline dans le sang étaient plus élevées que la normale), signes d'un dysfonctionnement du métabolisme des sucres. En revanche, les souris ayant reçu le second microbiote présentaient une glycémie normale. Les premières souris avaient aussi développé une stéatose, contrairement aux secondes.

Ainsi, un nombre croissant d'études utilisant des animaux axéniques et des transplantations de microbiote ont montré que celui-ci peut être une cause du développement de l'obésité et des pathologies associées. Les bactéries responsables de ces effets restent peu connues. Néanmoins, des chercheurs de l'Université de Shanghai, en

### TROUBLES MÉTABOLIQUES : LA FLORE INTESTINALE EST AUSSI IMPLIQUÉE



Le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans le développement non seulement de l'obésité, mais aussi des troubles métaboliques associés, telle une stéatose hépatique, une lésion du foie. C'est ce que les auteurs ont montré en implantant dans l'intestin de souris sans germes le microbiote soit d'une souris en bonne santé, soit d'une



souris présentant des troubles métaboliques, dont une stéatose hépatique. Contrairement aux premières (*à gauche*), les secondes ont développé une stéatose hépatique massive en réponse à un régime hyperlipidique, qui se traduit par l'accumulation de gouttelettes de lipides dans les cellules du foie (*à droite, en blanc*).

© Stephan Bouvet, Atelier d'Histologie, INRA



## Le microbiote intestinal en cause dans l'inflammation chronique ?

L'obésité, comme ses complications métaboliques (résistance à l'insuline, diabète de type 2), est associée à une inflammation chronique peu intense. Cette constatation récente a conduit Patrice Cani, de l'Université catholique de Louvain, et ses collègues, à proposer un mécanisme liant le microbiote intestinal et cette inflammation systémique.

Leur hypothèse est que les lipopolysaccharides ou LPS, constituants de la paroi de certaines bactéries présentes dans l'intestin, agiraient comme un facteur déclenchant lors d'une alimentation riche en graisses. Les LPS sont parmi les

molécules les plus inflammatoires. En temps normal, ils sont libérés de façon continue dans l'intestin à la mort des bactéries. Ils sont alors absorbés par les parois intestinales, puis transportés dans l'organisme. Comportant une partie lipidique, ils

atteignent les régions cibles des lipides – le tissu adipeux. Ils sont alors reconnus par des cellules du système immunitaire – des macrophages – qui déclenchent une réaction inflammatoire. La concentration de LPS est cependant trop faible pour que l'inflammation soit détectable.

En revanche, plusieurs études ont montré chez la souris qu'un régime hyperlipidique, en altérant le microbiote intestinal, facilite l'absorption de LPS par la paroi intestinale et augmente sa concentration dans le sang. Cette

augmentation pourrait entraîner une réaction inflammatoire chronique dans tout l'organisme, telle celle observée dans l'obésité et ses complications.

Chez l'homme, le lien de cause à effet n'est pas établi, mais plusieurs études suggèrent que les LPS pourraient jouer un rôle dans l'apparition des troubles liés à un mauvais métabolisme. Notamment, la concentration de LPS dans le sang est plus élevée chez des individus présentant un diabète de type 2.

– P. G.

Chine, ont récemment isolé une bactérie candidate dans l'intestin d'un patient obèse. Implantée seule dans le tube digestif de souris axéniques, cette bactérie, nommée *Enterobacter cloacae* B29, les rend obèses en réponse à un régime hyperlipidique, ce dont seul un microbiote complexe s'était révélé capable jusqu'à présent.

À l'inverse, l'équipe de Patrice Cani, à l'Université catholique de Louvain, en Belgique, a montré que l'espèce *Akkermansia muciniphila* peut avoir un effet protecteur vis-à-vis de l'obésité. Cette bactérie, qui représente 3 à 5% du microbiote intestinal chez une personne en bonne santé, se nourrit du mucus qui tapisse l'intestin. L'équipe avait observé que, soumises à un régime hyperlipidique, des souris avaient tendance à devenir obèses et que la proportion d'*Akkermansia muciniphila* dans leur microbiote diminuait fortement. Ils ont alors administré cette bactérie aux souris devenues obèses, ce qui a entraîné une perte de poids, en particulier de masse grasse, associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

### Et chez l'homme ?

Les études chez l'homme ont-elles aussi confirmé que les proportions des grandes familles bactériennes dans le microbiote intestinal diffèrent entre personnes obèses et personnes minces. À commencer par la première étude du lien entre microbiote intestinal et obésité chez l'homme, réalisée en 2006 par l'équipe de J. Gordon.

Les biologistes de l'Université Washington ont comparé le microbiote d'humains obèses et minces. Ils ont observé que les sujets obèses hébergeaient une moindre proportion de *Bacteroidetes* et plus de *Firmicutes* que les sujets minces, comme cela avait été décrit chez la souris. La composition du microbiote pouvait-elle changer lorsque les personnes obèses maigrissaient ? Pour le savoir, les biologistes ont soumis les 12 sujets obèses de l'étude à un régime hypocalorique, appauvri soit en lipides, soit en glucides. La perte de poids a permis de restaurer un profil bactérien similaire à celui des sujets minces, indépendamment du type de régime instauré. En outre, plus la perte de poids était importante, plus la proportion de *Bacteroidetes* dans leur microbiote augmentait. Ainsi, la proportion de ces bactéries dans le microbiote semblait liée au degré de surpoids. Avaient-elles un effet protecteur vis-à-vis de l'obésité ?

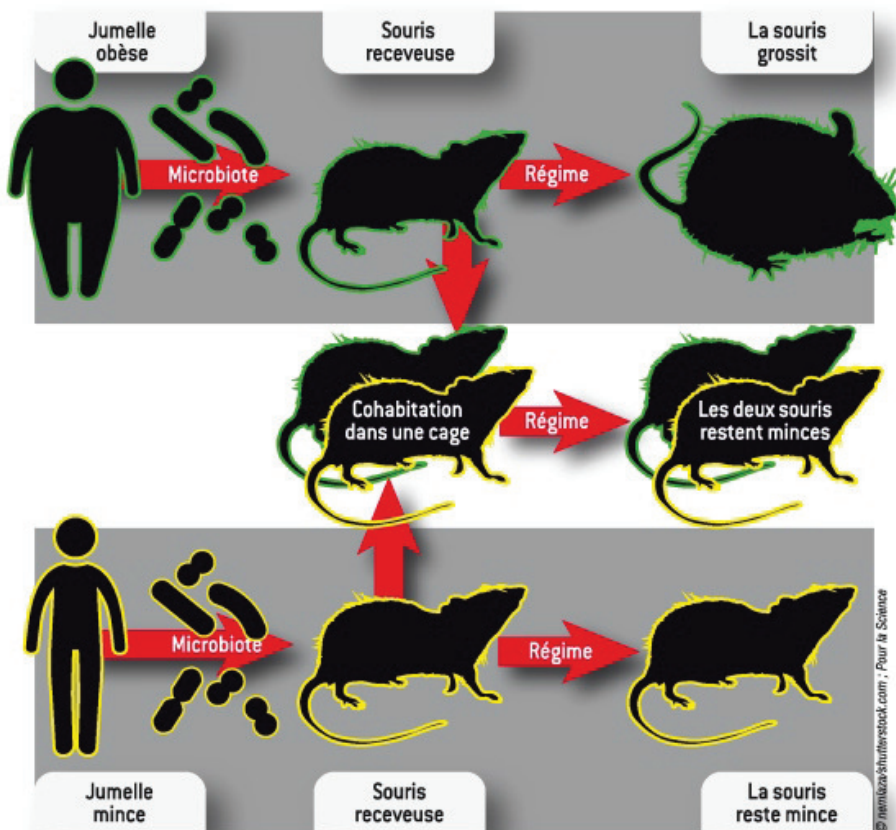
La réponse obtenue n'est pas claire : après cette première étude chez l'humain, de nombreux laboratoires ont à leur tour comparé le microbiote d'individus minces et obèses, et les conclusions étaient discordantes. Ainsi, une étude réalisée chez des vrais et des faux jumeaux adultes a confirmé que les sujets obèses présentaient une plus faible proportion de *Bacteroidetes* dans leur microbiote que les sujets minces. Mais cette fois, elle était associée à une plus grande proportion d'*Actinobacteria*, tandis que la proportion de *Firmicutes* ne différait pas entre obèses et non obèses. À l'inverse, d'autres études n'ont pas observé

de différence entre obèses et minces dans les proportions de *Bacteroidetes*, ou ont noté une plus grande proportion de cette population chez les individus obèses.

Plus récemment, une étude menée par le consortium international MetaHIT a porté sur une cohorte de 292 adultes danois comprenant 123 personnes non obèses et 169 obèses. Ce projet, coordonné par l'Inra, rassemblait 14 organismes de recherche et industriels européens (France, Allemagne, Danemark, Espagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni) et la Chine. Les chercheurs ont analysé le génome bactérien intestinal de ces individus grâce à une nouvelle technique, la métagénomique quantitative. Il ressort que deux groupes d'individus se distinguent selon le nombre de gènes microbiens différents de leur microbiote. Ainsi, environ un quart des individus sont « pauvres » en espèces bactériennes, avec un microbiome (l'ensemble des gènes du microbiote) constitué de moins de 500 000 gènes bactériens, tandis que le reste de la population héberge un microbiote plus diversifié comprenant 600 000 gènes en moyenne.

Et si l'on retrouve ces deux groupes aussi bien chez les individus obèses que chez les individus non obèses, les personnes pauvres en bactéries intestinales ont un risque plus important que les personnes riches en bactéries de développer des complications liées à l'obésité : diabète de type 2, problèmes lipidiques, hépatiques, cardiovasculaires, voire certains cancers... Par ailleurs, une intervention nutritionnelle





**LE MICROBIOTE INTESTINAL D'UNE PERSONNE MINCE** peut protéger une souris de l'obésité. C'est ce qu'une équipe a montré en 2013 en transférant le microbiote de couples de jumelles, l'une obèse, l'autre mince, dans l'intestin de souris sans germes. Soumises à un régime pauvre en graisse et riche en fibres, les souris ayant reçu le microbiote « obèse » ont grossi (*en haut*), contrairement aux autres (*en bas*). Mais quand les souris cohabitaient, aucune ne grossissait (*au centre*): manger les crottes des souris à microbiote « mince » a protégé celles ayant un microbiote « obèse »...

ayant pour objectif de réduire l'indice de masse corporelle de patients obèses s'est révélée plus efficace chez ceux hébergeant un microbiote riche en bactéries.

L'ensemble de ces résultats ne permet donc pas d'établir un type de microbiote intestinal associé à l'obésité, mais suggère plutôt qu'une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques contribue à l'établissement, chez un individu, d'un microbiote spécifique, qui pourrait alors favoriser ou non le développement d'une obésité. Par ailleurs, ces résultats ne permettent pas de déterminer si les différences de microbiote observées chez l'homme sont les causes ou les conséquences de l'obésité.

C'est ainsi que l'idée de transférer des microbiotes humains à des souris axéniques est apparue. En effet, si le microbiote intestinal est la cause de la prise de poids chez certains individus obèses, leur microbiote devrait également être capable de rendre des souris obèses ! Encore une fois, l'expérience a été réalisée par l'équipe de

J. Gordon, en 2013. L'étude a été réalisée avec le microbiote de jumelles dont une seule des deux était obèse. Les microbiotes des sœurs jumelles ont donc été transférés à des souris axéniques. Les souris receveuses ont alors exprimé le même phénotype que les jumelles donneuses : les souris ayant reçu le microbiote de la jumelle obèse sont devenues obèses, tandis que celles ayant reçu le microbiote de la jumelle mince restaient minces. Plus étonnant encore, lorsque les souris ont été mises à cohabiter dans la même cage après le transfert de microbiotes, toutes les souris restaient minces. Comment expliquer ce phénomène ?

Les souris sont coprophages, c'est-à-dire qu'elles mangent leurs crottes et peuvent ainsi échanger leurs microbiotes. Et dans ce cas précis, le microbiote issu de la jumelle mince est capable de supplanter celui de la jumelle obèse et de coloniser l'ensemble des souris. En particulier, des bactéries de la famille *Bacteroidetes* et issues du microbiote de la jumelle mince se sont révélées

capables de coloniser les souris qui avaient reçu le microbiote de la jumelle obèse. Ces bactéries pourraient donc être responsables de la protection observée.

Ces résultats indiquent qu'il existe non seulement un type de microbiote capable de rendre obèse, mais aussi un microbiote capable de protéger contre le développement de l'obésité et susceptible de remplacer le microbiote obésogène. On pourrait donc imaginer, chez des patients obèses, de remplacer le microbiote intestinal existant par un microbiote capable de limiter le développement de l'obésité.

## Soigner avec du microbiote ?

Ce procédé, nommé transplantation fécale, est appliqué depuis des décennies à des patients atteints d'infections récurrentes à *Clostridium difficile*, une bactérie responsable de colites potentiellement mortelles. Dans ce cas, la transplantation fécale se révèle trois à quatre fois plus efficace que les antibiotiques ! Chez des patients obèses, la méthode a été utilisée pour la première fois à l'hôpital de Groningen, aux Pays-Bas. Le microbiote intestinal de donneurs minces a été infusé à des donneurs obèses souffrant d'un syndrome métabolique (un ensemble de symptômes liés à un mauvais métabolisme). Bien que ce traitement n'ait eu aucun impact sur le poids des patients receveurs, leur sensibilité à l'insuline a été améliorée, avec des effets perdurant six semaines après l'infusion du microbiote.

Si cette méthode n'est probablement pas amenée à être généralisée dans le traitement de l'obésité et des pathologies associées, elle montre qu'une modification du microbiote intestinal peut améliorer, chez l'homme, des paramètres physiologiques liés à ces pathologies. De ce fait, de nouvelles stratégies visant à moduler le microbiote intestinal, en particulier nutritionnelles, pourraient voir le jour prochainement afin de combattre le développement de l'obésité. En particulier, l'utilisation de prébiotiques, c'est-à-dire de sucres complexes échappant à la digestion dans l'intestin grêle et favorisant la croissance ou l'activité des bactéries intestinales bénéfiques à notre santé, pourrait corriger les déséquilibres du microbiote associés à l'obésité et contribuer à une perte de poids, dans le cadre d'une prise en charge plus générale de la pathologie. ■



# Les maladies mentales viennent-elles du ventre ?

V. Daugé, M. Jaglin, L. Naudon et S. Rabot

Les indices d'une implication des bactéries intestinales dans certaines maladies mentales s'accumulent. Faut-il soigner celles-ci par le ventre plutôt que par le cerveau ?

**N**otre tube digestif abrite une communauté microbienne comptant près de cent mille milliards de bactéries. Composé d'environ un millier d'espèces différentes, ce « microbiote intestinal » représente une diversité génétique énorme. On le considère aujourd'hui comme un véritable organe, situé à l'interface des aliments ingérés, qu'il contribue à digérer, et de la muqueuse intestinale. Il échange des signaux moléculaires avec cette dernière, ce qui lui permet *in fine* de communiquer avec tout l'organisme. Au cours des dix dernières années, le séquençage du génome du microbiote (le métagénome) et l'analyse des espèces chimiques qu'il produit ont progressé grâce à diverses avancées techniques. Les chercheurs ont alors accumulé des preuves d'un lien entre la physiologie de l'hôte et le microbiote, qui va jusqu'à influencer le cerveau.

On a ainsi montré que certaines maladies étaient associées à des déséquilibres du microbiote, nommés dysbioses. L'encéphalopathie hépatique est l'une d'elles. Ce syndrome neuropsychiatrique se manifeste, entre autres, par de l'anxiété et des

## L'ESSENTIEL

- **Le microbiote intestinal communique avec le cerveau par les voies sanguine et nerveuse. Il influe ainsi sur le comportement.**
- **Des déséquilibres du microbiote pourraient être en cause dans certaines maladies neurodéveloppementales ou psychiatriques, telles que l'autisme et la dépression.**
- **Des résultats préliminaires suggèrent que ces maladies pourraient être soignées en corrigeant ces déséquilibres.**

© DmitriMironov/shutterstock.com

troubles de l'humeur et de la cognition. Il est principalement causé par une insuffisance hépatique (un dysfonctionnement du foie), mais il se caractérise aussi par une composition particulière du microbiote intestinal. Ce dernier produit en quantité excessive certaines substances, tel l'ammoniac, qui ne sont plus détoxifiées par le foie et s'accumulent de façon anormale dans la circulation sanguine et le cerveau.

L'utilisation d'antibiotiques ou de prébiotiques (des composés alimentaires non digestibles qui stimulent l'activité ou la croissance des bactéries intestinales) permet de diminuer les troubles neuropsychiatriques, signe d'une influence du microbiote sur le cerveau. Cette influence s'exerce-t-elle même dans un organisme sain ? Joue-t-elle un rôle dans d'autres maladies du système nerveux central ? Par quels mécanismes les bactéries intestinales peuvent-elles agir à distance sur le cerveau ? C'est à ce type de questions qu'un nombre croissant de chercheurs tentent de répondre depuis quelques années.

Les biologistes ont mis au point deux stratégies pour étudier l'effet du microbiote



intestinal sur le cerveau. La première se fonde sur des animaux dits axéniques, qui sont privés de ce microbiote ; on observe les dysfonctionnements de leur organisme et on tente de les corriger par l'inoculation d'un microbiote. La seconde stratégie, appliquée à la fois chez l'homme et chez l'animal, consiste à moduler le microbiote intestinal par l'administration d'antibiotiques, de prébiotiques et de probiotiques (des bactéries ou des levures qui ont divers effets sur le microbiote, dont elles corrigent les déséquilibres dans certains cas), puis à analyser les conséquences.

Chez les rongeurs axéniques, le principal dysfonctionnement est une hypersensibilité au stress (voir l'encadré page 44), constatée pour la première fois en 2004 par Nobuyuki Sudo, de l'Université de Ky sh , au Japon, et ses collègues. Après avoir immobilisé des souris axéniques et des souris normales pendant une heure, les chercheurs ont montré que la concentration sanguine de corticostérone, une hormone liée au stress, était doublée chez les animaux dépourvus de microbiote. Par la suite, ce résultat a été confirmé à plusieurs reprises, d'abord chez la souris à l'Université McMaster au Canada et à l'Université de Cork en Irlande, puis chez le rat par notre équipe à l'Inra.

Le microbiote semble donc avoir un effet modérateur sur la réponse au stress. Peut-on obtenir un effet déstressant en le modulant ? Deux études réalisées en 2011 et 2012 par Javier Bravo, de l'Université de Cork, et ses collègues, et par Afifa Ait-Belgnaoui, de l'Inra, le suggèrent. Les chercheurs ont montré que l'administration de bactéries probiotiques à des rats et des souris atténue la libération de corticostérone provoquée par des situations stressantes.

Au niveau comportemental, la réponse au stress se traduit par divers effets : combat, fuite, comportements anxieux... Ces derniers ont été les plus étudiés, à l'aide de tests consistant à analyser la réaction de rongeurs placés dans des situations anxiogènes : forte luminosité, espace ouvert non protégé... Au cours de ces tests, la réponse comportementale des rongeurs axéniques diffère presque toujours de celle de leurs congénères. Les comportements anxieux peuvent être augmentés ou atténués selon les rongeurs et les tests utilisés (ces comportements dépendent de multiples paramètres et ne varient pas forcément de la même



**LES SYMPTÔMES DE L'AUTISME**, notamment le manque de sociabilité, ont pu être atténués chez des souris en agissant sur les bactéries intestinales.



## ■ LES AUTEURS

Valérie DAUGÉ, Mathilde JAGLIN, Laurent NAUDON et Sylvie RABOT sont respectivement directrice de recherche, doctorante et chargés de recherche à l'Institut Micalis (UMR1319), au Centre Inra de Jouy-en-Josas.

## ■ BIBLIOGRAPHIE

M. Crumeyrolle-Arias *et al.*, *Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats*, *Psychoneuroendocrinology*, vol. 42, pp. 207-217, 2014.

J. A. Gilbert *et al.*, *Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders*, *Cell*, vol. 155, pp. 1446-1448, 2013.

façon que la concentration de corticostérone), de sorte que le sens de la régulation exercée par le microbiote fait débat. En revanche, l'inoculation d'un microbiote aux animaux axéniques conduit toujours à une normalisation du comportement anxieux, ce qui confirme l'existence de cette régulation.

## Une influence sur les émotions

De façon générale, le microbiote influencerait la réactivité émotionnelle, comme le suggère une étude réalisée en 2013 par Kirsten Tillisch, de l'Université de Californie à Los Angeles, et ses collègues. Des femmes ayant consommé durant un mois un produit laitier enrichi en probiotiques accordaient moins d'attention à des stimulus émotionnels négatifs, tels des visages exprimant la peur ou l'anxiété; en outre, l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) a révélé que cette consommation

modifiait l'activité de structures cérébrales impliquées dans la perception sensorielle et le contrôle des émotions.

En 2013, l'équipe de Timothy Dinan, à l'Université de Cork, a montré que l'absence de microbiote détériore le comportement social. Par exemple, dans un test de sociabilité utilisant un dispositif à trois chambres, les souris axéniques préfèrent la chambre vide à celle hébergeant un congénère, et vont plus volontiers vers une souris qu'elles connaissent que vers une inconnue. Ce comportement traduit une motivation sociale moindre et une peur de la nouveauté. L'inoculation d'un microbiote rétablit chez ces souris un comportement social comparable à celui de souris normales. Nous avons abouti à la même conclusion chez le rat en 2014: des rats axéniques mis en présence d'un congénère inconnu engagent moins de contacts sociaux que des animaux normaux.

Les mécanismes impliqués restent à préciser, mais diverses modifications

## DES BACTÉRIES DÉSTRESSANTES

Plusieurs expériences sur des rongeurs suggèrent que les bactéries intestinales modèrent la réponse au stress. En effet, placés en situation stressante, des souris ou des rats ont une plus grande concentration sanguine de corticostérone, hormone du stress équivalente au cortisol

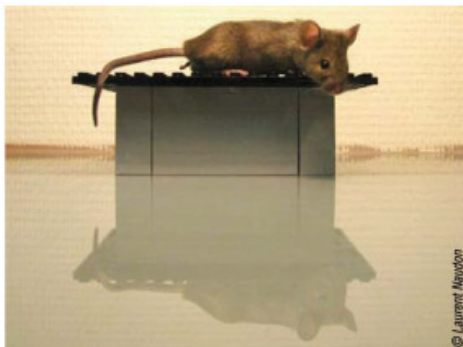
chez l'homme, s'ils n'ont pas de microbiote intestinal.

Cette hormone est synthétisée par les glandes surrénales, situées au-dessus des reins, à la suite d'une cascade de réactions déclenchée par une région du cerveau, l'hypothalamus. Elle a de nombreuses actions, qui permettent à l'organisme de se

défendre face au stimulus stressant : augmentation de la pression sanguine, mobilisation des ressources énergétiques... Elle se lie aussi à des récepteurs spécifiques sur les neurones de l'hippocampe, une région du cerveau essentielle à diverses fonctions (apprentissage, mémoire, etc.). Un stress intense peut alors

conduire à une concentration excessive de corticostérone et à une dégradation de ces fonctions.

Une piste pour diminuer la réponse au stress est alors de moduler le microbiote intestinal. Plusieurs équipes y sont parvenues chez les rongeurs, grâce à l'administration de probiotiques.



**LES COMPORTEMENTS ANXIEUX** sont une manifestation possible de la réponse au stress. Chez les rongeurs, on les quantifie grâce à divers dispositifs expérimentaux. Plus une souris est anxieuse, plus elle met de temps à descendre d'une plate-forme (à gauche), et plus elle s'abrite dans les bras fermés d'un dispositif en croix (à droite).





chimiques du cerveau ont été observées. Les bactéries intestinales influent notamment sur la concentration cérébrale de plusieurs neurotransmetteurs (les substances assurant la communication entre neurones) tels que la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline, et sur celle de neurotrophines (des protéines favorisant la croissance et la survie des neurones). Ainsi, chez les animaux axéniques ou qui ont consommé des probiotiques, les concentrations de ces substances sont modifiées dans plusieurs régions du cerveau. La façon dont le microbiote influe sur ces concentrations est encore inconnue.

## Un lien entre microbiote et autisme

Ces études révèlent l'influence du microbiote sur le cerveau et les effets néfastes de ses déséquilibres. Certaines pathologies neurodéveloppementales ou psychiatriques humaines seraient-elles liées à de tels déséquilibres? Nous avons vu que pour un syndrome neuropsychiatrique complexe, l'encéphalopathie hépatique, ce lien est établi. Un faisceau d'indices suggère une implication du microbiote dans d'autres pathologies, telles que les maladies du spectre de l'autisme et les troubles de l'humeur (voir l'encadré page 46).

Ainsi, plusieurs travaux ont révélé que le microbiote intestinal d'enfants autistes présentait des différences avec celui d'enfants témoins. L'activité métabolique du microbiote était également particulière, comme l'ont révélé les métabolites retrouvés dans les matières fécales et dans l'urine. Précisons cependant que dans ces études, beaucoup d'enfants autistes avaient reçu de façon répétée dans leur jeune âge des antibiotiques à large spectre, ou suivaient un régime alimentaire spécifique en raison de troubles gastro-intestinaux fréquents. Ces deux éléments ont pu causer un déséquilibre du microbiote intestinal sans rapport avec leur pathologie.

Néanmoins, l'hypothèse d'un rôle du microbiote dans l'autisme est accréditée par des résultats publiés en 2013 et obtenus par l'équipe de Sarkis Mazmanian, de l'Institut de technologie de Californie (Caltech), à Pasadena, sur un modèle de souris imitant les anomalies comportementales de la maladie: comportement asocial et stéréotypé, anxiété, déficit de vocalisations (assimilable à des troubles

de la communication)... Le microbiote de ces souris présentait des particularités de composition et d'activité métabolique qui évoquaient celles des enfants autistes. Les chercheurs ont ensuite montré que la modification du microbiote intestinal peut améliorer les anomalies comportementales de ces souris: les symptômes de celles traitées avec une souche bactérienne de l'espèce *Bacteroides fragilis* se sont atténués, tandis que leur microbiote se normalisait.

Quelques résultats commencent à être obtenus chez l'homme. En 2000, les équipes de Richard Sandler, de l'Hôpital pour enfants Rush, à Chicago, et de Sidney Finegold, de l'Université de Californie à Los Angeles, ont mené un essai clinique chez un petit groupe d'enfants âgés de quatre à sept ans et atteints d'autisme régressif (une forme d'autisme apparaissant tardivement, après l'âge de 18 mois). Les enfants ont reçu de la vancomycine, un antibiotique ciblant certains groupes de bactéries intestinales dont la composition est différente chez les personnes autistes (et chez les modèles de souris autistes). Leurs anomalies comportementales se sont alors atténuées et leur capacité à s'exprimer s'est améliorée. Ces résultats étayaient l'hypothèse d'une implication du microbiote intestinal dans l'autisme. De nombreux autres essais cliniques seront cependant nécessaires pour la confirmer.

## Un antibiotique qui soigne la dépression ?

Qu'en est-il des troubles de l'humeur, telle la dépression? Plusieurs travaux ont montré que la composition du microbiote intestinal est bouleversée chez des rongeurs présentant un comportement de type dépressif, provoqué soit par une séparation de leur mère dans la petite enfance, soit par la mise hors service de leur système olfactif à l'âge adulte (par l'intermédiaire d'une opération chirurgicale au cerveau). Chez l'homme, une équipe de la Faculté de médecine d'Izumo, au Japon, a découvert en 2012 qu'un antibiotique, la minocycline, atténue les symptômes dépressifs, tels que la tristesse, les insomnies, l'anxiété, etc. Malheureusement, aucune analyse du microbiote intestinal n'a été réalisée dans cette étude, de sorte qu'on ignore si l'effet bénéfique est dû à une modification du microbiote ou aux propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices de la minocycline (qui limite la mort des neurones et le stress oxydant).

## Glossaire

### Animal axénique

Animal dépourvu de microbiote intestinal, car né et élevé en conditions stériles.

### Cytokines

Molécules synthétisées par les cellules du système immunitaire et agissant à distance sur d'autres cellules. Certaines peuvent causer des inflammations.

### Prébiotiques

Composés alimentaires non digestibles qui améliorent la santé de l'hôte en stimulant la croissance ou l'activité d'un nombre limité de bactéries intestinales.

### Probiotiques

Bactéries ou levures qui, administrées en quantité adéquate, améliorent la santé de l'hôte. Ces organismes ne s'installent pas durablement dans le tube digestif, mais peuvent influencer sur le microbiote.



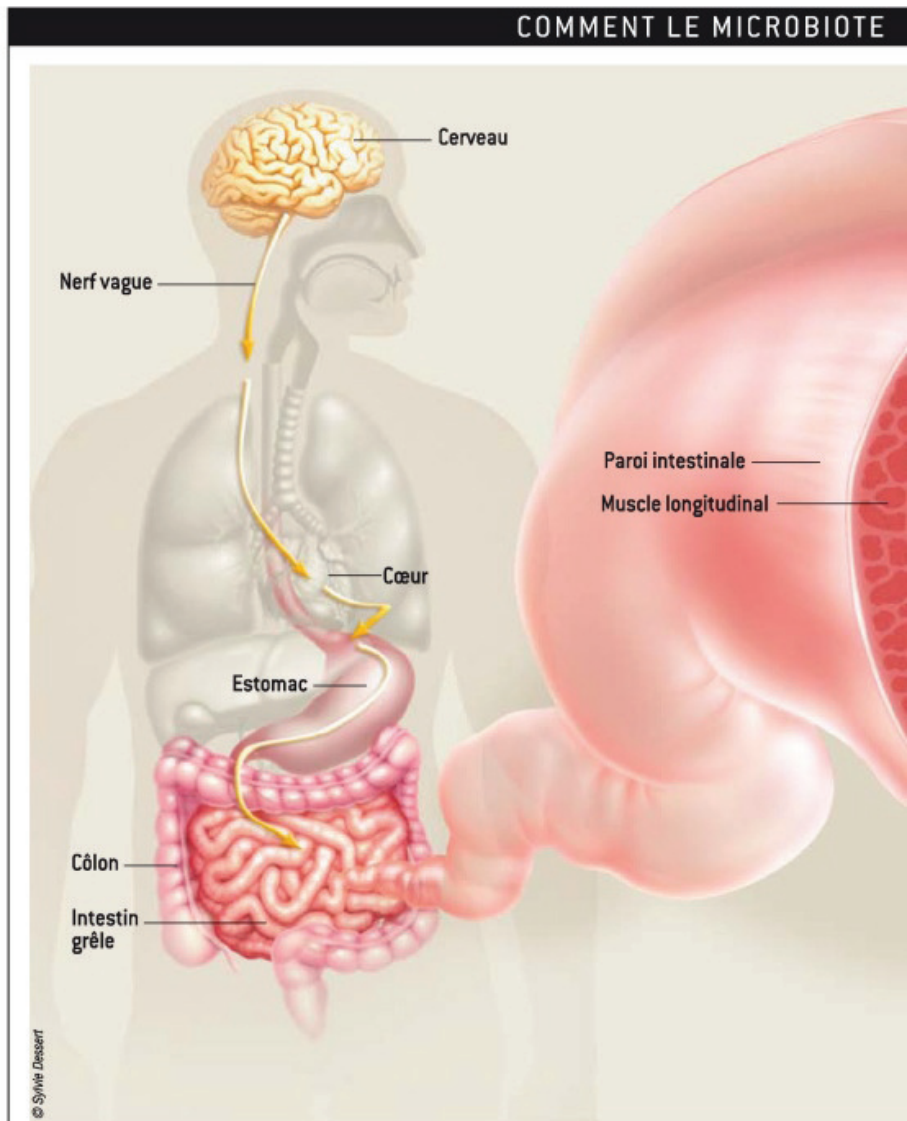
D'autres essais cliniques ont montré que la consommation de bactéries probiotiques atténue le niveau d'anxiété et améliore l'humeur ou l'état émotionnel d'individus à tendance dépressive. Cet effet favorable des probiotiques a aussi été observé sur des modèles animaux de dépression. Par exemple, l'administration du probiotique *Bifidobacterium infantis* à des rats rendus « dépressifs » par une séparation précoce de leur mère améliore leur comportement. Parallèlement, plusieurs paramètres perturbés par la séparation redeviennent normaux, tels que le fonctionnement du système immunitaire et la concentration de noradrénaline (un neurotransmetteur dont le déficit serait une des causes de la dépression) dans le tronc cérébral, où elle est synthétisée.

Là encore, de nombreux essais cliniques devront être réalisés pour établir l'efficacité des probiotiques dans le traitement de la dépression. Ces études préliminaires ont tout de même conduit l'équipe de T. Dinan à proposer de définir une nouvelle classe de probiotiques, les psychobiotiques : il s'agirait de micro-organismes vivants qui améliorent les symptômes de patients souffrant d'une maladie psychiatrique, en produisant dans leur intestin des molécules susceptibles d'interagir avec le cerveau.

## Des ponts entre intestin et cerveau

Les mécanismes qui lient ces maladies aux bactéries intestinales restent à élucider, mais on connaît plusieurs moyens par lesquels le microbiote influe sur le cerveau. Deux catégories de molécules seraient en cause : d'une part, celles produites par l'activité métabolique des bactéries et libérées dans l'intestin (il s'agit par exemple d'acides gras issus d'un processus de fermentation) ; d'autre part, celles qui constituent l'enveloppe des bactéries, leurs cils ou leurs flagelles (des prolongements cellulaires dotés de fonctions sensorielles ou motrices). L'action de ces molécules sur le cerveau peut être directe ou indirecte. Dans le premier cas, elles passent dans le sang ou activent les voies nerveuses innervant la muqueuse intestinale. Dans le second, elles provoquent la libération par la muqueuse de certains composés, qui à leur tour passent dans le sang ou activent les voies nerveuses (voir l'encadré ci-contre).

Les bactéries intestinales libèrent dans l'intestin des molécules très variées,



© Sylvie Desserit

**L**e microbiote intestinal agit sur le cerveau par les voies sanguines et nerveuses.

Il sécrète et libère toutes sortes de molécules (billes vertes), qui rencontrent les villosités tapissant l'intestin. Chaque villosité comprend une couche externe, dite épithéliale, composée de cellules épithéliales et endocrines, ainsi qu'une couche sous-épithéliale, truffée de terminaisons nerveuses et de vaisseaux sanguins (zoom à droite). Des cellules immunitaires glissent des prolongements entre les cellules épithéliales.

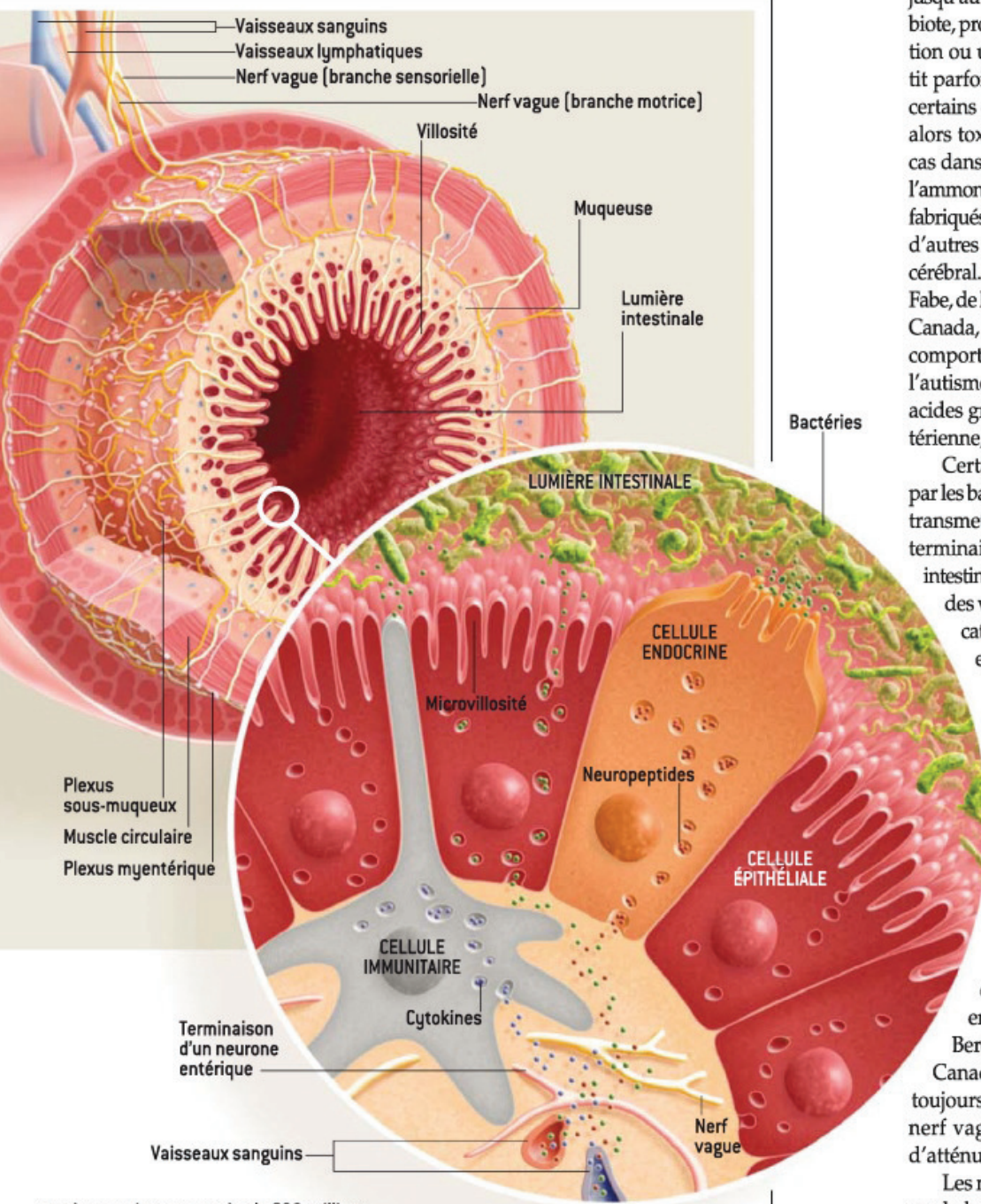
Une partie des molécules produites par les bactéries traversent les cellules épithéliales, tandis que d'autres se fixent sur les prolongements des cellules immunitaires ou sur les cellules endocrines. Ces deux derniers types de cellules réagissent en libérant d'autres composés dans la couche sous-épithéliale. Les cellules immunitaires produisent des cytokines (billes bleues), les cellules endocrines des neuropeptides (billes rouges). Cette réponse peut aussi être déclenchée par

les molécules constituant la structure externe des bactéries. Dans certains cas, par exemple lors d'un stress, la perméabilité augmente et des fragments de bactéries en décomposition passent entre les cellules épithéliales pour atteindre également la couche sous-épithéliale.

Une fois arrivées dans cette couche, toutes ces molécules peuvent passer dans le sang ou activer les neurones du « système nerveux entérique », en se fixant sur leurs récepteurs membranaires. Ce



## AGIT-IL SUR LE CERVEAU ?



Le système nerveux entérique, qui compte près de 200 millions de neurones, est divisé en deux composantes : le plexus myentérique, qui commande les contractions musculaires et fait progresser les aliments dans l'intestin, et le plexus sous-muqueux, qui est sensible à l'environnement chimique et régule les sécrétions intestinales. Le système nerveux entérique influence sur le cerveau, notamment via le nerf vague.

Les molécules qui passent dans le sang ont également divers effets sur le cerveau.

L'ammoniac fabriqué par les bactéries est toxique pour les neurones quand il est en quantité excessive. Les cytokines peuvent causer une inflammation des tissus nerveux. Les neuropeptides sont susceptibles d'activer les neurones. Les mécanismes liant les déséquilibres du microbiote à certaines maladies mentales restent à préciser, mais les modes d'action potentiels ne manquent donc pas.

susceptibles d'être transportées par le sang jusqu'au cerveau. Un déséquilibre du microbiote, provoqué par exemple par une infection ou un traitement antibiotique, aboutit parfois à une production excessive de certains de ces composés, qui deviennent alors toxiques pour l'organisme. C'est le cas dans l'encéphalopathie hépatique, où l'ammoniac et les acides gras à chaîne courte fabriqués par le microbiote concourent, avec d'autres composés, au dysfonctionnement cérébral. En 2010, l'équipe de Derrick MacFabe, de l'Université de Western Ontario, au Canada, a reproduit chez le rat des troubles comportementaux assimilables à ceux de l'autisme en injectant dans le cerveau des acides gras à chaîne courte d'origine bactérienne, l'acétate et le propionate.

Certaines des molécules synthétisées par les bactéries sont identiques aux neurotransmetteurs humains. Activent-elles les terminaisons nerveuses de la muqueuse intestinale ? On l'ignore, mais l'implication des voies nerveuses dans la communication entre le microbiote et le cerveau est avérée. Les bactéries intestinales agissent sur le système nerveux entérique, un ensemble de neurones situés dans la paroi intestinale et connectés au cerveau par l'intermédiaire du nerf vague. Ainsi, chez la souris, plusieurs expériences ont montré que l'administration de bactéries probiotiques diminue l'excitabilité d'une population de ces neurones, les neurones sensoriels entériques. Deux études réalisées en 2011 par les équipes de Premysl Bercik, de l'Université McMaster, au Canada, et de J. Bravo ont aussi révélé, toujours chez la souris, qu'une section du nerf vague empêchait les probiotiques d'atténuer un comportement anxieux.

Les mécanismes moléculaires par lesquels les bactéries intestinales agissent sur les terminaisons nerveuses entériques restent à préciser. Certains seraient en tout cas indirects : selon plusieurs études, le microbiote module l'activité des cellules endocrines de la muqueuse intestinale. Ces cellules sécrètent des petites protéines qui influent sur les neurones, les neuropeptides. Les neuropeptides modulent par exemple la satiété ou l'anxiété, agissant localement sur le système entérique, mais aussi à distance sur le cerveau grâce à leur passage dans le sang.



## Quelles sont les maladies mentales liées au microbiote ?

**Le microbiote intestinal jouerait un rôle dans plusieurs troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques.**

### Troubles autistiques

Ils se manifestent par une altération qualitative des interactions sociales et de la communication, ainsi que par le caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités.

### Troubles de l'humeur

Ils sont de plusieurs types. La dépression se caractérise par des épisodes de détérioration de l'humeur accompagnés

d'une faible estime de soi ou d'une perte de plaisir ou d'intérêt dans des activités habituellement ressenties comme agréables pour l'individu ; on mesure la sévérité des symptômes grâce à des questionnaires à choix multiple, tels que l'échelle de dépression de Hamilton. Les troubles bipolaires sont définis par la fluctuation anormale de l'humeur, oscillant entre joie et irritabilité, entre dépression et euthymie

(état où l'humeur est normale, sans dépression ni euphorie).

### Troubles anxieux

Ils sont caractérisés par un sentiment d'inconfort physique et psychologique qui nuit aux activités familiales, professionnelles et sociales. En font partie les troubles paniques (qui se manifestent par de fortes crises d'angoisse et par une perte de contrôle de la situation, survenant de façon inattendue), l'agoraphobie (la peur de la foule), les phobies sociales, les troubles obsessionnels compulsifs,

les états de stress post-traumatique, l'anxiété généralisée et les troubles anxieux déclenchés par une affection médicale ou une intoxication.

### Troubles des conduites alimentaires

Ces troubles complexes sont caractérisés par des habitudes alimentaires anormales, une crainte intense de prendre du poids et une grande préoccupation par rapport à l'image corporelle. Ils comprennent l'anorexie, la boulimie et d'autres troubles prenant des formes diverses.

Les cellules endocrines de l'intestin présentent de fins prolongements, qui sont en contact direct avec les bactéries. En culture cellulaire, l'activation de récepteurs situés sur ces prolongements par des molécules de l'enveloppe bactérienne provoque la sécrétion de cholécystokinine, un neuropeptide. D'autres travaux montrent que l'administration d'un mélange de probiotiques et de prébiotiques à des rats augmente la concentration sanguine d'un autre neuropeptide, le neuropeptide Y.

Le microbiote module d'autres types d'activités dans les cellules endocrines de l'intestin. Chez les rongeurs, la consommation d'une souche probiotique de *Lactobacillus acidophilus* augmente le nombre de récepteurs sensibles aux opiacés et aux cannabinoïdes à la surface de ces cellules. Cela provoque une baisse de sensibilité à la douleur, témoin d'un effet sur le cerveau dont les mécanismes sont à éclaircir.

Outre les systèmes nerveux et endocriniens, les bactéries intestinales font aussi réagir les cellules immunitaires qui peuplent la muqueuse. Dans certains cas de déséquilibre du microbiote ou d'invasion par des bactéries pathogènes, ces cellules produisent des molécules, les cytokines, qui entraînent des inflammations. Ces cytokines atteignent parfois le cerveau, où elles déclenchent une seconde production de cytokines pro-inflammatoires, cette fois par les cellules dites microgliales. Il s'ensuit une inflammation du tissu nerveux, qui

s'accompagne de perturbations du comportement, telles qu'une perte d'intérêt pour l'environnement physique et social, une perte d'appétit ou des altérations cognitives.

Inversement, des études chez le rat ont montré que certaines bactéries probiotiques entraînent une baisse de la concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le sang et un ralentissement de la dégradation des neurotransmetteurs dans le cortex cérébral. Toujours chez le rat, le probiotique *Lactobacillus farciminis* atténue l'augmentation des concentrations cérébrales de cytokines pro-inflammatoires

## Des chercheurs ont atténué le niveau d'anxiété de souris en remplaçant leur microbiote par celui de congénères moins anxieuses.

consécutives à un stress. Ce probiotique limiterait l'accroissement de la perméabilité intestinale entraînée d'ordinaire par le stress, et donc l'accessibilité des composés bactériens aux cellules immunitaires productrices de cytokines.

Notre connaissance du rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie des maladies neurodéveloppementales et psychiatriques est encore sommaire. Les progrès passeront par une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels ce microbiote dialogue avec le cerveau. Un accent particulier devra être mis sur l'étude

de la période néonatale, cruciale tant pour l'établissement du microbiote intestinal que pour la maturation du cerveau. Nous l'avons vu, des rongeurs dépourvus de microbiote ont une sensibilité exacerbée au stress, qui peut être atténuée par l'inoculation d'un microbiote ; cependant, cette intervention n'est efficace que si elle a lieu peu après la naissance. À l'âge adulte, la normalisation de la sensibilité au stress n'est plus possible, suggérant que le microbiote agit sur le développement de certaines structures cérébrales.

Par ailleurs, les analyses du microbiote intestinal de patients souffrant de maladies neurodéveloppementales ou psychiatriques sont aujourd'hui trop peu nombreuses. Leur développement, permis par l'essor des techniques de séquençage du métagénome, sera déterminant pour mieux connaître la physiopathologie de ces maladies et pour concevoir de nouvelles thérapies fondées sur la correction des déséquilibres du microbiote. Les travaux effectués chez les rongeurs avec des probiotiques et des prébiotiques sont encourageants. Il pourrait aussi être intéressant de greffer des microbiotes, comme le suggère une étude originale conduite à l'Université McMaster au Canada : en 2011, P. Bercik et ses collègues sont parvenus à atténuer le niveau d'anxiété de souris en remplaçant leur microbiote par celui de congénères moins anxieuses. ■