

## LA RÉCENTE GLOIRE DE L'INTESTIN

Pourquoi et comment notre flore intestinale se trouve-t-elle propulsée au cœur d'une révolution scientifique et médicale ? **Pascale Cossart** dévoile comment la convergence, inattendue, de technologies de pointe a ouvert ces voies insoupçonnées.

**L'**on sait depuis des siècles que notre intestin participe à la dernière étape de la digestion et nourrit notre corps, en laissant passer, à travers ce qu'on appelle la barrière intestinale, tous les composants importants que notre alimentation nous apporte, protéines, sucres, lipides, vitamines et autres oligoéléments que nous ne savons pas fabriquer et dont notre corps a quotidiennement besoin.

### TRIBUNE

Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, des académiciens nous montrent comment des théories, des résultats ou des applications peuvent dépasser ce qui avait été imaginé par les chercheurs... ouvrant ainsi de nouvelles et insoupçonnables perspectives.

Depuis des générations, on savait aussi que l'intestin, ce tube digestif long de plus de six mètres, contient ce que l'on nommait jusqu'à récemment de façon très poétique la flore intestinale – et que celle-ci est sensible aux antibiotiques, ces médicaments qui tuent les bactéries. Afin de reconstituer la flore intestinale après un traitement aux antibiotiques, le médecin prescrit de l'Ultra-Levure et conseille de manger yaourts ou laitages similaires car ils contiennent des micro-organismes.

Lors d'une gastro-entérite, l'intestin se vide de son contenu mais, après quelques jours, la flore se reconstitue et l'organisme peut à nouveau profiter au maximum des aliments que chaque repas lui ap-

porte. Si la gastro-entérite persiste, le médecin prescrit une coproculture – une analyse des selles –, qui vise à rechercher dans la flore intestinale lequel des microbes connus pour être capables de provoquer une telle catastrophe a pu s'introduire chez l'individu malade et provoquer l'infection. Cette coproculture se fait en laboratoire spécialisé et cherche à isoler le germe coupable. Souvent, elle y réussit d'ailleurs... mais pas toujours, car cette flore intestinale est une jungle appelée microbiote, composée de milliards de bactéries, d'archées, de virus, d'amibes et d'autres micro-organismes, dont beaucoup sont incultivables et ne poussent pas dans des conditions de coproculture classiques. Ceux-ci font l'objet de découvertes récentes passionnantes qui montrent en particulier que la flore intestinale ne sert pas qu'à la digestion !

Le microbiote est un organe en soi qui, dans les premières années de la vie, participe au développement de l'organisme, joue un rôle clé dans la résistance aux infections, met en place un système de surveillance immunitaire très efficace. Fait encore plus étonnant, il communique avec notre cerveau, soit en produisant des substances qui migrent jusqu'à celui-ci, via les nerfs ou le sang, soit en stimulant les cellules de la paroi intestinale à produire des composés tels que la sérotonine, un neuro-transmetteur qui influe sur notre psychisme (c'est un antidépresseur) et migre lui aussi jusqu'au cerveau.



## PROFIL

Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences depuis janvier 2016, **Pascale Cossart** est biologiste, professeur à l'Institut Pasteur. Ses travaux portent sur les mécanismes impliqués dans les infections bactériennes. Grâce à des approches multidisciplinaires, elle a lancé la « microbiologie cellulaire ». Elle a reçu de nombreuses distinctions, entre autres les prix L'Oréal-Unesco for Women in Science (1998) et Balzan (2013).

ACADÉMIE DES SCIENCES SIMON CASSANAS

Un pan de recherches complet vient de s'ouvrir, une discipline nouvelle a vu le jour – le grand public l'a découvert avec « le Charme discret de l'intestin », le livre de l'Allemande Giulia Enders, qui fut un énorme succès de librairie (voir « En savoir plus »). C'est un bouleversement total dans les laboratoires de recherche, en particulier dans les laboratoires de microbiologie fondamentale ou médicale. Pourquoi ?

### **GÉNOMIQUE, MÉTAGÉNOMIQUE, BIO-INFORMATIQUE : LES ACTEURS D'UNE RÉVOLUTION INCROYABLE**

Tous les organismes vivants ont des chromosomes (eux-mêmes faits d'ADN). Les bactéries n'en ont qu'un seul, circulaire, entortillé sur lui-même, et qui, comme tous les chromosomes, est fait d'une succession de gènes que les bactéries – et tous les organismes vivants – transmettent à leur descendance. On parle de patrimoine génétique.

Dans les laboratoires, depuis une quarantaine d'années, la structure des gènes, et par conséquent l'analyse de leur fonction et de leur rôle – essentiel ou accessoire –, est devenue possible grâce à des techniques primées par le prix Nobel que l'on appelle

séquençage de l'ADN ou génomique. Pour ce faire, on fait croître la bactérie à laquelle on s'intéresse, on l'« ouvre » par des moyens chimiques ou des ultrasons, on isole le génome et on le séquence. Au début des années 2000, cet exercice prenait environ deux ans par bactérie et coûtait extrêmement cher (2 millions d'euros pour un génome de bactérie). La technologie a évolué de façon vertigineuse. Tout s'est automatisé, le séquençage est devenu beaucoup plus rapide – passons sur les évolutions successives. On séquence maintenant un génome bactérien en une journée ! Et ceci pour moins de 1 000 euros.

Mais surtout, grâce à l'analyse bio-informatique, qui a elle aussi progressé à pas de géant et de façon totalement imprévisible, il n'est plus nécessaire d'isoler les bactéries : on prend un ensemble de micro-organismes – un microbiote –, on « ouvre tout » et on séquence sans trier. C'est l'ordinateur qui assemble les génomes ou MAGs (metagenome-assembled genomes). Cette nouvelle ère, celle de la métagénomique, a commencé il y a une dizaine d'années. L'outil informatique est capable de faire l'inventaire de tous ou presque tous les génomes présents dans un échantillon à un moment donné. Avantage majeur, cette approche donne accès à toutes les bactéries incultivables qui n'apparaissent pas dans les coprocultures classiques. N'oublions pas que le contenu intestinal est un milieu strictement anaérobie et que beaucoup de bactéries ne survivent pas en présence d'oxygène.

### **BIODIVERSITÉ : À CHACUN SON MICROBIOTE !**

Alors que les premiers grands microbiologistes comme Pasteur et Koch cherchaient à isoler l'agent responsable d'une maladie telle que le choléra ou la tuberculose, les scientifiques étudient maintenant les microbiotes dans leur ensemble et leur rôle chez l'homme en bonne santé et chez les patients. C'est un foisonnement d'études qui montrent que l'homme en bonne santé a mis en place son microbiote dès les premières années de sa vie, que de très nombreuses espèces différentes sont présentes dans le microbiote intestinal et que cette grande variété d'espèces est un marqueur de bonne santé et de résistance aux infections, mais qu'elle diminue avec l'âge. Elle peut aussi s'appauvrir dans le cas d'une alimentation peu variée et bien sûr après des traitements aux antibiotiques en série.

La composition des microbiotes est de mieux en mieux connue et l'on commence à bien repérer les différences entre populations des pays les plus industrialisés et celles de pays ou régions qui le sont beaucoup moins. On comprend comment le microbiote subit l'influence de divers paramètres environne- »

**La bio-informatique a ouvert l'ère de la métagénomique, grâce à elle, plus besoin d'isoler les bactéries : on prend un microbiote, on "ouvre tout" et on séquence sans trier.**

### On se trouve à une période très prometteuse où l'on pourra adapter les traitements selon les bactéries et autres micro-organismes présents.

mentaux, comme par exemple le rythme circadien – la périodicité de 24 heures des fonctions humaines. En effet, les travailleurs de nuit ont des problèmes intestinaux dus à des changements de composition de microbiote, changements que l'on observe aussi chez les personnes subissant des décalages horaires répétés, hôtesses de l'air et pilotes. On qualifie de dysbiose l'altération de la composition du microbiote. Bien sûr, dans cette discipline récente, distinguer la cause des conséquences reste encore difficile. Par exemple on sait que le microbiote des personnes obèses est différent de celui des personnes minces, mais cette différence est-elle due à une alimentation peu équilibrée, à des facteurs génétiques, ou bien l'obésité résulte-elle de cette composition différente du microbiote ? La dysbiose, si elle devient chronique et importante, peut mener à une inflammation du tissu intestinal et à des maladies intestinales graves. Tout déséquilibre est à éviter car il peut conduire à la prolifération de bactéries opportunistes qui dans des circonstances normales sont de simples bactéries commensales. Ce que les scientifiques cherchent à trouver maintenant, c'est le rôle respectif de chaque espèce présente, certaines ayant des rôles mineurs et d'autres ayant des rôles essentiels.

#### VERS UNE MANIPULATION DES MICROBIOTES ?

Étant donné l'importance du microbiote intestinal, l'idée est née de commencer à manipuler les micro-

biotes soit par des moyens indirects en jouant sur la nutrition – et les premiers résultats, notamment dans le domaine de l'obésité, sont tout à fait encourageants –, soit en procédant à des transplantations fécales. Ces dernières ont donné de très bons résultats dans le cas de patients qui avaient subi un traitement aux antibiotiques qui avait malheureusement conduit à la prolifération d'une bactérie, *Clostridium difficile*, responsable de gastro-entérites très tenaces. On s'est aperçu qu'une transplantation fécale avec un microbiote d'une personne en bonne santé réussissait à éradiquer la gastro-entérite. Des travaux sont en cours dans le cas de bébés nés par césarienne : les travaux démontrent qu'ils ont une flore beaucoup moins riche que des enfants nés par voie basse et qu'une transplantation fécale enrichit leur flore.

#### L'AUBE D'UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE

Les micro-organismes présents dans le microbiote intestinal jouent un rôle très important dans la pharmacodynamique de tous les médicaments, y compris au cours des traitements de cancers par chimiothérapie ou même par immunothérapie. L'on se trouve donc à cette période extrêmement prometteuse où l'on pourra, après avoir analysé le microbiote d'un patient, adapter le traitement que l'on veut lui prescrire en fonction des bactéries et autres micro-organismes présents. Ce futur requiert une connaissance très approfondie de ces compositions, connaissance qui est loin d'être complète, comme le montrent deux articles publiés en février 2019. L'un décrit, après avoir analysé 11 850 microbiotes humains, la découverte de 1 952 bactéries nouvelles incultivables jusqu'ici. L'autre fait état de 4 930 espèces bactériennes nouvelles dont certaines n'ont même pas encore de nom. Oui, c'est toute une nouvelle discipline et une nouvelle médecine qui viennent de naître! ★

Exposition « Microbiote, d'après "le Charme discret de l'intestin" », à la Cité des sciences et de l'industrie, Paris.

#### EN SAVOIR PLUS

Le site de l'Académie des sciences :

[www.academie-sciences.fr](http://www.academie-sciences.fr)



« La Nouvelle Microbiologie. Des microbiotes aux CRISPR », de Pascale Cossart. Odile Jacob, 2016.

« Le Charme discret de l'intestin. Tout sur un organe mal aimé », de Giulia Enders. Actes Sud 2015 ; nouvelle édition augmentée, 2017.

Exposition « Microbiote, d'après "le Charme discret de l'intestin" », à la Cité des sciences et de l'industrie, Paris, jusqu'au 4 août 2019. [www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/expos-temporaires/microbiote/](http://www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/expos-temporaires/microbiote/)

« Microbiotes et métagénomique », de Jean Weissenbach et Abdelghani Sghir, dans la revue « Médecine/sciences », novembre 2016.

« Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine », d'Hervé Blottière et Joël Doré, dans « Médecine/sciences », novembre 2016.

