

BULLETIN N° 240
ACADÉMIE EUROPÉENNE
INTERDISCIPLINAIRE
DES SCIENCES
INTERDISCIPLINARY EUROPEAN ACADEMY OF SCIENCES



Lundi 2 décembre à 17h
à l'Institut Curie, Amphi BURG salle annexe 2
12, rue Lhomond 75005 PARIS

Conférence:

"Evolution des modes de nutrition dans les éléments fongiques forestiers - de la dégradation du bois à la symbiose."

par Francis MARTIN

Distinguished Professor at Beijing Forest University,
Directeur de Recherche /Laboratoire d'Excellence ARBRE
UMR Interactions Arbres/Micro-organismes
Institut National de la recherche Agronomique (INRA)/ Université de Lorraine

Notre Prochaine séance aura lieu le lundi 6 janvier 2019 à 17h
à l'Institut Curie, Amphi BURG salle annexe 2
12, rue Lhomond 75005 PARIS

Elle aura pour thème

Conférence:

"Comment les microbes structurent notre monde"

par Marc André SELOSSE

Professeur au Muséum national d'Histoire naturelle
Professeur invité aux universités de Gdansk (Pologne) et Kunming (Chine)
Responsable de l'Équipe Interactions et Évolution Végétale et Fongique
Institut de Systématique, Évolution, Biodiversité
UMR 7205 MNHN-CNRS-SU-EPHE-UA45

ACADÉMIE EUROPÉENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES INTERDISCIPLINARY EUROPEAN ACADEMY OF SCIENCES

PRÉSIDENT : Pr Victor MASTRANGELO
VICE PRÉSIDENT : Pr Jean-Pierre FRANÇOISE
VICE PRÉSIDENT BELGIQUE(Liège):
 Pr Jean SCHMETS
VICE PRÉSIDENT ITALIE(Rome):
 Pr Ernesto DI MAURO
VICE PRÉSIDENT Grèce (Athènes)
 Anastassios METAXAS

SECRÉTAIRE GÉNÉRALE : Irène HERPE-LITWIN
TRÉSORIÈRE GÉNÉRALE: Édith PERRIER

MEMBRES CONSULTATIFS DU CA :
 Gilbert BELAUBRE
 François BÉGON
 Bruno BLONDEL
 Michel GONDRAN

PRÉSIDENT FONDATEUR : Dr. Lucien LÉVY (†)
PRÉSIDENT D'HONNEUR : Gilbert BELAUBRE

CONSEILLERS SCIENTIFIQUES :
SCIENCES DE LA MATIÈRE : Pr. Gilles COHEN-TANNOUDJI
SCIENCES DE LA VIE ET BIOTECHNIQUES : Pr Ernesto DI MAURO

CONSEILLERS SPÉCIAUX:
ÉDITION: Pr Robert FRANCK
RELATIONS EUROPÉENNES :Pr Jean SCHMETS
RELATIONS avec AX: Gilbert BELAUBRE
RELATIONS VILLE DE PARIS et IDF:
 Michel GONDRAN et Claude MAURY
MOYENS MULTIMÉDIA et UNIVERSITÉS: Pr Alain CORDIER
RECRUTEMENTS: Pr. Sylvie DERENNE
SYNTHÈSES SCIENTIFIQUES: Jean-Pierre TREUIL
MÉCENAT: Pr Jean Félix DURASTANTI
GRANDS ORGANISMES DE RECHERCHE NATIONAUX ET INTERNATIONAUX: Pr Michel SPIRO
THÈMES ET PROGRAMMES DE COLLOQUES: Pr Jean SCHMETS

SECTION DE NANCY :
PRESIDENT : Pr Pierre NABET

décembre 2019

N°240

TABLE DES MATIERES
 p. 03 Séance du 2 décembre 2019 :
 p. 07 Documents

Prochaine séance : lundi 6 janvier 2020

Conférence:

"Comment les microbes structurent notre monde"

par Marc André SELOSSE

Professeur au Muséum national d'Histoire naturelle

Professeur invité aux universités de Gdansk (Pologne) et Kunming (Chine)

Responsable de l'Équipe Interactions et Évolution Végétale et Fongique

Institut de Systématique, Évolution, Biodiversité

UMR 7205 MNHN-CNRS-SU-EPHE-UA45

Académie Européenne Interdisciplinaire des Sciences
 Siège Social : 5 rue Descartes 75005 Paris
 Nouveau Site Web : <http://www.science-inter.com>

ACADEMIE EUROPEENNE INTERDISCIPLINAIRE DES SCIENCES

Fondation de la Maison des Sciences de l'Homme, Paris.

Séance du Lundi 2 décembre 2019/Institut Curie 17h

La séance est ouverte à 17h **sous la Présidence de Victor MASTRANGELO** et en la présence de nos Collègues Gilbert BELAUBRE, Jean BERBINAU, Françoise DUTHEIL, Claude ELBAZ, Michel GONDRAN, Claude MAURY, Marie-Françoise PASSINI, Edith PERRIER, Jacques PRINTZ, Jean SCHMETS, Jean-Pierre TREUIL.

Etait également présent notre collègue, membre correspondant Benoît PRIEUR.

Etaient excusés :François BEGON, Jean-Pierre BESSIS, Bruno BLONDEL, Jean-Louis BOBIN, Michel CABANAC, Alain CARDON, Juan-Carlos CHACHQUES, Eric CHENIN Gilles COHEN-TANNOUDJI, Alain CORDIER , Daniel COURGEAU, Sylvie DERENNE, Ernesto DI MAURO, Jean-Félix DURASTANTI, Vincent FLEURY, Robert FRANCK, Jean -Pierre FRANCOISE, Irène HERPE-LITWIN, Dominique LAMBERT, Pierre MARCHAIS, Claude MAURY Anastassios METAXAS, Jacques NIO, Pierre PESQUIES, Denise PUMAIN, René PUMAIN, Michel SPIRO, Alain STAHL

I. Conférence du Pr Francis MARTIN

A. Présentation du conférencier

Pr. Francis MARTIN

Laboratoire d'Excellence ARBRE

UMR Interactions Arbres/Micro-organismes/Institut National de la recherche Agronomique (INRA)
Université de Lorraine

Données biographiques

Francis MARTIN est **Directeur de Recherche à l'INRA** ayant reçu les "lauriers" de l'INRA en 2012. Il dirige le **groupe d'excellence ARBRE** et il est **Distinguished Professor à l'Université Forestière de Pékin en Chine**. Il a obtenu ses doctorats en sciences végétales aux universités de Nancy et Paris Sud. Il a mené de la recherche postdoctorale dans un cadre sabbatique à l'Université de Californie à Los Angeles. , au CSIRO de Perth et au Centre de Recherche Atlantique USDA. Ses principaux sujets de recherche concernent les processus de développement dans les symbioses mycorrhiziennes, l'évolution fongique , la paléogénomique comparative et l'écologie forestière. Sa recherche s a visé à comprendre comment les espèces fongiques pilotent les écosystèmes forestiers via leurs rôles dans d'importants processus dans le sol qui incluent autant la décomposition et la rotation des nutriments que la séquestration du carbone.

Formation Universitaire

- Université Henri Poincaré-Nancy I Biologie végétale , BS, 1974
- Université Henri Poincaré-Nancy I Biologie végétale , Ph.D., 1982
- Université Paris-Sud-Orsay Physiologie végétale (Sciences Doctorat), 1986
- Université de Californie Los Angeles Biologie Moleculaire (Postdoc fellow), 1986-1987

Nominations

- Professeur Distingué à l'Université Forestière de Pékin , Chine 2018-2021
- Directeur du Laboratoire d'Excellence ARBRE 2012-2019
- Directeur de Recherche Distingué à l'INRA de 2010 à aujourd'hui
- Directeur de Recherche à l'INRA de 1987 -2010
- Direction du Laboratoire d'Ecogénomique des Interactions 2001- 2009
- Direction du Département des Interactions Arbre-Microbe 2001-2009

Récompenses

- Selon l'ISI, Chercheur hautement cité 2017-2019
- Invité en tant que Talent International par le centre d'Innovation avancé de Pékin, pour l'Alimentation des Arbres par le Design moléculaire
- Prix d'Excellence Laurel Wreath en 2012; INRA
- Membre de l'Académie française d'Agriculture
- Chevalier de l'Ordre du "Mérite agricole"
- Prix Knudson en 2013 pour sa conférence à l'Université de l'Oregon
- Prix Whetzel-Westcott-Dimock pour sa conférence de 2014 à l'Université Cornell

Séjours sabbatiques

- Chercheur à l'Université d'Australie occidentale, Sydney ,2016
- Chercheur à l'USDA, ARC, Wyndmoor, PA;1997
- Chercheur au CSIRO, Perth, WA; 1990
- Bourse post-doctorale à l'Université de Californie à Los Angeles; 1986-1987

Postes de direction

- Dirige la Recherche avancée dans la Biologie des arbres et des écosystèmes forestiers(ARBRE) et au CNRS dans le programme "Initiative pour le futur" 2012-2020
- Gestionnaire des travaux du projet de la Commission Européenne FP7 "Ecofinders" 2011-2014
- Coordinateur du projet de la Commission Européenne FP7 ENERGYPOPLAR; 2008-2013
- Direction du Pôle Biologie et Technologies dans l'ensemble Forêt-Agroalimentaire-Biotechnologies-Environnement-LORraine. (FABELOR); 2005-2012
- Représentation de l'INRA à l'Agence Nationale des Sciences (ANR) "Microbial Genomics" 2008-2010
- Direction du Comité Scientifique Consultatif sur le projet canadien sur le Génome TRIA " l'épidémie de coléoptères sur les pins des montagnes"; 2008 -2012
- Direction de l'Institut de Recherche unifié sur le Génome US-DOE (JGI) *Mycorrhizal Genomics Initiative* 2010-
- Direction du projet US-DOE JGI : "*1000Génômes fongiques- Séquençage profond du pertinent Dikarya*" 2018-2021*Initiative en génomique mycorrhizale*" 2010
- Principal Chercheur dans le projet sur les interfaces entre les plantes et les microbes US DOE ORNL

- Membre du Conseil scientifique consultatif du programme du JGI sur le Génome fongique 2010-
- Membre du Comité international scientifique de la revue de l'Institut Max Planck pour la Microbiologie terrestre 2011-2017
- Membre du Comité international scientifique de la revue sur le Génome du Canada
- Président du bureau de Direction de la Société internationale Mycorrhiza, 2017-2019

Organisation de rencontres scientifiques

- Co-présidence du comité d'organisation du 13^{ème} colloque européen sur la génétique fongique, Paris 2016
- Co-présidence du comité d'organisation de la 28^{ème} conférence sur la génétique fongique, Asilomar 2012
- Présidence des comités d'organisation des 8^{ème}, 10^{ème}, 12^{ème}, 16^{ème} et 26^{ème} Symposiums *New Phytologist* et des 3^{ème} et 5^{ème} Symposiums INRA-UPSC (UPRA) sur la Biologie intégrative des plantes (2009,2015).
- Présidence des comités internationaux d'organisation pour les conférences internationales sur Mycorrhiza
- ICOM6 (Belo Horizonte, 2009) et ICOM7 (New Dehli, 2012)
- Présidence de session aux Conférences Biotechnologie des arbres 2005, ICOM5 (2007) et ICOM7 (2012) et aux Congrès internationaux de Mycologie IMC7, IMC8, IMC9..

Edition: Postes de Responsabilité

- Rédacteur de *The New Phytologist* (IF 7.5); 1991-
- Redacteur associé de *Fungal, Genetics & Biology*; 2005-
- Rédacteur académique de *PeerJ*; 2012-
- Rédacteur associé de *Fungal Biology Reviews*; 2014-
- Rédacteur associé de PloS Genetics
- Examen des propositions pour les fonds de subvention compétitifs U.S. DOE, USDA, Genome Canada, EU Commission, Swiss National Science Foundation, Agricultural Research Council (Australia), Natural Environment Research Council (U.K.), MIUR-COFIN (Italia) and USA-Israel BARD; 1988- à aujourd'hui
- Relecture de manuscrits pour les revues *PNAS*, *Current Biology*, *Nature Biotech*, *Nature Plants*, *PloS Genetics*, *PloS Pathogen*, *Plant Cell*, *Plant Physiology*
- Participation à plusieurs conseils de la Recherche Nationale ; de 1996 à aujourd'hui

Direction de 17 Thèses (internationales) et tutorat de 19 étudiants post masters (internationaux)

12 publications principales dans des revues à comité de lecture en tant qu'auteur senior, liées aux interactions entre les microbes et les arbres et la génomique fongique. Google Scholar les cite comme étant de Novembre 2019. Voir également <http://scholar.google.com/citations?user=1BZ2sa0AAAAJ&hl=en>. >250 publications depuis 2004; Citations: 29,714, Hindex= 86 – Chercheur fortement cité 2015-2019

Principales monographies de recherche (4)

Délivrances de Brevets (2)

B. Conférence

Résumé de la conférence:

Evolution des modes de nutrition dans les éléments fongiques forestiers - de la dégradation du bois à la symbiose -.

Au sein des microbiotes végétaux, les champignons mycorrhiziens sont des exemples frappants de microorganismes jouant un rôle crucial dans l'acquisition des nutriments. Ils ont coévolué avec leurs hôtes depuis l'expansion des plantes terrestres et, en lien avec l'amélioration de la compréhension des génomes fongiques, le développement récent de phylogénies calibrées, fournit de remarquables aperçus des histoires évolutives des symbioses mycorrhiziennes.

La comparaison de plus de 100 génomes de champignons mycorrhiziens qui attaquent le bois et décomposent le sol a révélé plusieurs transitions de mode de vie allant du saprotrophisme au mutualisme dans les lignées fongiques. De plus, pour reconstruire l'évolution des symbioses mycorrhiziennes, notre capacité croissante d'usage des génomes de référence pour profiler des transcriptions diversement exprimées nous aide par exemple à identifier des centaines de gènes liés à la symbiose.

Il va discuter des études récentes de génomique qui ont révélé les adaptations qui semblent fondamentales pour l'évolution convergente des champignons ectomycorrhiziens, y compris la perte de certaines fonctions métaboliques, telles les enzymes de dégradation de la paroi cellulaire et l'acquisition de petites protéines de type effecteur qui facilitent l'adaptation des champignons symbiotiques dans leurs plantes d'hébergement. Finalement, il va examiner comment ces aperçus peuvent s'intégrer dans un modèle de développement des symbioses ectomycorrhiziennes et tracer la voie vers une meilleure compréhension de leur rôle dans le cycle du carbone dans l'écosystème forestier.

Un compte-rendu rédigé par un membre de l'AEIS sera prochainement disponible sur le site de l'AEIS <http://www.science-inter.com>.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier vivement M. Jean-Louis DUPLOYE et M. Yann TRAN de l'Institut Curie pour la qualité de leur accueil.

Documents

p.08 : Pour préparer la conférence du Pr Marc André SELOSSE le résumé de sa présentation

p. 09 un article du Pr Marc André SELOSSE, intitulé "*L'homme augmenté... grâce aux microbiotes*" paru dans POUR LA SCIENCE HORS-SERIE N° 105 Novembre-Décembre 2019

Comment les microbes structurent notre monde

Résumé de la conférence du 6 janvier 2020

du Pr Marc André SELOSSE

Une double révolution a émergé en biologie en ce début de XXIème siècle : les microbes sont partout, et ils tissent, au-delà des maladies ou de la décomposition, des relations vitales, à bénéfices mutuels, avec les plus gros organismes.

Les plantes ne peuvent pas vivre sans microbes, bactéries ou champignons : elles en contiennent jusque dans leurs cellules ! Les animaux, à commencer par nous-mêmes, ne seraient pas ce qu'ils sont sans les microbes qui les colonisent : intestin, mais aussi peau et tous nos cavités sont défendues par des microbes... qui influent jusque sur le comportement (et vous en découvrirez de belles sur la nature microbienne de... l'allaitement !).

Même notre évolution culturelle s'est appuyée sur des microbes, par exemple dans l'émergence de l'alimentation moderne (laitages, plantes domestiquées, etc.). Aujourd'hui, comprendre cette présence dégage des leviers pour la santé, la production alimentaire et une gestion de notre environnement respectueuse de l'avenir. Négliger le rôle des microbes peut, au rebours, entraîner des problèmes comme l'essor des allergies, de l'obésité, ou encore de tragiques erreurs d'ingénierie environnementale.

Plantes, animaux et écosystèmes ne sont « jamais seuls », venez découvrir comment les microbes bâtissent le monde qui nous entoure !

L'ESSENTIEL

- Notre corps abrite plusieurs microbiotes (intestin, peau...) qui recèlent 30 fois plus de gènes que nos propres cellules.
- Ce sont autant de fonctions supplémentaires qui nous sont désormais indispensables.
- Le bon fonctionnement de notre digestion, de notre

immunité et même de notre cerveau dépend de l'activité de ces microbes.

- Par notre hygiène poussée à l'extrême et nos modes de vie modernes, nous avons tendance à oublier ces alliés et par là même, à nuire à notre santé.

L'AUTEUR



MARC-ANDRÉ SELOSSE est professeur du Muséum national d'histoire naturelle, professeur aux universités de Gdansk (Pologne) et Kunming (Chine), membre de l'Académie d'agriculture de France.

L'homme augmenté... grâce aux microbiotes

Nous ne sommes jamais seuls avec les nombreux microbes que nous hébergeons. Une promiscuité vitale : leurs gènes prolongent et complètent les nôtres, assurant notre bonne santé.

L

es marathoniens impressionnent par leurs exploits : courir 42,195 kilomètres en environ, pour les meilleurs, deux heures. Mais ils bénéficient peut-être d'un dopage d'un genre particulier. En effet, une équipe de l'École de médecine de l'université Harvard a récemment montré que des bactéries du genre *Veillonella* se multiplient dans l'intestin des marathoniens

durant l'effort. Inoculées à des souris, ces bactéries isolées des selles de marathoniens améliorent l'endurance des rongeurs dans des tests de courses. Quels mécanismes sont en jeu ? Les *Veillonella* utilisent l'acide lactique produit pendant l'effort et libéré dans l'intestin, puis le transforment en propionate, un composé qui repasse dans le sang et aide à l'effort ! Cette anecdote cache un océan de fonctions humaines dépendantes des microbiotes, c'est-à-dire les communautés de bactéries et de levures qui habitent notre organisme.

Il faut se représenter quelle formidable «boîte à outils» ils nous offrent. Nous comptons autant de cellules microbiennes que de cellules humaines (100000 milliards) ! De 5 à 100 fois moins volumineux que nos cellules, les microorganismes représentent moins de un kilogramme... Ils sont pour l'essentiel intestinaux, mais, on l'oublie souvent, aussi sur la peau et dans diverses cavités de notre organisme. Nous hébergeons de 500 à 1000 espèces >



Les marathoniens sont dopés par... leur microbiote dont les gènes améliorent leurs performances.

> de bactéries et une cinquantaine de levures qui apportent autant de génomes variés! À côté de ses 23 000 gènes humains, chacun de nous «porte» plus de 600 000 gènes microbiens! Au total, on connaît plus de 10 millions de gènes dans le microbiote humain, parmi lesquels chacun fait son «marché biologique».

L'ensemble des génomes des microbiotes, le microbiome, permet diverses fonctions et produit de nombreux composés qui représenteraient 80% de la diversité des molécules de notre organisme! Elles sont en quantités très inférieures à celles que nous produisons, mais elles contribuent toutefois à réguler notre physiologie dans de nombreux domaines: nutrition, immunité, développement, comportement... Nos microbiotes sont partout les alliés de nos cellules, de nos gènes et donc de notre santé.

À TABLE, AVEC NOS BACTÉRIES

Le plus connu de nos microbiotes est celui de l'intestin, qui nous aide d'abord à nous nourrir. Avec leurs enzymes, les bactéries intestinales aident à digérer les aliments (et se nourrissent elles-mêmes au passage). Par exemple, les enfants du Burkina Faso, à l'alimentation très végétale, ont des bactéries attaquant la cellulose et les xylanes des végétaux, que les Occidentaux digèrent mal. Les Japonais, qui consomment souvent des algues rouges (comme le nori des makis), hébergent souvent des *Bacteroides plebius* qui digèrent les sucres complexes de ces algues, indigestes pour les Occidentaux.

Le microbiote intestinal fabrique aussi des vitamines: des souris axéniques, c'est-à-dire artificiellement privées de microbiote, ont besoin de compléments vitaminiques malgré une alimentation équilibrée. Parmi les produits du microbiote figurent des déchets de bactéries, les acides gras volatils produits lors de la fermentation comme l'acétate, le butyrate, le propionate... Ces gaz, responsables de l'odeur de nos flatulences, passent aussi dans notre organisme où certains organes les utilisent. Ainsi, l'intestin récupère le butyrate comme source d'énergie, le foie fabrique des sucres avec l'acétate... et 5 à 10% de nos besoins énergétiques sont ainsi couverts!

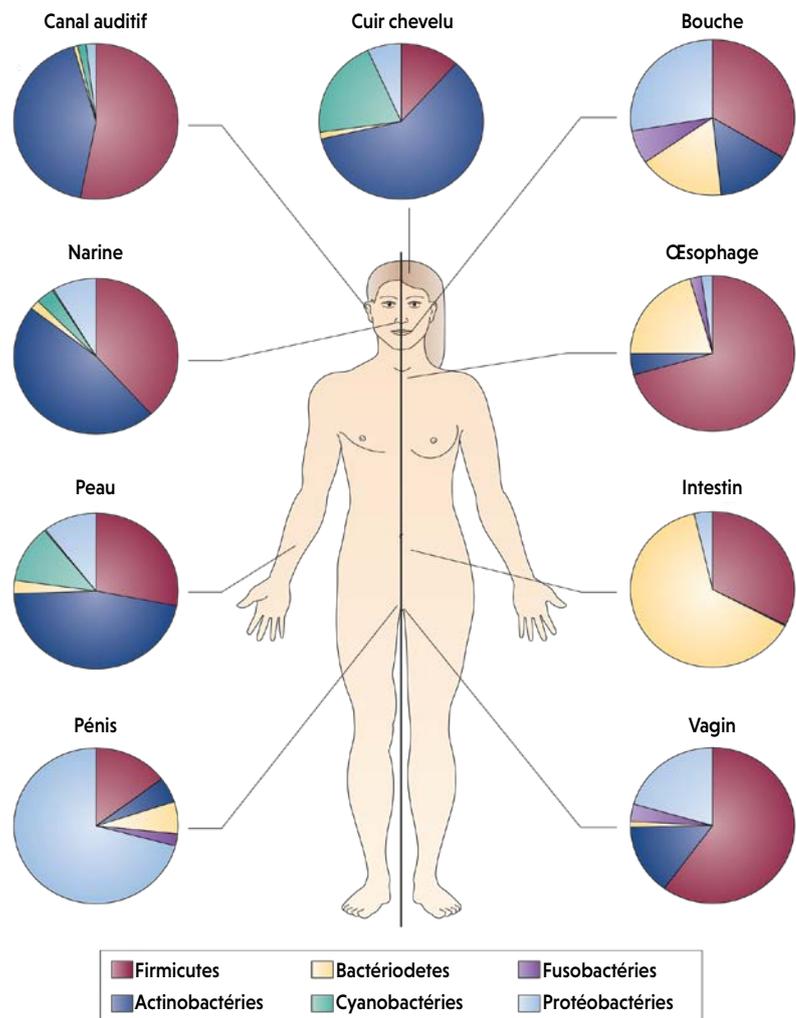
Le microbiote intestinal intervient également en amont et en aval de la digestion. En amont, il contribue à réguler l'appétit: l'émission d'acides gras volatils après un repas induit la satiété. En aval, il contrôle le devenir des aliments. Cette intrusion dans notre métabolisme a été révélée par l'étude de l'obésité et des diabètes de types 1 et 2, des maladies en forte progression en Occident. Les malades présentent souvent un microbiote intestinal différent des individus sains, beaucoup moins diversifié, qui produit moins de butyrate, mais plus de précurseurs de l'inflammation et de stress oxydatifs.

Cause ou conséquence de la maladie? Ici encore, des souris axéniques ont aidé à

trancher. Le transfert de microbiote intestinal d'individus sains à ces souris augmente un peu leur poids, car elles digèrent mieux et profitent donc mieux de leur alimentation. Le transfert d'un microbiote d'individus obèses, quant à lui, provoque une prise anormale de poids!

Certaines bactéries auraient un effet anti-obésité. *Akkermansia muciniphila* est par exemple moins abondante chez les individus obèses et ceux qui en sont dotés réagissent mieux aux régimes. En sa présence, les cellules adipeuses répondent mieux à l'insuline, sont plus actives, et donc brûlent les graisses. À l'inverse, sans *Akkermansia*, ces cellules emmagasinent plus de réserves et le tissu adipeux présente des signes inflammatoires. On le voit, le microbiote intervient, mais nos propres particularités génétiques et notre façon de nous nourrir jouent aussi.

À l'instar de l'obésité, des transferts de microbiote ont été réalisés pour étudier le diabète: Anne Vrietze et son équipe, au Centre médical académique d'Amsterdam, ont traité des



Nous n'avons pas un, mais plusieurs microbiotes, dont la composition et les rôles varient d'un endroit à l'autre de notre corps.

diabétiques dont l'organisme répond mal à l'insuline. Après transfert du microbiote d'individus sans diabète, un regain de sensibilité à l'insuline a été observé, corrélé à l'installation temporaire du microbiote des individus sains. Satiété, obésité, diabète... notre santé nutritionnelle dépend bien du microbiote intestinal.

DES MICROBIOTES PROTECTEURS

Premiers remparts de notre organisme, sur la peau ou dans les cavités (intestin, nez, vagin...), nos microbiotes se nourrissent et se protègent. Ce faisant, certaines de leurs fonctions défendent notre organisme qui leur apporte gîte et couvert. Ils modifient diverses molécules exogènes et les rendent inoffensives. Ainsi, les Asiatiques échappent à une toxine du soja, la daidzéine, un perturbateur endocrinien potentiellement cancérigène, par des bactéries intestinales qui la transforment en S-équol, neutre voire profitable pour la santé. Ces transformations influent sur l'efficacité des médicaments. Prenons l'exemple du microbiote du vagin. La prescription d'un gel protecteur antiseptique à des

staphylocoque doré. Plus de 20% d'entre nous en sont porteurs, mais très peu développent des maladies, car ce staphylocoque est prisonnier d'interactions complexes au sein des microbiotes. Dans le nez, un autre staphylocoque, *Staphylococcus lugdunensis*, produit un antibiotique qui détruit les staphylocoques dorés. Sur la peau, des levures, les malassezias, détruisent les protéines qui permettent aux staphylocoques dorés de former des communautés denses (les biofilms) qui les arrivent à la peau et augmentent leur résistance aux molécules toxiques. Obligées de survivre séparément, les cellules sont plus vulnérables.

La santé ne résulte pas ici de l'absence du pathogène, mais de l'effet écran du microbiote. La maladie provient souvent de l'absence d'interactions régulatrices entre microbes. Selon l'Inserm, en Europe, un enfant sur dix souffre de dermatite atopique, une irritation handicapante de la peau. Cette maladie émergente semble résulter d'un microbiote cutané peu diversifié, lié à un excès d'hygiène, où prolifèrent les staphylocoques dorés.

La protection par les microbiotes est aussi indirecte, car les molécules qu'ils émettent régulent le fonctionnement de notre système immunitaire. Les souris axéniques ont un système immunitaire sous-développé et expriment moins les gènes normalement actifs dans le système immunitaire. L'apport d'un microbiote intestinal, voire de bactéries mortes, par l'alimentation entraîne un retour à la normale. Développer un système immunitaire adulte requiert donc la présence d'un microbiote, comme un signal – il ne s'agit pas d'une réponse immunitaire au sens strict, puisque ce microbiote reste confiné hors des tissus de l'organisme. François Legoux et Olivier Lantz, de l'institut Curie, ont par exemple montré qu'un composé bactérien (le 5-OP-RU) aide les lymphocytes T à se développer dans le thymus. En retour, ces globules blancs s'installent dans la muqueuse intestinale où ils renforcent la barrière épithéliale, et favorisent la cohabitation avec le microbiote.

L'équipe de Yasmine Belkaid, à l'institut américain des allergies et des maladies infectieuses, dans le Maryland, a montré que le microbiote cutané stimule aussi les défenses contre les pathogènes. L'infection de souris avec un parasite cutané, *Leishmania major*, conduit habituellement à une expulsion du parasite liée à une prolifération de lymphocytes. Les souris axéniques repoussent moins bien le parasite, car les lymphocytes prolifèrent moins; mais, si quelques jours avant l'inoculation de la maladie, on dépose sur leur peau une bactérie du microbiote cutané (*Staphylococcus epidermidis*), la réaction des lymphocytes recouvre son efficacité normale.

Les maladies du système immunitaire sont en expansion en Occident. Dans les allergies, >

**À côté de ses
23 000 gènes
humains,
chacun de nous
« porte » plus
de 600 000 gènes
microbiens !**

femmes d'Afrique du Sud (le ténofovir) s'est révélée inefficace chez certaines d'entre elles: Nichole Klatt, de l'université de Washington, a montré que cela dépendait... des microbiotes vaginaux! Ceux dominés par des lactobacilles laissent le ténofovir agir, tandis que ceux dominés par *Gardnerella vaginalis* dégradent l'antiviral.

Les microbiotes protègent surtout des microbes pathogènes, qui sont leurs compétiteurs. La première protection est l'effet antibactérien des produits acides des fermentations microbiennes. L'acide propionique, sur la peau, ou l'acide lactique, dans le vagin, sont des protections locales. Une guerre antibiotique plus sophistiquée existe aussi, par exemple contre le

> comme l'asthme (dont la prévalence a augmenté de 40% en vingt ans en France), le système immunitaire répond trop fortement à des stimulations bénignes. Dans les maladies auto-immunes, il attaque les cellules de l'organisme lui-même. Or ces maladies sont souvent liées à des différences de composition des microbiotes, souvent de l'intestin, voire des poumons pour l'asthme: ces microbiotes appauvris, sans doute par une hygiène excessive, contribuent aux maladies. L'allergologue allemande Erika von Mutius l'a montré en Allemagne. Elle avait observé, à la réunification allemande, que des enfants de Munich (en Allemagne de l'Ouest, élevés dans une forte hygiène) avaient 3 à 4 fois plus d'allergies que ceux de Leipzig (à l'est, avec plus de contacts avec la vie rurale et une hygiène moindre). Aujourd'hui, les conditions de vie sont partout occidentales et les allergies infantiles abondent autant à Leipzig qu'à Munich.

Parmi les maladies auto-immunes, la maladie de Crohn illustre le rôle du microbiote intestinal. Cette douloureuse attaque de l'intestin par le système immunitaire nécessite des opérations pour éliminer les parties endommagées. Des transferts de microbiotes d'individus sains conduisent à des rémissions temporaires chez 25% des malades! Mais avec le temps, le microbiote associé à la maladie et les symptômes reviennent. Le microbiote a donc un rôle modulateur, mais il compose avec d'autres facteurs, génétiques et environnementaux.

DES HUMEURS SOUS INFLUENCE ?

L'influence des microbiotes et de l'activité de leurs gènes se fait aussi sentir, au-delà de la physiologie, sur les comportements. En 2000, une inondation à Walkerton, au Canada, obligea les habitants à boire de l'eau souillée. Il s'en suivit des indispositions intestinales, puis, dans les années suivantes, des accès de dépression et d'anxiété, sans rapport avec les commotions éprouvées... On pense que des contaminations bactériennes, en particulier à *Campylobacter jejuni*, ont pu provoquer ces dépressions. Si *Campylobacter jejuni* a bien un effet dépressif, d'autres bactéries intestinales, dont des lactobacilles, ont au contraire des effets euphorisants, comme l'ont montré des études comparant des humains ayant reçu un placebo à d'autres inoculés par voie orale avec des bactéries. Par exemple, *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum* ont une activité anxiolytique. L'administration de *Bifidobacterium longum* avant des tests de stress réduit la sécrétion de cortisol. Certains antidépresseurs agiraient même en partie *via* le microbiote. Ainsi la duloxetine diminue l'abondance de *Ruminococcus flavefaciens*, une bactérie qui, chez la souris, affecte l'expression des gènes dans le

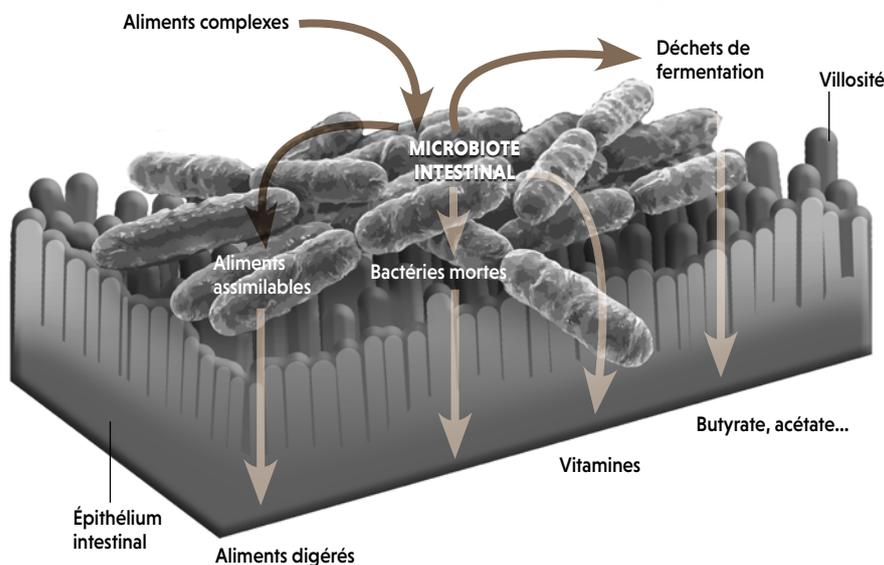
cerveau et abolit l'effet antidépresseur de la duloxetine lorsqu'on l'ajoute à l'alimentation!

Les microbiotes manipulent plus que l'humeur. En 2011, Rochellys Diaz Heijtz et ses collègues de l'institut Karolinska, à Stockholm, rapportèrent d'énormes différences entre des souris axéniques et d'autres normales, dotées de microbiotes: comportements plus aventureux et plus dangereux chez les axéniques, mémorisation moins efficace... Le fonctionnement de leur système nerveux central était très différent, en particulier au niveau de l'activité des gènes qui s'y expriment. Preuve d'un effet microbiotique, une souris axénique retrouvant un microbiote «redevient» normale... mais uniquement quand ce changement a lieu dans sa jeunesse. C'est donc le développement du système nerveux qui est sous influence! Et ces liens se tissent dès la vie utérine, au moins chez les souris, où le

MICROBIOTE ET MENTALITÉS

Une vision occidentale de l'humain le représente autonome organiquement (notre organisme contrôle ses paramètres internes) et comme unité de base, indivisible: l'individu. Or des microbes nous habitent et nous construisent, lors de notre développement initial, puis dans notre fonctionnement quotidien. Ils font notre santé sauf... si nos modes de vie évoluent en les excluant trop. La réconciliation avec le monde microbien heurte de plein fouet nos codes de propreté. Transferts fécaux, frottis vaginaux pour l'enfant, moins de douches savonnées... froissent l'éducation et savoir-vivre. Mais c'est ici que la propreté (un code social) ne recouvre plus l'hygiène (la pratique médicale qui optimise la santé). Hier, on pensait à tort que l'hygiène passait par la stérilisation, ce qui a conduit à une vision de la propreté... contre-productive au regard des maladies liées à la modernité comme le diabète, l'obésité, les allergies. Le microbiote s'invite dans le champ sociétal où il recoupe d'autres débats. En effet, si l'on veut laisser les plus jeunes

s'inoculer autant que leur bon développement l'exige, cela ne se fera pas sans vaccins pour éviter les microbes vraiment indésirables. La défiance envers les vaccins n'est donc pas la voie de la réconciliation avec les microbiotes... On doit aussi être inquiet des réglementations hygiénistes, aux fondements désuets, qui continuent à se développer. L'interdiction récente des fromages au lait cru aux enfants de moins de cinq ans dans les cantines, actuellement en discussion, remplace une nourriture aux microbes diversifiés par des aliments stérilisés puis inoculés avec quelques souches seulement... La vision passéiste de l'humain autonome et affranchi du reste du monde est doublement un danger: d'abord, nos sociétés commencent à envisager comment l'environnement les influence et les limite. Ensuite, la perte de diversité de notre écosystème intérieur, nos microbiotes, dégrade notre qualité de vie. Crise environnementale et crise microbiotique se rejoignent: ce sont nos liens à la nature et à ses composants qu'il nous faut redécouvrir...



Le microbiote intestinal est un allié incontournable pour la digestion. Il aide à rendre assimilables des aliments complexes. Il produit également des déchets que nous utilisons comme ressources énergétiques, dont le butyrate et l'acétate... Même les déchets des bactéries mortes sont récupérés !

microbiote intestinal maternel module l'expression des gènes du système nerveux des souriceaux avant leur naissance.

Chez les humains, une maladie moderne souligne le rôle du microbiote dans le développement du système nerveux : l'autisme, dont la prévalence a décuplé en trente ans (ce désordre touche un enfant sur 150 en Europe). Les autistes ont souvent un microbiote appauvri et des problèmes digestifs, et leurs symptômes régressent après une prise d'antibiotiques à action exclusivement intestinale, comme la vancomycine, ciblant des espèces aux effets nuisibles. Rosa Krajmalnik-Brown, à l'université d'Arizona, a montré qu'un apport de microbiote intestinal d'individus sains durant huit semaines réduit les problèmes digestifs et les symptômes autistiques, pendant dix semaines au moins ! Ainsi, parmi les causes de l'autisme figure aussi un microbiote dysfonctionnel. Même si l'on est loin de maîtriser les effets psychologiques et comportementaux des microbes, des bactéries « psychobiotiques » sont déjà apparues sur le marché américain...

Comment les microbiotes, éloignés du cerveau, peuvent-ils l'influencer ? L'axe « intestin-cerveau », comme on le nomme, est triplement câblé (voir la figure page 65). Premièrement, par le système nerveux, notamment le nerf vague qui assure les communications entre intestin et cerveau. Des inoculations de *Lactobacillus rhamnosus* à des souris axéniques réduisent leur niveau de stress, sauf si l'on sectionne chirurgicalement leur nerf vague. Deuxièmement, le sang charrie des molécules issues de nos microbiotes, dont des acides gras volatils, nous l'avons vu, mais aussi de nombreux composés actifs sur le système nerveux : mélatonine, acétylcholine, dopamine... et

surtout, en grande quantité, de la sérotonine, une hormone liée aux émotions et au bien-être. Enfin, troisième connexion, les cellules immunitaires, dont les lymphocytes, patrouillent dans l'organisme et transportent des informations de l'intestin vers le reste de l'organisme. Cette voie est celle empruntée par *Mycobacterium vaccae* : cette bactérie, donnée comme immunostimulant à des patients cancéreux, n'a pas eu l'effet escompté sur la maladie, mais a amélioré leur humeur et leur mémoire. Cet effet est aussi observable sur des souris, sauf à les priver expérimentalement de lymphocytes.

INFLUENCES EXTÉRIEURES PRÉCOCES

Nutrition, immunité, développement, comportement... les exemples précédents sont formels, nos microbiotes et les microbiomes correspondants sont essentiels à notre santé. Mais comment s'installent-ils ?

Nos propres gènes, hérités, sont fixés dès la conception. À l'inverse, les microbiotes s'acquièrent et peuvent varier durant la vie. En effet, l'embryon est stérile : nous construisons nos microbiotes après la naissance, notamment lors du passage dans le vagin maternel, dont les bactéries (notamment des lactobacilles) inoculent le tube digestif du nouveau-né. Les enfants nés par césarienne présentent un microbiote intestinal différent, jusqu'à l'âge de 7 ans dans certaines études, acquis au contact de la peau des parents. Cela explique-t-il les risques légèrement accrus de maladies chez ces enfants, comme l'asthme ou l'obésité ? La preuve manque encore, mais des tests sont en cours pour évaluer l'inoculation orale de frottis vaginaux maternels aux enfants nés par césarienne. Sans attendre les résultats, certaines maternités la pratiquent déjà.

Nous sommes mêmes programmés pour accueillir rapidement des microbes. Le lait maternel contient des oligosaccharides, des sucres complexes qui sont par leur abondance (jusqu'à 15 grammes par litre) le troisième constituant du lait, après le lactose et les lipides, devant les protéines ! Étonnamment, ces molécules ne sont pas digérées pour l'enfant (on n'en met donc pas dans les laits artificiels, d'autant plus que leur synthèse est difficile). Or, ces oligosaccharides nourrissent des bifidobactéries, des bactéries favorables à l'enfant.

Plus encore, les anticorps abondants du lait non seulement protègent contre les pathogènes, mais aident aussi à l'installation de bactéries désirables, comme *Bacteroides fragilis*... Ainsi, le nouveau-né est au plus vite accompagné d'alliés pour digérer ou tenir à distance les agents de diarrhées ! Un dialogue s'établit, entre molécules du lait appelant un microbiote intestinal favorable, et les effets de celui-ci sur notre

> développement dans l'enfance. Ces effets bénéfiques ont forgé, dans notre évolution, la composition du lait, tandis que celui-ci sélectionnait en retour des bactéries capables de l'exploiter: nous avons coévolué avec certaines bifidobactéries!

L'avantage de bactéries acquises réside dans leur apport en capacités génétiques qui peuvent nous aider à nous adapter à des situations diverses, comme la consommation d'algues rouges ou de soja le confirme. Manipule-t-on pour autant vraiment son arsenal microbiotique?

RÉGULER SON MICROBIOTE ?

D'un côté, notre génome détermine en partie notre microbiote. Des jumeaux, même dans des environnements différents, ont des microbiotes plus semblables entre eux qu'avec un individu pris au hasard dans leur famille. Mais d'un autre côté, notre environnement et notre mode de vie modifient aussi nos microbiotes. Par exemple, la nature des nettoyages régule le microbiote cutané: savons bactéricides, gels hydroalcooliques et peelings sont d'inutiles agressions contre les alliés de notre peau, et la fréquence de douches savonnées mérite d'être réévaluée (voir l'encadré page 62). Notre biologie a été sélectionnée sans douche quotidienne, et s'il faut se nettoyer, la façon de le faire mérite réflexion. Aujourd'hui, des pommades enrichies en bactéries cutanées, comme des *Staphylococcus epidermidis*, sont envisagées contre l'eczéma ou des odeurs cutanées indésirables, liées à des microbiotes particuliers.

La régulation du microbiote intestinal, mieux connue, passe par deux méthodes: probiotiques et prébiotiques. Les probiotiques sont des inoculations de microbes, par exemple après des antibiothérapies, qui affectent le microbiote intestinal, ou en prévention des diarrhées pour voyager là où sévit la turista. Les pommades cutanées déjà mentionnées sont aussi des probiotiques. Mais si quelques produits sont bien étudiés, beaucoup de probiotiques diffusés en parapharmacie n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché, car ils ne sont pas considérés comme des médicaments... L'information à leur sujet est en conséquence minimale. Les autorités devront combler cette lacune pour que les consommateurs profitent de prescriptions plus précises et puissent connaître les éventuels effets indésirables.

La crainte d'effets secondaires explique le recours limité aux transferts thérapeutiques de microbiotes. Certes, cette pratique a déjà eu cours empiriquement, par exemple en Chine avec la «soupe jaune», un brouet additionné de selles attesté dès le IV^e siècle pour soigner les malades. Aux États-Unis, dans les années 1950, l'immunologiste Stanley Falkow aidait des patients qui digéraient mal après de lourdes

antibiothérapies en leur administrant (à leur insu) des comprimés de leurs propres selles, prélevées avant le traitement! Ces pratiques posent néanmoins problème, car on ignore les effets secondaires d'une fraction du microbiote potentiellement pathogène. Les transferts de microbiote, même prometteurs, restent donc expérimentaux. L'isolement de bactéries spécifiquement actives et mieux caractérisées est une piste pour éviter des transferts mélangés de microbiotes mal caractérisés.

Notre biologie a été sélectionnée sans douche quotidienne, et s'il faut se nettoyer, la façon de le faire mérite réflexion

Autre méthode de régulation du microbiote, les prébiotiques sont des substances nourrissant les bactéries souhaitables. Ils sont nés à l'université de Louvain, en Belgique, en 1995, pour la valorisation des restes de chicorée, riche en fibres, utilisés dans le renforcement du microbiote intestinal. Les oligosaccharides du lait humain sont des probiotiques, tout comme notre alimentation quotidienne qui favorise l'installation de tel ou tel microbe dans nos intestins. Par exemple, les végétaliens perdent les bactéries utilisant la L-carnitine, une molécule de la viande et du lait. Les Asiatiques arrivant aux États-Unis adoptent une alimentation riche en calories, mais pauvre en fibres végétales: ils développent des microbiotes nord-américains, moins variés, dégradant moins les fibres et parfois obésogène.

Les fibres végétales sont un prébiotique majeur. Bien qu'elles ne nous nourrissent pas, elles passent pour aider au transit. Mais ce rôle est indirect, car elles nourrissent surtout des bactéries qui les fermentent en produisant notamment du butyrate et, par là, régulent positivement le fonctionnement du système immunitaire et de l'intestin. En l'absence de fibres, ces bactéries-là se raréfient, voire attaquent le mucus qui isole la paroi intestinale du microbiote, provoquant des inflammations.

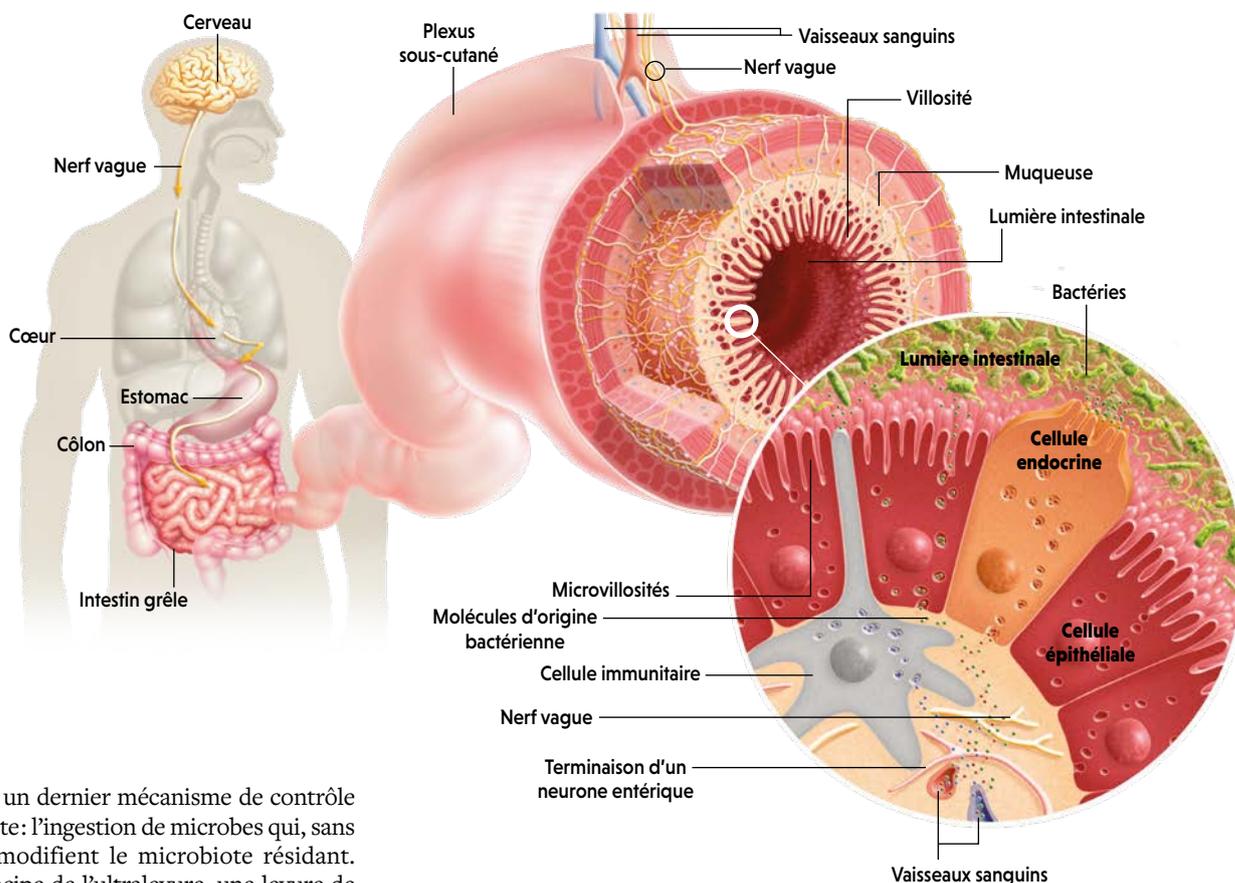
BIBLIOGRAPHIE

F. LEGOUX ET AL., Microbial metabolites control the thymic development of mucosal-associated invariant T cells, *Science*, prépublication en ligne, 2019.

M.-A. SELOSSE, *Jamais seul. Ces microbes qui construisent les plantes, les animaux et les civilisations*, Actes Sud, 2017.

S. PRESCOTT ET AL., The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming, *World Allergy Organization Journal*, vol. 10, art. 29, 2017.

M.-A. SELOSSE ET AL., Microbial priming of plant and animal immunity: symbionts as developmental signals, *Trends in Microbiology*, vol. 22, pp. 607-613, 2014.



L'intestin est relié au cerveau par trois axes: le système nerveux, dont le nerf vague, la circulation sanguine et les cellules immunitaires.

Il existe un dernier mécanisme de contrôle du microbiote: l'ingestion de microbes qui, sans s'installer, modifient le microbiote résidant. C'est le principe de l'ultralevure, une levure de boulanger anti-inflammatoire et régulatrice du microbiote, prescrite après des antibiothérapies. C'est aussi l'effet des yaourts: l'équipe de Dusko Ehrlich, à l'Inra de Jouy-en-Josas, l'a montré pour du lait fermenté avec des bifidobactéries qui, sans s'installer, changent le microbiote. Ces modifications conduisent à une production accrue d'acides gras volatils défavorisant les bactéries associées aux états inflammatoires. Avec des soins de la peau moins agressifs, l'alimentation peut donc soigner notre microbiote. Fibres et yaourts ont déjà fait la preuve de leur efficacité et de l'absence d'effets secondaires!

L'EXTINCTION DES MICROBIOTES?

L'heure où nous concevons l'importance de nos microbiotes est aussi, paradoxalement, celle des menaces qui pèsent sur eux. Hygiène excessive, aliments trop stérilisés... le mode de vie occidental réduit notre diversité microbienne (voir l'encadré page 62): en 2015, une équipe menée par Gloria Dominguez-Bello, de l'université médicale de New York, a montré que le microbiote de tribus sud-américaines non occidentalisées était 1,5 fois plus diversifié que celui des Nord-Américains.

Cette chute de la diversité microbienne intérieure, comme toute perte de biodiversité, entraîne la perte de fonctions dans les écosystèmes où elle se produit. Sauf qu'ici... l'écosystème, c'est nous, et son fonctionnement, notre

santé! Voilà comment les maladies du métabolisme, de l'immunité ou du comportement évoquées se multiplient. En 2025, 25% des Occidentaux seront atteints de ces maladies de la modernité. Bien sûr, elles trouvent d'autres causes dans nos modes de vie, mais nous nous sommes trop éloignés des microbes sans distinguer les nocifs de nos alliés.

On peut s'étonner que notre organisme ait recours à des microbes là où il pourrait développer ou réguler lui-même ses fonctions. Avec Alain Bessis, de l'École normale supérieure, à Paris, et Maria Pozo, du Conseil supérieur de la recherche scientifique, à Grenade, nous avons proposé que notre évolution a incorporé des microbes dans nos fonctions vitales simplement... parce qu'ils étaient toujours là, dès la naissance. Ils sont de fait, sauf hygiène excessive, des appuis aussi fiables que nos propres gènes!

Nous touchons ici aux limites des notions d'individu et d'organisme. Vous pensez peut-être que nous sommes fabriqués par notre génome, mais vos milliards de microbes crient le contraire. L'individu, par étymologie *unité indivisible*, est en fait l'assemblage de microbiotes complexes au sein d'un hôte. L'organisme, souvent conçu comme unité autonome et régulée par elle-même, est en fait influencé par ses passagers microbiens... Je suis, et vous êtes, un écosystème microbien! ■