HAL
open science

Dossier de presse INRA 2017 : microbiote, la révolution intestinale

Joël Dore, Dusko Ehrlich, Véronique Monnet, Emmanuelle Le Chatelier, Marianne de Paepe, Muriel Thomas, Claire Gaillard, Fanny Calenge, Annick Bernalier, Gilles Feron, et al.

To cite this version:

Joël Dore, Dusko Ehrlich, Véronique Monnet, Emmanuelle Le Chatelier, Marianne de Paepe, et al.. Dossier de presse INRA 2017 : microbiote, la révolution intestinale. 2017. hal-01605701

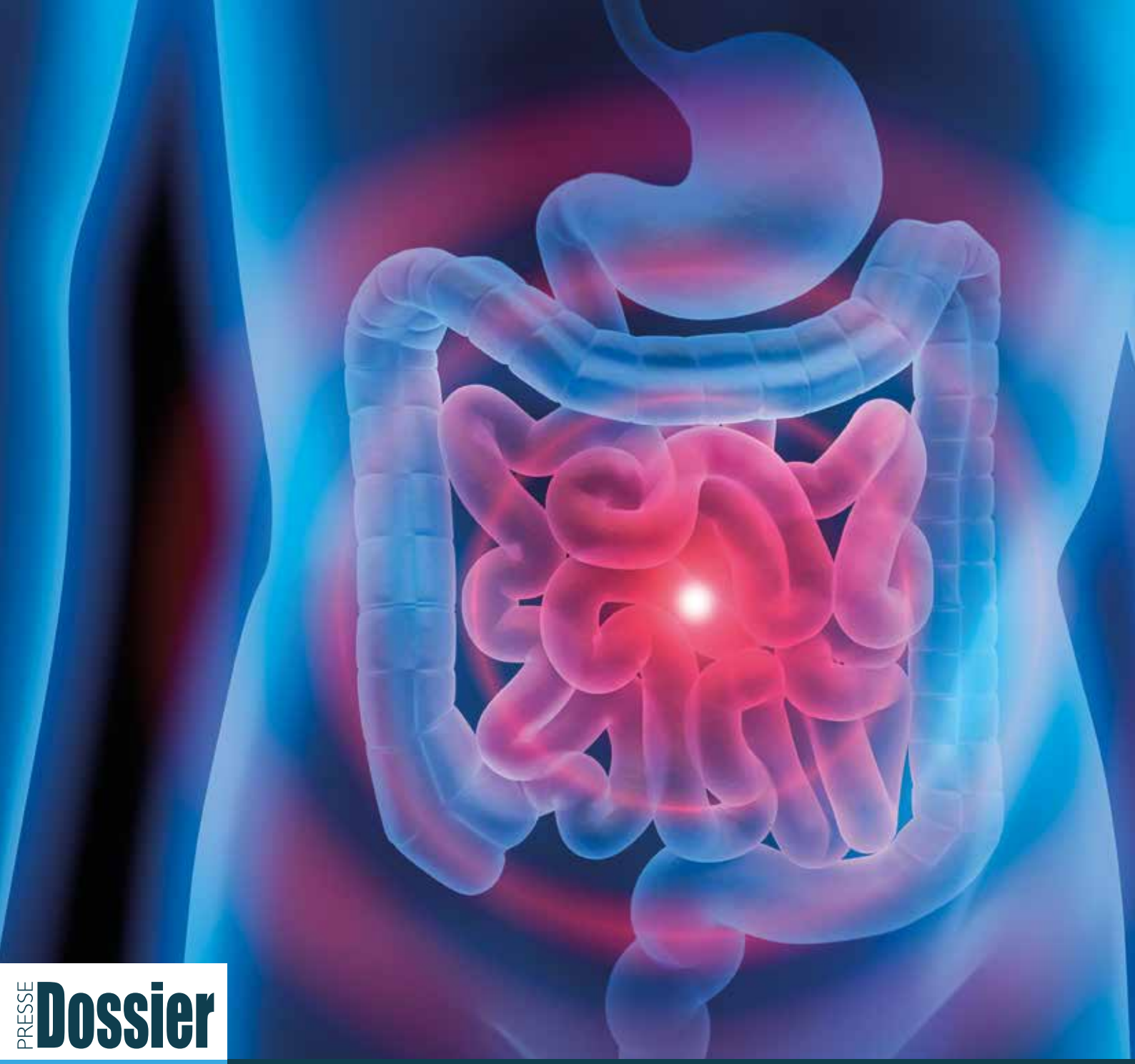
HAL Id: hal-01605701

https://hal.science/hal-01605701

Submitted on 5 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



PRESSE Dossier

MICROBIOTE, LA RÉVOLUTION INTESTINALE

INRA SCIENCE & IMPACT | SIA2017

INRA SCIENCE & IMPACT

PRESSE **Dossier**

L'HOMME SYMBIOTIQUE 4/7

BIEN NOURRIR SON MICROBIOTE 8/11

LES PROBIOTIQUES, DES BACTÉRIES QUI NOUS VEULENT DU BIEN 12/13

LE DIALOGUE ENTRE INTESTIN ET CERVEAU 14/15

COMMENT LE MICROBIOTE ÉVOLUE-T-IL AU COURS DE LA VIE ? 16/18

PATHOLOGIES ET MICROBIOTE 19/23

VERS LA MÉDECINE DE DEMAIN 24/25

CONTACTS SCIENTIFIQUES 26

GLOSSAIRE 27

MICROBIOTE, LA RÉVOLUTION INTESTINALE

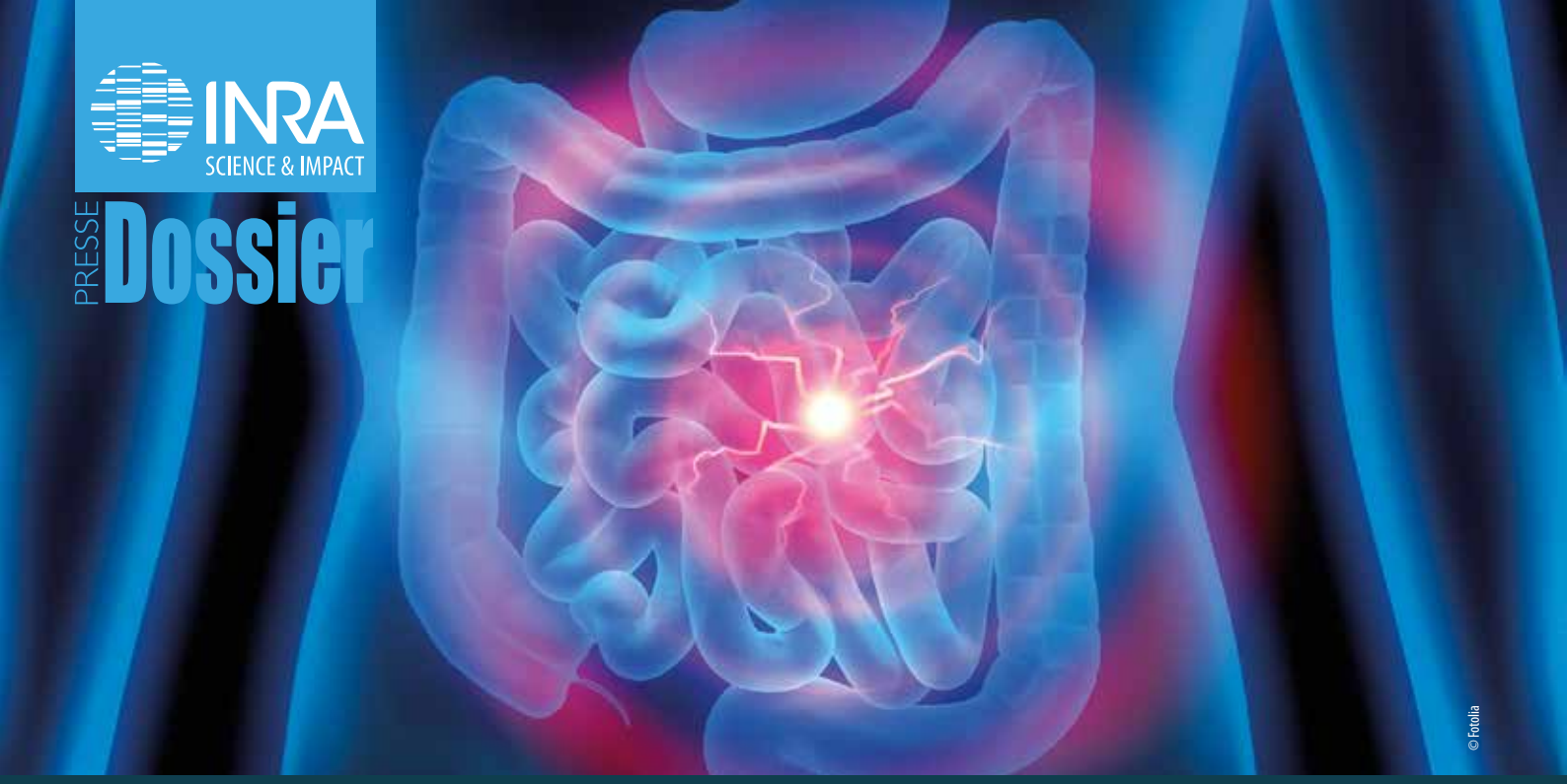
Au cœur de nos intestins, 100 000 milliards de bactéries pèsent plus lourd que notre cerveau ! Ce gigantesque écosystème avec lequel nous vivons en symbiose, c'est notre microbiote intestinal. Depuis un demi-siècle, les chercheurs de l'Inra explorent ce micromonde : sa composition, ses gènes 25 fois plus nombreux que les nôtres, ses interactions avec notre organisme, ses dysfonctionnements et leurs conséquences... L'Inra est leader mondial de la recherche sur la métagénomique intestinale humaine, un champ de recherche qui révolutionne science, nutrition et médecine.

Tout au long du tube digestif, les bactéries intestinales sont à l'interface entre aliments et corps humain. Ce microbiote, s'il est avant tout protecteur, est impliqué dans de nombreuses maladies, inflamatoires, métaboliques ou neurologiques. En effet, les bactéries intestinales peuvent contrôler notre inflammation, notre faim voire notre humeur. Cependant, les altérations de cet écosystème sont associées à de nombreuses maladies chroniques dont l'incidence ne cesse d'augmenter. Les chercheurs font aujourd'hui le lien entre altération du microbiote et obésité, diabète, allergies voire même anxiété, dépression, autisme.

Qu'en est-il de cette symbiose précisément ? Sommes-nous tous égaux dans ce dialogue intestinal entre nos cellules et les bactéries ? Comment bien nourrir notre microbiote ? Les probiotiques sont-ils vraiment utiles ? Comment ces bactéries intestinales ont-elles le pouvoir d'influencer notre comportement ? Comment ces micro-organismes évoluent-ils au cours de notre vie ? Les équipes de l'Inra mènent nombre d'investigations et trouvent des réponses. Leurs recherches laissent entrevoir de fabuleuses perspectives pour notre bien-être et notre santé. Elles permettront sans doute de comprendre la sensibilité d'un individu à un traitement médical, à un pathogène, et de mieux appréhender le lien entre l'alimentation et la santé. Elles ouvrent des portes à des thérapies plus personnalisées, voire à une nutrition et à une médecine préventives.

Mais les scientifiques de l'Inra s'intéressent également aux microbiotes des animaux. Parce que l'étude et la compréhension du microbiote du rumen des vaches pourraient conduire à améliorer le climat de notre planète. Parce que l'analyse du microbiote des tiques répond à des enjeux forts de santé publique. Parce qu'en publiant le catalogue de gènes du microbiote intestinal du porc, les chercheurs de l'Inra apportent des ressources majeures pour la recherche biomédicale et l'élevage.

Une révolution scientifique et médicale est en marche et nous vous proposons de la découvrir à travers ce dossier.



© Fotolia

L'HOMME SYMBIOTIQUE

Inutile d'aller jusqu'au fond des océans ou sur des planètes voisines pour trouver des écosystèmes nouveaux. L'inconnu est à l'intérieur de nous. Chaque individu abrite des colonies extrêmement diversifiées de micro-organismes dont, il y a à peine 15 ans, on ne connaissait que peu de choses. L'étude des microbiotes de l'intestin, de la bouche, du vagin, des poumons ou de la peau, a déjà donné lieu à de véritables révolutions dans la façon d'aborder des affections telles que la maladie de Crohn, l'obésité ou les allergies. Au fil des résultats scientifiques, l'Homme et son microbiote se révèlent comme une véritable symbiose, un être hybride humain-microbes. Ainsi, les interactions entre nos cellules et organes et le microbiote nous conditionnent dès la naissance.

Le microbiote intestinal est, certes, un allié indispensable pour une bonne digestion. C'est lui qui se charge, entre autres, de la dégradation des fibres alimentaires dont nos cellules ne savent que faire. Il est aussi en partie responsable de la maturation de notre système immunitaire, qui apprend à ne pas réagir de façon exagérée à nos bactéries **commensales*** ou des substances inconnues, tout en gérant des agresseurs. Mais ce n'est pas tout : notre foie, notre tissu adipeux reçoivent des signaux provenant du microbiote qui leur permettent de s'équilibrer et de mieux fonctionner. Notre cerveau lui-même répond à des stimuli venus de cet ensemble de bactéries. Ainsi, des travaux récents montrent à quel point l'anxiété ou le stress peuvent être liés à des déséquilibres du microbiote. La place du microbiote se révèle chaque jour plus centrale dans notre santé.

Voir GLOSSAIRE page 27

100 MILLE MILLIARDS D'AMIS INTIMES

Il faut bien se faire à l'idée : à l'intérieur de notre propre corps, le nombre de microbes dépasse celui de nos cellules. Chaque microbiote comporte des bactéries appartenant à quelque 200 espèces différentes qui s'organisent en un **réseau trophique*** très structuré. Quelque 100 mille milliards de micro-organismes composent le microbiote intestinal, de loin le plus important et le plus diversifié parmi tous ceux hébergés au sein de notre corps. Il ne pèse pas moins de deux kilos, soit plus que notre cerveau. Voilà pourquoi les chercheurs voient le microbiote comme un organe à part entière, organe dont toutes les fonctions ne sont pas encore connues.

Vue en microscopie électronique à balayage d'un échantillon de matière fécale humaine montrant la diversité et l'abondance de la population bactérienne. © Inra (MIMA2) - Thierry Meylheuc

MICROBIOTES POUR TOUS LES GOÛTS

S'il est vrai que le microbiote intestinal est celui qui concentre le plus de recherches, les chercheurs ne négligent pas pour autant ces microbes qui peuplent la bouche, la peau, le vagin ou les poumons de chaque être humain. Chaque microbiote a ses particularités. Par exemple, contrairement aux bactéries de l'intestin, celles de la bouche supportent mieux l'oxygène. Le microbiote buccal s'organise principalement en biofilms qui adhèrent aux dents, à la langue ou à l'intérieur des joues. Résultat marquant : le microbiote des individus qui ont des caries diffère de celui des individus qui n'en ont pas. De quoi mettre l'eau à la bouche de bien des chercheurs qui tentent d'en savoir plus sur les relations entre les microbes et la santé buccale, voire la santé tout court.

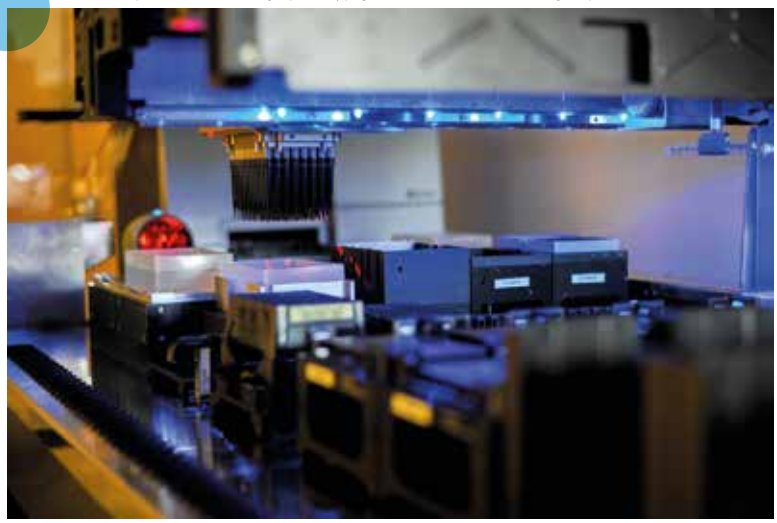
CONNAISSEZ-VOUS VOTRE TYPE DE MICROBIOTE ?

Il n'y a pas deux microbiotes identiques dans le monde. Néanmoins, grâce au programme **MetaHIT***, les chercheurs sont parvenus à les classer dans trois groupes, qu'ils ont appelés entérotypes. Ils sont déterminés par l'abondance de trois types de bactéries qui y sont prédominantes : *Bacteroides, Prevotella ou Ruminococcus*. Trait remarquable, les entérotypes ne dépendent pas de l'origine géographique, ni du sexe, ni de l'état de santé de l'individu. Cette classification permet déjà de réaliser des études comparatives afin de mieux décrire les altérations du microbiote liées à certaines maladies.

L'AUTRE GÉNOME

Les chiffres ont de quoi donner le tournis : le microbiote d'un individu contient environ 600 000 gènes. En comparaison, les 23 000 gènes de notre ADN font pâle figure. Il a fallu attendre les techniques de séquençage à haut débit pour commencer à explorer ce continent inconnu. Leader en la matière, l'Inra pilote le consortium international MetaHIT qui a permis de construire le tout premier catalogue de gènes du microbiote humain. La dernière édition, publiée en juin 2014, a identifié près de 10 millions de gènes chez 1 200 individus originaires d'Asie, d'Europe et d'Amérique. Ce catalogue est un outil indispensable pour étudier les diverses fonctions du microbiote et pour caractériser les gènes les plus importants du point de vue médical.

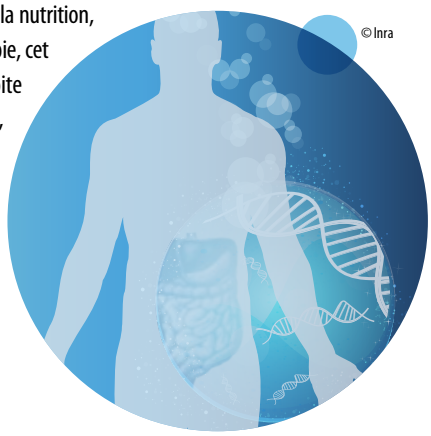
Robot de la plateforme de clonage-phénotypage haut débit (MICALIS - Métagénopolis). © Inra - Bertrand Nicolas



MÉTAGÉNOPOLIS CHANGE LA DONNE

Lancé en 2012, le projet Métagénopolis, hébergé par l'Inra, est un centre d'excellence pour l'étude du microbiote humain. Articulé autour de quatre plateformes, il met à la disposition des chercheurs des équipements uniques en Europe, comme par exemple, une biobanque destinée à accueillir plus d'1 million d'échantillons intestinaux humains et des plateformes de métagénomique fonctionnelle et quantitative. Conçu pour booster l'innovation dans les domaines de la nutrition, la prévention du risque et la thérapie, cet ambitieux projet permet une étroite collaboration entre scientifiques, cliniciens et le monde industriel. **Probiotiques*** du futur, molécules inédites, thérapies basées sur la manipulation du microbiote : c'est bien à Métagénopolis que ça se joue.

© Inra

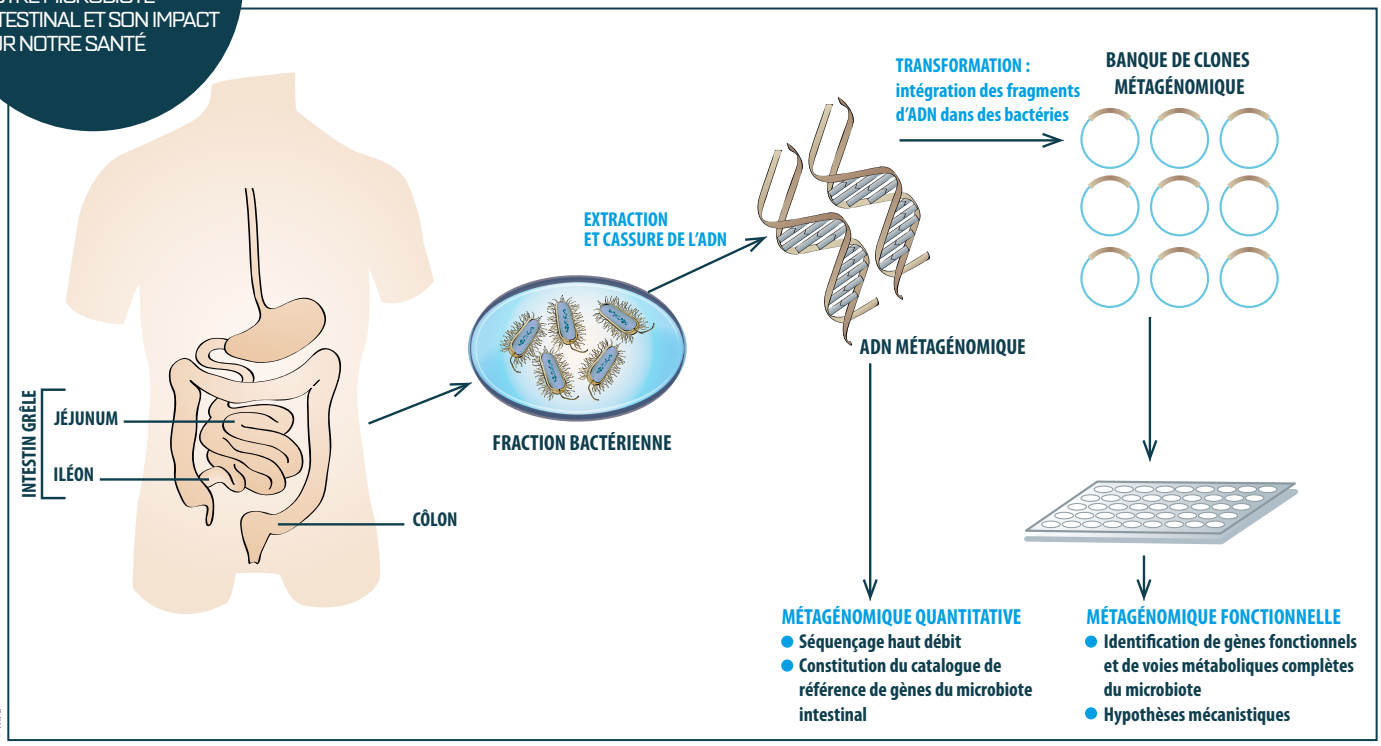


© Shutterstock

LA DURE VIE SANS MICROBE

Il existe des souris si propres et si soignées que, de leur vie, elles n'ont jamais vu un microbe. Ce sont les souris **axéniques***, animaux de laboratoire élevés « en bulles », dans des conditions stériles et dépourvues de microbiote. La vie n'est pas facile pour elles. Cette absence de bactéries les rend particulièrement sensibles aux pathogènes, aux allergies, au stress. Par ailleurs, des travaux ont montré chez elles des troubles de croissance par rapport à leurs congénères habitées par des bactéries. Ces animaux font cependant l'objet de nombreuses expérimentations pour l'étude du microbiote. Ils permettent par exemple d'étudier l'effet des transferts de microbiotes, ou encore, de caractériser les effets sur la santé des différentes souches bactériennes.

LES OUTILS DE MÉTAGÉNOMIQUE POUR MIEUX CONNAÎTRE NOTRE MICROBIOTE INTESTINAL ET SON IMPACT SUR NOTRE SANTÉ



© Inra

L'INCONTOURNABLE MÉTAGÉNOMIQUE

Prenez un échantillon de selles d'une personne et faites-le passer par une plateforme de séquençage d'ADN. Vous connaîtrez alors les gènes et les bactéries que contient le microbiote de cet individu. Analysez maintenant 100 échantillons de selles de personnes en bonne santé et 100 autres de personnes atteintes d'une maladie. Vous pouvez à présent faire des comparaisons statistiques et répondre à de passionnantes questions. Est-ce que les microbiotes sont aussi diversifiés chez les uns que chez les autres ? Est-ce que certaines bactéries sont présentes chez les personnes en bonne santé et pas chez les malades ? Y a-t-il, au contraire, des bactéries spécifiques des malades ? Ces études, dites **métagénomiques***, ont débouché sur des découvertes extraordinaires au cours de ces dernières années. Les chercheurs ont montré, par exemple, que les diabétiques, les cirrhotiques, ou encore, les personnes obèses ont des microbiotes différents de ceux des personnes en bonne santé. C'est ainsi que la métagénomique ouvre des pistes pour étudier l'effet sur notre santé de tel assemblage d'espèces bactériennes, ou encore, d'identifier les « bonnes » bactéries qui nous protègent.

LES VIRUS: GARDIENS DE L'ÉQUILIBRE

Les bactériophages, ces virus qui infectent et tuent les bactéries, sont des éléments essentiels du microbiote. Ils permettraient de garder sous contrôle les populations bactériennes qui, sans eux, pourraient proliférer. Cependant, la présence de ces phages n'est pas indispensable au contrôle de la prolifération des bactéries.
La plupart des bactéries hébergent dans leur génome des virus à l'état dormant. Ceux-ci peuvent se réveiller à tout moment, tuer leur hôte et infecter les bactéries voisines. Des chercheurs de l'Inra sont parvenus à modéliser le comportement de phages du tractus digestif des souris. Ils ont montré que leur activité y est 50 fois supérieure à ce qui était estimé précédemment. Autre résultat marquant : ils ont observé que, dans une infection sur cinq, le virus -au lieu de tuer son hôte- s'intègre au génome de la bactérie et s'y installe à l'état dormant.

UN CONTRÔLE DE FER

Le fer est un élément essentiel à notre organisme, mais il doit être sévèrement régulé : trop de fer, ou trop peu, et les ennuis de santé commencent. Une équipe composée de chercheurs de l'Inra et de l'Inserm a montré que le microbiote participe activement à maintenir le métabolisme de cet élément. En effet, les cellules intestinales de souris dépourvues de microbiote sont moins capables de stocker le fer. Ces travaux montrent que le microbiote est un acteur incontournable de l'absorption et de la distribution du fer. Ils permettront de mieux comprendre certaines maladies liées à cet élément.

LE MICROBIOTE PULMONAIRE À LA LOUPE

Pendant très longtemps, la présence de bactéries dans le poumon était toujours associée à une maladie. En effet, chez l'homme non malade, le poumon était considéré comme un organe stérile. Pourtant, il existe bel et bien une communauté microbienne qui est détectable dans les poumons après la naissance. Les influences de ce microbiote pulmonaire sur l'épithélium respiratoire, sur la mise en place de l'immunité ou sur la sévérité de l'asthme sont donc des sujets novateurs auxquels se sont intéressés très tôt les chercheurs de l'Inra. En collaboration avec une équipe belge, ils ont révélé pour la première fois que certaines bactéries présentes dans les poumons peuvent être associées à des effets bénéfiques ou délétères sur l'asthme. Les chercheurs poursuivent leurs travaux, notamment pour déterminer si ces bactéries pulmonaires peuvent avoir un rôle dans les affections respiratoires touchant le nouveau-né.

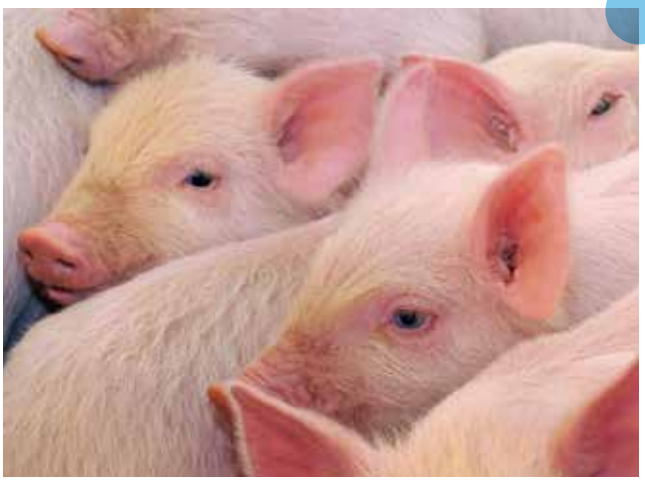
LES MICROBIOTES DE LA FERME

Vaches, cochons et poulets... depuis la nuit des temps l'Homme les sélectionne de façon à obtenir des animaux plus productifs et robustes. Au cours des dernières décennies, cette sélection s'est intensifiée et rationnalisée. Nouvelle étape dans ce processus, les chercheurs de l'Inra explorent maintenant l'impact du microbiote sur la santé et la croissance des animaux. En effet, les techniques de séquençage haut débit permettent à présent de mettre en relation de fines variations de composition du microbiote et des variabilités individuelles qui peuvent intéresser les éleveurs. Ainsi, on peut désormais associer à certaines caractéristiques de leur microbiote, les poulets capables de digérer certains aliments, les porcs ayant une meilleure croissance, ou les vaches qui émettent le moins de méthane. Les enjeux, on s'en doute, sont immenses tant du point de vue économique qu'environnemental.

L'INCROYABLE RICHESSE BACTÉRIENNE DU PORC

Grande nouvelle : le premier catalogue de gènes du microbiote intestinal du porc est désormais disponible. Ceci, grâce à l'effort d'un consortium international impliquant l'Inra. Pas moins de 7,7 millions de gènes, en majorité bactériens, ont été identifiés, pour le plus grand bonheur de la recherche biomédicale et des scientifiques qui tentent d'améliorer les élevages de porcs. Le catalogue révèle la grande diversité du microbiote porcin. Parmi les fonctions biologiques identifiées dans le microbiote humain, 96 % sont présentes chez le porc. Mais en outre, celui du cochon détient 800 fonctions biologiques que l'on ne retrouve pas chez l'homme. Point fort de ce travail publié en 2016 : la quantification des gènes de résistance aux antibiotiques des bactéries intestinales du porc. Ces gènes sont présents chez tous les porcs analysés. Cependant, leur prévalence est bien supérieure chez les porcs élevés en Chine, où les antibiotiques sont délivrés en continu aux animaux. Ceci confirme que réduire leur usage contribue très significativement à limiter le risque de dissémination des antibiorésistances dans l'environnement.

© Shutterstock



VERS UN POULET PLUS ROBUSTE GRÂCE AU MICROBIOTE

Quelles sont les relations entre l'immunité innée des poulets, leur capacité de digestion et la composition de leur microbiote ? C'est la question que se posent les chercheurs de l'Inra porteurs du projet Galmide (pour *Gallus Microbiota, Immunity and Digestive Efficiency*), dont le but est de comprendre comment accroître la robustesse des volailles grâce à une meilleure connaissance des bactéries de leur système digestif. Leurs travaux ont déjà montré que le microbiote intestinal de poulets sélectionnés pour leur très bonne ou très mauvaise digestion varie en fonction de l'aptitude digestive de ces animaux. Ils ont aussi identifié certaines régions du génome du poulet où se nichent des gènes qui peuvent modifier la composition de son microbiote. Les chercheurs pensent que certains de ces gènes pourraient aussi être impliqués dans l'immunité innée des volatiles.

SERVICE DE PRESSE | 01 42 75 91 86 | presse@inra.fr

© Inra - Christophe Maitre

BIEN NOURRIR SON MICROBIOTE

Voici l'un des paradoxes de nos sociétés modernes : jamais dans l'Histoire il n'a été aussi facile de se nourrir. Jamais nous n'avons eu à portée de fourchette une telle abondance d'aliments. Et pourtant, les nutritionnistes ne cessent de nous alerter sur nos mauvaises habitudes alimentaires. Les régimes trop riches en graisses et en sucres, trop pauvres en fibres ont augmenté l'incidence de maladies telles que le diabète, l'obésité, ou les maladies inflammatoires de l'intestin. Or, les chercheurs observent à quel point notre microbiote intestinal souffre d'une alimentation déséquilibrée et perd ses pouvoirs protecteurs. Une bonne alimentation, riche en fibres issues d'aliments variés contribue à la diversité et à la richesse des populations bactériennes, à l'équilibre de leur écosystème, et donc, à notre santé.

LES FIBRES : FUEL DU MICROBIOTE

Les fibres, ces longues chaînes polysaccharidiques que l'on trouve en abondance dans les légumes frais ou secs, les fruits et les céréales, sont le fuel du microbiote. Nos bactéries commensales forment une chaîne de dégradation et fermentation des fibres où chaque espèce, avec ses enzymes propres, a son rôle et sa place. Chacune découpe les fibres en morceaux de plus en plus petits. Lorsque notre régime alimentaire réduit l'apport en fibres, c'est cette chaîne et cette diversité bactérienne qui en pâtissent. Des chercheurs de l'Inra ont montré, que plus l'apport en fibres est grand, et plus la diversité et le nombre d'espèces de bactéries sont importants. Le microbiote en est d'autant plus stable et équilibré. Plus encore : la dégradation des fibres produit des acides gras à courte chaîne (AGCC) qui ont des effets protecteurs sur notre santé. Au niveau de l'intestin, ces molécules permettent, entre autres, de réguler les processus inflammatoires. De plus, elles stimulent la production de glucose par l'intestin, glucose qui donne une sensation de satiété et limite la prise alimentaire. En outre, les AGCC sont capables d'inhiber la prolifération des cellules cancéreuses dans le côlon. Autant de raisons pour chouchouter son microbiote.

© Fotolia

OÙ SONT DÉGRADÉES LES FIBRES ALIMENTAIRES ?

La dégradation des fibres alimentaires (et notamment des polysaccharides complexes) est une fonction majeure de notre microbiote intestinal, que l'on situait jusqu'à présent uniquement dans le côlon. Or, grâce à des approches de métagénomique, des chercheurs de l'Inra, en collaboration avec le CNRS, ont révélé la présence d'une activité fibrolytique au niveau de l'intestin grêle, plus précisément dans l'iléon. Ces résultats conduisent à reconsidérer cette fonction de dégradation des fibres alimentaires et son impact sur la santé humaine.

MODALTUB ET LE DESTIN D'UNE POMME

Que se passe-t-il lorsque vous croquez une pomme ? Eh bien, vous déclenchez un processus extrêmement sophistiqué de déconstruction de l'aliment. De la mastication à la fermentation dans l'intestin, ses composants, fibres, protéines, parois cellulaires, sont brisés de façon à ce que les nutriments puissent passer dans le torrent sanguin et que les déchets soient évacués. Le projet Modaltub de l'Inra s'est donné pour but d'étudier les opérations de cette déconstruction des aliments à l'aide de digesteurs artificiels et de modèles mathématiques qui simulent ce qui se passe dans chaque compartiment du système digestif. Déjà, les chercheurs sont parvenus à imiter la bouche, l'estomac et l'intestin grêle. À présent, ils veulent s'attaquer au côlon et créer un microbiote artificiel. Ainsi, ils pourront mimer la digestion en faisant varier des paramètres clés comme le pH ou le **potentiel redox***. En outre, ils pourront étudier le devenir et l'assimilation des aliments en fonction de leur structure initiale. L'idée à terme est d'utiliser ces informations pour créer des simulations informatiques du processus digestif.

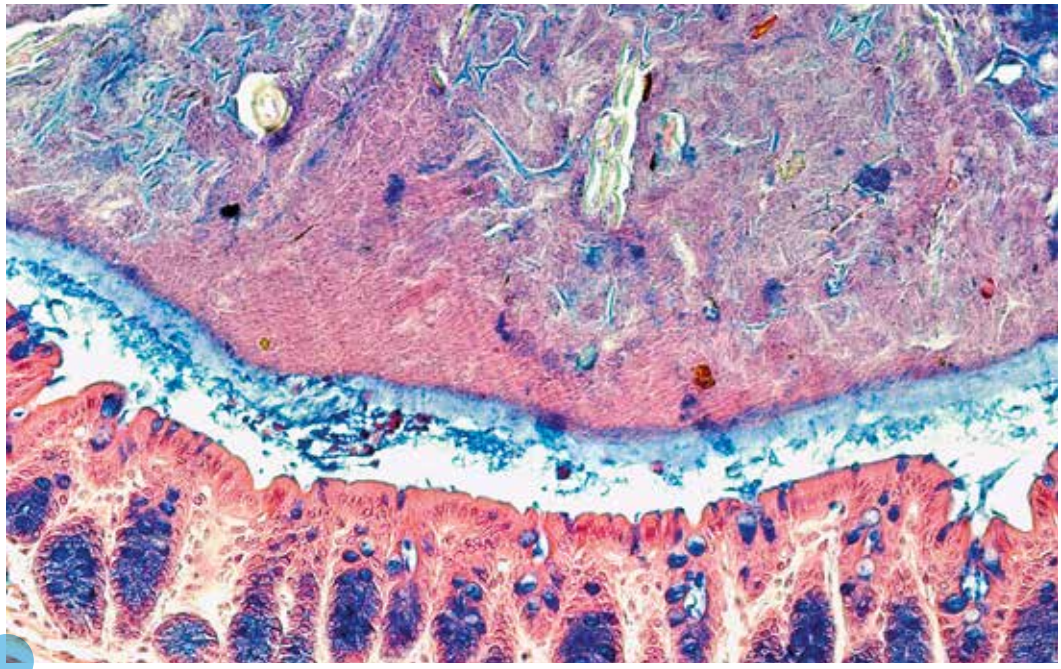
© Fotolia

QUAND L'INTESTIN S'IRRITE ET LE FAIT SAVOIR

Douleurs abdominales ? Constipation ? Diarrhées ? Peut-être faites-vous partie de ces 10 à 20 % de la population française qui souffrent du syndrome de l'intestin irritable, affection aux causes multiples et encore mal identifiées qui peut rendre la vie quotidienne assez pénible. Pour mieux comprendre ce syndrome, les chercheurs auscultent le microbiote. Une équipe de l'Inra a montré que les patients présentaient de sérieux déséquilibres du microbiote intestinal. Résultat : pour un même aliment, une personne à l'intestin irritable produit moins de butyrate aux effets protecteurs, et plus d'hydrogène et de sulfures qui peuvent être à l'origine des douleurs abdominales. Ces recherches ont débouché sur une nouvelle piste de traitement : il s'agit d'une bactérie présente dans l'intestin capable de réduire la production de gaz et de sulfures. Des expériences sur la souris et chez l'homme ont montré que l'administration de cette bactérie permet de rétablir des flux normaux de métabolites et de réduire les symptômes.

OBÉSITÉ : LA PART DES MICROBES

Qu'est-ce qu'un « bon » microbiote intestinal ? D'un point de vue évolutif, c'est celui qui nous permet de récupérer au mieux l'énergie des aliments. Mais lorsque notre balance énergétique est trop déséquilibrée du fait d'une alimentation trop riche en sucres et en graisses, le microbiote ne parvient plus à réguler cet afflux d'énergie. Perturbé, il participe alors au maintien de ce déséquilibre. Notre corps réagit en stockant trop de gras dans ses cellules adipeuses. En comparant le microbiote de personnes obèses avec celui de personnes en bonne santé, les chercheurs ont observé d'importantes différences : les personnes obèses les plus en souffrance présentent une forte perturbation de la diversité et de la richesse bactériennes dans leur intestin. Leur microbiote perd alors ses fonctions protectrices. Bien qu'elles ne soient pas les seules responsables de l'obésité, certaines espèces bactériennes jouent très probablement un rôle dans la prise de poids et les processus d'inflammation associés. Les chercheurs veulent caractériser ces bactéries, analyser leur génome et mieux comprendre leurs fonctions afin de lutter contre cette épidémie.



Vue en coupe d'un épithélium intestinal en bas avec des cryptes colorées en bleu. L'épithélium est surmonté de la couche de mucus (blanc et bleu clair) et du microbiote colique (partie supérieure) dans lequel on distingue des fibres végétales (en vert). © Inra - Jasper Kamphuis

QUE FAIRE DE TANT DE PROTÉINES?

Notre société est friande de protéines : la population française en consomme en moyenne 1,7 fois plus que ce qui est recommandé. À l'inverse, on recommande une consommation de protéines encore plus importante pour certains individus comme les athlètes en quête de performances ou les personnes âgées qui luttent contre la perte de masse musculaire. Enfin, les régimes amincissants hyperprotéinés restent en vogue, malgré les mises en garde répétées. Mais alors, quel est l'impact sur l'intestin de cette consommation de protéines au-delà des besoins ? C'est la question que se sont posés des chercheurs de l'Inra. Ils ont montré qu'une partie des protéines en excès n'est pas digérée ni assimilée. Lorsqu'elles passent par le côlon, elles sont dégradées par les bactéries du microbiote. Or, cette dégradation produit des molécules (telles que le sulfure d'hydrogène et le p-cresol) qui sont toxiques pour les cellules de la muqueuse intestinale et peuvent même modifier leur ADN. Ces composés, en passant dans la circulation sanguine, peuvent aussi avoir un impact négatif sur certains organes tels que le rein. À partir de ces travaux, les chercheurs espèrent pouvoir affiner les recommandations alimentaires pour certaines populations afin que les bénéfices d'un régime riche en protéines restent supérieurs aux risques.

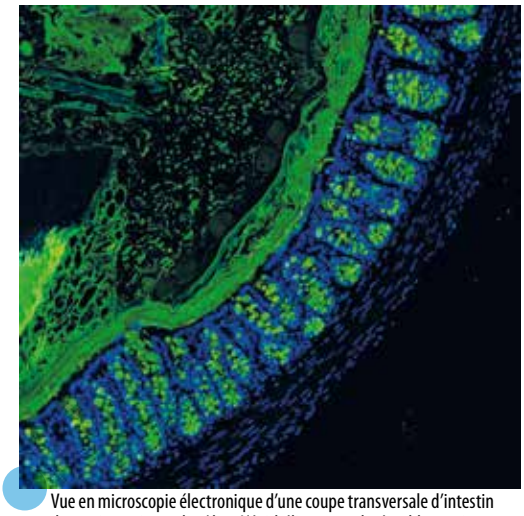
MICROBIOTE DES VILLES, MICROBIOTE DES CHAMPS

Longtemps, la tendance a été d'éviter que les bébés ne soient en contact avec les microbes. Une meilleure hygiène, les naissances par césarienne et l'utilisation excessive d'antibiotiques diminuent d'autant l'exposition aux bactéries. Résultat : le microbiote des tout-jeunes tarde à se mettre en place et à se diversifier. Ceci peut provoquer des défauts dans la maturation du système immunitaire, entraînant des pathologies telles que les allergies. De nombreuses observations appuient cette thèse, dite hygiéniste, de l'origine des allergies. Par exemple, les enfants vivant à la ferme, et donc en contact avec un environnement plus diversifié en bactéries sont moins sujets aux allergies que les enfants vivant en ville. Les chercheurs de l'Inra ont aussi montré que des souris élevées dans un milieu stérile développent des allergies plus sévères. De quoi remettre en cause notre aversion pour les microbes !

LE MICROBIOTE: LE COACH DE NOS DÉFENSES

Pollens, cacahuètes, œufs ou acariens : les allergies explosent au sein des populations occidentales et le microbiote y est pour quelque chose. Mais quel peut bien être le rapport entre nos bactéries intestinales et ces réactions inappropriées de nos défenses immunitaires ? Les scientifiques ont montré que le microbiote joue un rôle crucial dans la maturation du système immunitaire. Tout commence à la naissance, lors de la colonisation du tube digestif du bébé par les bactéries. Entre les micro-organismes et les toutes jeunes et naïves défenses du nouveau-né, s'établit un dialogue incessant. Le système immunitaire apprend ainsi à reconnaître et différencier les bactéries et les protéines alimentaires à tolérer de celles à combattre. Mais il apprend aussi à graduer ses réactions. C'est grâce à cet entraînement intensif que l'on atteint un bon équilibre entre les différentes réponses immunitaires.

© Fotolia



Vue en microscopie électronique d'une coupe transversale d'intestin de souris au niveau du côlon. L'épithélium est coloré en bleu mais contient, en vert, les cellules productrices de mucus. Ce dernier correspond à la couche verte tapissant la surface interne de l'épithélium.
© Inra - Unai Escribano Vasquez

DES FIBRES POUR CONTRER LES ALLERGIES

Un autre facteur, cette fois-ci alimentaire, met en relation microbiote et allergies. Nos régimes occidentaux sont de moins en moins riches en fibres, ces polysaccharides que seules nos bactéries intestinales savent dégrader. Or, cette digestion des fibres produit des acides gras à chaîne courte (AGCC) qui passent dans le sang. Les chercheurs de l'Inra ont montré que ces AGCC agissent sur le système immunitaire et ont des propriétés anti-inflammatoires. Des souris soumises à un régime alimentaire riche en fibres produisent beaucoup d'AGCC et sont alors protégées contre le développement d'allergies pulmonaires et alimentaires. Ainsi, régimes pauvres en fibres et trop faible exposition aux bactéries semblent bien s'additionner pour conduire à cette expansion des allergies dans notre société.

LE GLUTEN : AMI OU ENNEMI ?

Il y a, d'une part, les personnes atteintes de la maladie cœliaque, dont l'intolérance au gluten est avérée, et d'autre part, des milliers de personnes qui se déclarent intolérantes aux protéines du blé. Des chercheurs Inra se sont penchés sur le microbiote de ces consommateurs qui se détournent du pain et des pâtes. Tout d'abord, ils ont remarqué que les personnes au régime sans gluten présentent un sérieux déséquilibre du microbiote. Les populations de bactéries bénéfiques (bifidobactéries, lactobacilles) chutent de façon dramatique. En effet, le gluten constitue l'un de leurs aliments habituels. Ce régime réduit aussi les apports en fibres, qui, elles aussi, nourrissent le microbiote. Résultat de cette **dysbiose*** : une modification de la production d'acides gras à courte chaîne (AGCC), dont les effets bénéfiques sur le système immunitaire et cardiovasculaire sont bien connus. Le régime sans gluten n'est donc pas sans conséquences. Mais alors, pourquoi ces personnes affirment-elles se sentir mieux ? Est-ce réellement la suppression du gluten ? Ou est-ce qu'en diminuant l'apport en fibres, elles réduisent aussi certains symptômes liés à la digestion ? La question reste ouverte, dans l'attente de nouveaux résultats.

© Fotolia

LES VACHES, USINES À GAZ

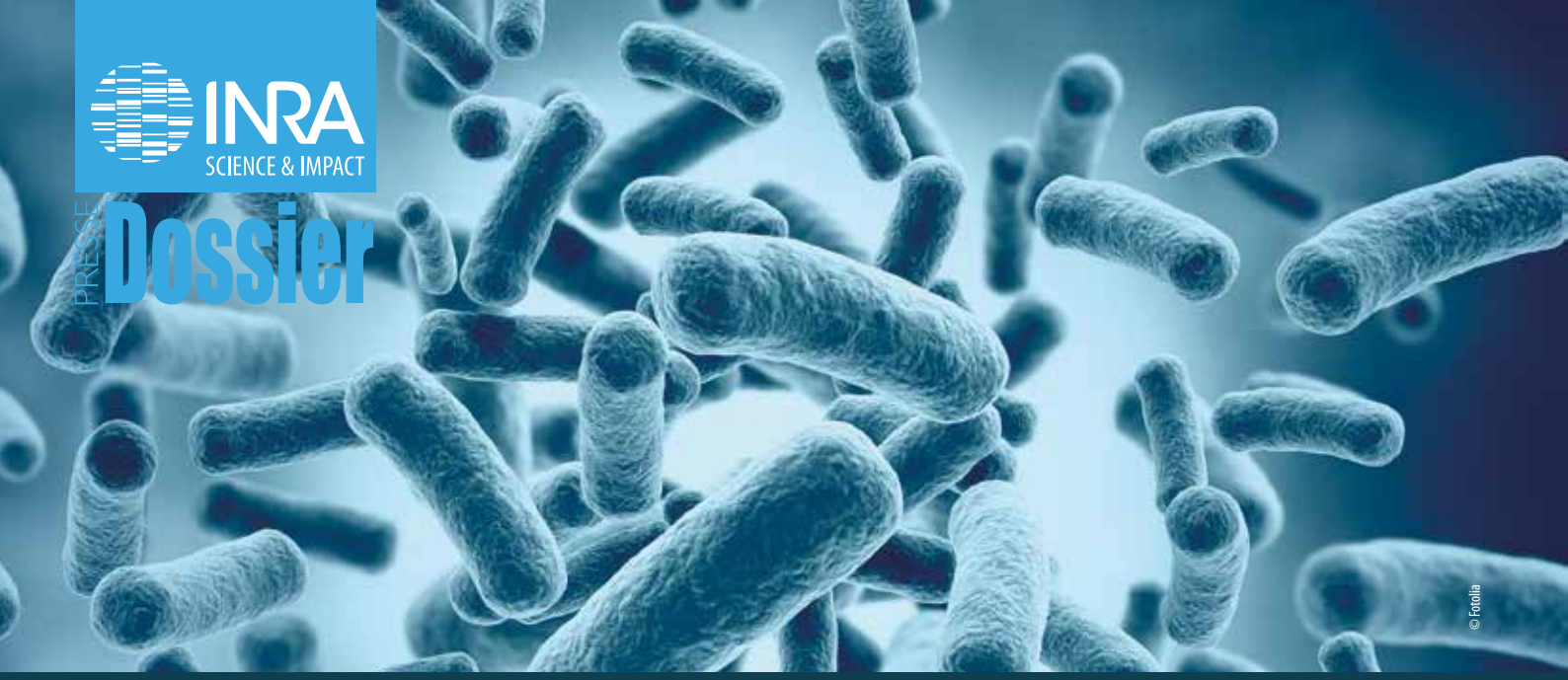
Pas de vache sans microbiote : les micro-organismes de leur tube digestif leur sont aussi vitaux que le cœur ou le foie. En effet, c'est le microbiote qui réalise l'exploit biochimique de transformer un aliment aussi pauvre et indigeste que le fourrage en énergie et nutriments. Ce microbiote est particulièrement riche et diversifié : en plus des bactéries, on y trouve des champignons anaérobies et des protozoaires, qui, eux aussi, contribuent à la digestion. Il existe aussi un groupe de microbes qui fait beaucoup parler de lui. Il s'agit des **archées*** méthanogènes, qui, comme leur nom l'indique, produisent du méthane lors de la digestion. Or 14 % des émissions des gaz à effet de serre, dont le méthane, sont dues à l'élevage. Voilà pourquoi les chercheurs de l'Inra tentent de mieux comprendre la digestion des ruminants et la place des méthanogènes dans ce processus.

© Inra - Bertrand Nicolas

VERS DES VACHES PLUS VERTES

Les archées méthanogènes se trouvent à la fin de la chaîne de digestion et produisent du méthane à partir du substrat que leur fournissent d'autres micro-organismes. Les chercheurs de l'Inra ont montré qu'en ajoutant dans la ration des vaches des lipides, de l'huile de lin par exemple, la production de méthane chutait jusqu'à 20 % sans altérer le bien-être ni la productivité des vaches. Les lipides sont toxiques pour certains microbes, dont les protozoaires, et la diminution de leur population joue directement sur l'activité des méthanogènes. Intérêt supplémentaire de l'huile de lin : le lait des vaches ainsi nourries est enrichi en oméga-3 et autres acides gras bénéfiques. Mais les chercheurs planchent aussi sur d'autres idées. Par exemple, moduler l'implantation du microbiote à la naissance des veaux afin de réduire la part des méthanogènes dont le but est d'aller vers un microbiote stable et peu émetteur de gaz et ceci, dès de le début de la vie de l'animal. On obtiendrait ainsi des vaches aussi vertes que la prairie qu'elles broutent.

SERVICE DE PRESSE | 01 42 75 91 86 | presse@inra.fr


© Fotolia

LES PROBIOTIQUES, DES BACTÉRIES QUI NOUS VEULENT DU BIEN

En 1908, le savant russe Ilya Metchnikov attribuait l'étonnante longévité des Bulgares aux yaourts qu'ils consommaient. Et au début du XXe siècle, les yaourts étaient vendus exclusivement en pharmacie ! L'idée que les bactéries de certains aliments contribuent à notre santé n'est donc pas neuve. Dans les années 60, cette idée a donné naissance au concept de « probiotiques », ces micro-organismes vivants qui nous veulent du bien. Au fil des ans, les probiotiques sont devenus de véritables arguments publicitaires pour un bon nombre de produits. Ceci, jusqu'à ce que l'Autorité européenne de sécurité des aliments décide de réguler plus strictement l'emploi du mot. Toutefois, au-delà de ces va-et-vient, de nombreuses études ont montré les bienfaits des bactéries lactiques : aide au transit intestinal, lutte contre l'intolérance au lactose, prévention des diarrhées du nouveau-né ou stimulation du système immunitaire. Ces bactéries ont un effet transitoire : elles ne font que passer et ne s'implantent pas comme les bactéries commensales du microbiote. Mais une nouvelle génération de probiotiques, cette fois issue du microbiote humain, est en train de voir le jour.

MÉDICAMENTS PROBIOTIQUES : LA NOUVELLE FRONTIÈRE

Les travaux de recherche en métagénomique ont mis en lumière un fait insoupçonné : il existe de profondes différences dans le microbiote intestinal des personnes saines et des personnes atteintes de maladies telles que l'obésité, le diabète ou même la dépression. Ces travaux ont permis d'identifier les vertus protectrices de certaines bactéries commensales qui, à présent, donnent naissance à une nouvelle génération de probiotiques conçus, non pas pour préserver la santé des consommateurs, mais pour guérir des malades. Parmi les maladies qui pourraient être traitées par des bactéries, citons les rectocolites hémorragiques ou la maladie de Crohn. Mais attention : ces bactéries médicaments d'un nouveau genre doivent prouver leur efficacité et passer par des tests tout aussi rigoureux que ceux des molécules pharmaceutiques avant d'arriver sur le marché.

© Fotolia

LES YAOURTS ET VOTRE SANTÉ

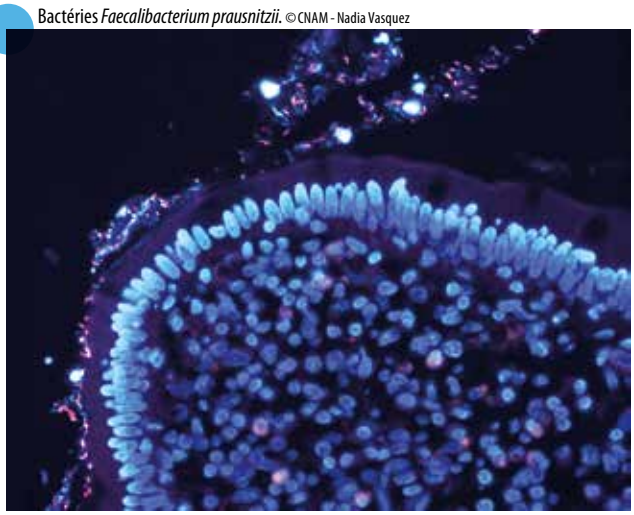
Deux équipes de chercheurs de l'Inra et de *Danone Nutricia Research* ont démontré les bienfaits des produits laitiers fermentés tels que les yaourts sur la santé de patients atteints du syndrome de l'intestin irritable. La consommation de ces produits qui contiennent des probiotiques conduit à une augmentation des populations de certaines bactéries qui synthétisent du butyrate, acide gras connu pour son effet bénéfique sur la santé de l'intestin. De plus, les chercheurs ont observé, chez les patients, une diminution de la bactérie *Bilophila wadsworthia*, suspectée d'être impliquée dans le développement de pathologies intestinales. Ces deux effets combinés conduisent à une amélioration de l'état de santé des patients. De quoi se ruer vers le rayon des produits laitiers fermentés !

© Fotolia

UNE BACTÉRIE POUR ATTAQUER L'INFLAMMATION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), telles que la maladie de Crohn ou les rectocolites se caractérisent par une inflammation de la paroi de l'intestin. Il n'existe à présent aucun traitement curatif contre ces affections qui touchent des milliers de personnes. Cependant, un nouvel espoir est apparu dans les laboratoires de l'Inra. Son nom est *Faecalibacterium prausnitzii*, une de nos bactéries commensales. Tout a commencé lorsqu'en 2008, des chercheurs ont remarqué que cette bactérie était présente chez les patients atteints de maladie de Crohn en rémission, mais absente chez les patients en rechute. Ils ont alors conduit des expériences sur des souris modèles de cette pathologie. Les résultats ont été spectaculaires : les souris auxquelles on administrait la bactérie étaient protégées contre la colite induite. Des tests cliniques sont en cours afin de développer une thérapie basée sur *F. prausnitzii*. Par ailleurs, les chercheurs s'intéressent à une protéine anti-inflammatoire produite par la bactérie, et qui, à son tour, pourrait constituer un nouveau médicament pour ces maladies.

Bactéries *Faecalibacterium prausnitzii*. © CNAM - Nadia Vasquez



PROBIOTIQUES ET MAMMITES BOVINES : UNE PISTE À SUIVRE

Les mammites sont un tourment pour les ruminants et pour leurs propriétaires. Ces inflammations de la glande mammaire sont dues à des pathogènes comme le staphylocoque doré. Elles représentent des coûts de traitement élevés et d'importantes pertes de lait pour la filière bovine. À l'heure actuelle, aucun vaccin performant n'est disponible. En cas d'infection, les éleveurs doivent employer des antibiotiques, qui ne sont pas toujours une garantie de guérison. Une équipe de l'Inra tente de développer des probiotiques à partir de bactéries lactiques présentes dans le microbiote du trayon (l'extrémité du pis) de la vache. Les résultats préliminaires sont encourageants : des expériences *in vitro* ont montré que l'une de ces bactéries, *Lactobacillus casei*, réduit la capacité du staphylocoque à adhérer aux cellules épithéliales mammaires. Mieux encore : en présence du lactobacille, le pathogène est moins apte à entrer dans les cellules. Or, cette internalisation permet au staphylocoque d'échapper au système immunitaire de l'animal, contribuant ainsi à la persistance des mammites. Prochaine étape : vérifier l'efficacité de *Lactobacillus casei* chez des vaches laitières.

BACTÉRIES GUÉRISSEUSES À L'ADN MODIFIÉ

Et si l'on transformait des bactéries en livreuses de médicaments ? C'est l'idée que développe une équipe de l'Inra afin de lutter contre la maladie de Crohn. L'idée est simple : prendre des bactéries lactiques et intégrer à leur ADN un gène pour produire une protéine d'intérêt pour la santé. Ces bactéries peuvent alors la délivrer au cours de leur transit dans le tractus gastro-intestinal. Les premiers tests sont très prometteurs : grâce à ces bactéries améliorées, les chercheurs sont parvenus à guérir des souris modèles de la maladie de Crohn.

PROBIOTIQUES ET PRÉBIOTIQUES : ATTENTION À LA CONFUSION

S'il faut bien tendre l'oreille pour distinguer les deux mots, ils ne désignent pas du tout la même chose. Les probiotiques sont des bactéries qui, ingérées vivantes, ont un effet bénéfique sur notre santé. Quant aux **prébiotiques***, ce sont des oligosaccharides qui servent d'aliment aux bactéries du microbiote. Or, chaque bactérie a ses propres goûts et besoins. Grâce aux prébiotiques, on peut nourrir de préférence les bactéries amies et favoriser ainsi préférentiellement leur croissance pour obtenir certains avantages comme une augmentation de l'absorption de minéraux ou une meilleure réponse immunitaire.

INRA SCIENCE & IMPACT
PRESSE Dossier

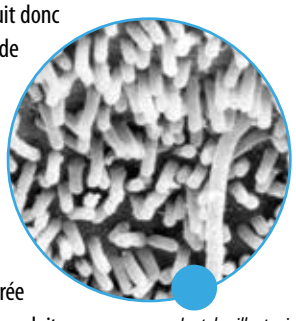
© Fotolia

LE DIALOGUE ENTRE INTESTIN ET CERVEAU

Plus de 200 millions de neurones connectés à notre intestin, c'est autant que dans notre cerveau. L'idée d'une communication privilégiée entre le cerveau et l'intestin n'est pas nouvelle et depuis plus de 50 ans les scientifiques s'intéressent au sujet. Mais que ce dialogue soit bilatéral et que l'intestin puisse envoyer des messages vers le cerveau, est un concept plus récent. Les chercheurs dévoilent petit à petit comment notre microbiote fait partie intégrante de ce dialogue. Anxiété, dépression, autisme, humeur... les bactéries intestinales influencent nos comportements, régulent nos réponses émotionnelles et interviennent dans ces pathologies du système nerveux. Quels sont les mécanismes de cette communication ? Comment des probiotiques peuvent-ils agir pour améliorer leurs discussions ? Plus que jamais, les chercheurs de l'Inra sont à l'écoute de ce dialogue entre intestin et cerveau !

UNE BACTÉRIE LACTIQUE POUR COMBATTRE LE STRESS ?

C'est maintenant avéré, le cerveau, l'intestin et le microbiote dialoguent entre eux de manière continue. Depuis plus de dix ans, les chercheurs de l'Inra travaillent en effet sur le rôle de l'alimentation dans les phénomènes inflammatoires digestifs. Dernièrement, ils ont révélé que l'ingestion de la bactérie probiotique *Lactobacillus farciminis* (une bactérie lactique) peut diminuer de manière non négligeable le stress du rat. Son mode d'action ? Ce probiotique restreint la perméabilité de la barrière intestinale et réduit donc le passage dans la circulation de lipopolysaccharides présents dans les intestins. Ces derniers étant incriminés dans l'induction d'une neuro-inflammation au niveau du cerveau accentuant les effets du stress, la réduction de leur passage serait alors considérée comme un effet « antistress ». Les produits laitiers fermentés au secours du mal du 21e siècle ?



Lactobacillus tapissant la muqueuse de l'estomac de la souris. © Inra - Abrams CD

RÉPONSE AU STRESS : LE MICROBIOTE IMPLIQUÉ

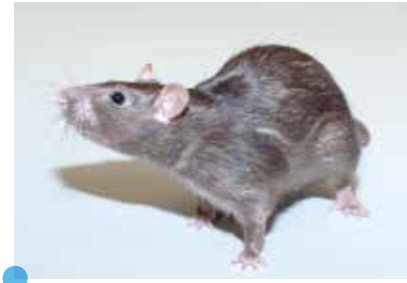
Test comportemental permettant d'évaluer et de comparer le niveau d'anxiété chez des rongeurs dont le microbiote est contrôlé. © Inra - Laurent Naudon

La relation entre l'anxiété et le microbiote a été longuement analysée par les chercheurs de l'Inra. Les scientifiques ont étudié une lignée de rats connue pour être génétiquement sensible au stress. Ils ont comparé un groupe de rats de cette lignée, nés et élevés dans une bulle microbiologiquement stérile (rats sans microbiote ou « axéniques »), à un groupe de rats de la même lignée nés et élevés dans une bulle non stérile (rats avec microbiote ou « conventionnels »). Les deux groupes de rats ont ensuite été soumis à une situation très anxiogène : les animaux étaient placés dans un coin d'une arène rectangulaire fortement éclairée au centre. Leur réaction ? Les rats sans microbiote évitaient davantage le centre de l'arène que leurs congénères conventionnels, ce qui signifiait qu'ils étaient plus anxieux. L'analyse du taux sanguin de la corticostérone, hormone du stress chez le rongeur, confirmait qu'à patrimoine génétique égal, les rats axéniques sont plus sensibles au stress que les rats conventionnels. Les mécanismes responsables de cette relation entre microbiote et stress sont encore à l'étude. En attendant, se « faire des nœuds au ventre » n'est donc pas une vaine expression.

SÉPARATION MÈRE-NOUVEAU-NÉ: RÉVÉLATION D'UN STRESS PRÉCOCE

Lorsqu'un nouveau-né naît prématurément, il est nécessairement séparé de sa mère pour des raisons de soins. Aussi, cette séparation maternelle et la prématurité sont responsables de dysbiose et elles augmentent le risque de développer des maladies psychiatriques. Des scientifiques ont émis l'hypothèse que le microbiote jouerait un rôle dans la survenue de troubles comportementaux. Des travaux menés à l'Inra sur des rats axéniques colonisés dès la naissance avec un microbiote reconstitué de prématuré humain ont montré que ce microbiote, associé à une séparation maternelle, engendrait une hyperactivité motrice chez les rats adultes. Cette hyperactivité serait-elle une conséquence directe de la modification du microbiote ? Cela est probable, car cette hyperactivité est corrélée à un produit bactérien. Les chercheurs ont montré qu'un microbiote reconstitué de trois bactéries pertinentes peut modifier le comportement du rat et le rendre hyperactif. Il reste à démontrer quelles bactéries (seules ou en association) au sein du microbiote interviendraient dans cette hyperactivité et comment annihiler leurs effets. Les conséquences de ces recherches sur la santé humaine sont dès lors très prometteuses.

LE MICROBIOTE A DU FLAIR!



Rat brun du laboratoire de neurobiologie de l'olfaction. On observe et étudie chez lui les réponses comportementales en rapport à certaines stimulations olfactives. © Inra - Bertrand Nicolas

Notre microbiote a-t-il une influence sur notre perception des odeurs et sur nos comportements alimentaires ? Pour la première fois, des chercheurs de l'Inra ont étudié, chez la souris, l'influence sur l'olfaction des micro-organismes qui peuplent notre tube digestif et notre nez. Ils ont montré que chez les souris axéniques, le système olfactif fonctionne toujours mais différemment. Fait étonnant : les neurones olfactifs s'activent plus rapidement et plus intensément chez les animaux axéniques. Le microbiote a donc une influence notable sur la première étape de détection des odorants. L'olfaction est un facteur essentiel de la prise alimentaire et ces résultats indiquent que nos préférences alimentaires pourraient donc varier selon notre microbiote. Reste à montrer que les préférences olfactives varient selon la nature de ce dernier. Ces travaux ouvrent des perspectives pour mieux appréhender les différences de comportements alimentaires, qu'ils soient d'ordre culturel ou en lien avec des troubles alimentaires.

MICROBIOTE ET AUTISME: DES RELATIONS EN COURS D'INVESTIGATION

La courbe est en augmentation croissante ! La fraction de la population touchée par l'autisme augmente depuis les années 60 de façon incontrôlée. Selon les derniers chiffres, un bébé sur 64 naissant aux États-Unis deviendra autiste ! Une situation assez troublante et dramatique. Or, nous savons aujourd'hui qu'à peu près 50 % des autistes présentent des troubles gastro-intestinaux majeurs. Partant de ce constat, des chercheurs de l'Inra, en collaboration avec l'hôpital Henri Mondor de Créteil et le Centre hospitalier universitaire de Nantes, débutent des travaux sur le rôle des microbiotes des patients atteints d'autisme. Le but ? Vérifier si la caractérisation des patients correspond effectivement au diagnostic ou alors si l'on décèle des groupes de patients qui sont indépendants de ce qui a finalement été utilisé aujourd'hui pour les caractériser en autistes, schizophrènes, dépressifs résistants ou atteints de troubles bipolaires.

COMPORTEMENTS ÉMOTIONNELS ET MICROBIOTE: DÉBUT DES TRAVAUX SUR LA CAILLE JAPONAISE

© Inra - C. Leterrier

Les relations entre le comportement et le microbiote se révèlent un peu plus chaque jour. Une étude est actuellement en cours sur l'influence du microbiote intestinal de la caille japonaise sur son comportement émotionnel et sa mémoire. L'oiseau est ici préféré à la souris car il permet de contrôler l'environnement microbien de l'embryon et du jeune en maintenant à la fois une naissance naturelle par éclosion et un début de vie qui ne nécessite pas la présence des parents. Les scientifiques de l'Inra ont implanté différents microbiotes à des cailleteaux axéniques (nés sans bactérie) et vont analyser s'ils ont une influence sur les capacités de mémoire de l'oiseau et des modifications du comportement. La peur, la motivation sociale (regroupement entre congénères ou réaction à l'isolement social) et la réactivité vis-à-vis d'un nouvel environnement sont ainsi passées à la loupe. Ces tests sont pratiqués tout au long de la vie de la caille pour déterminer les influences à long terme de cette modification du microbiote intestinal. Les premiers résultats seront diffusés courant 2017 et les apports en santé humaine pourraient être conséquents.

© Fotolia

COMMENT LE MICROBIOTE ÉVOLUE-T-IL AU COURS DE LA VIE ?

À la naissance, notre tube digestif est stérile et en quelques heures à peine, il se retrouve colonisé par des milliards de bactéries. Quels facteurs interviennent dans cette colonisation ? Comment va ensuite évoluer la diversité, la composition, la croissance de notre microbiote tout au long de notre vie ? Accouchement, allaitement, traitements antibiotiques, vieillissement... autant de sujets de recherche au sein de l'Inra pour comprendre l'évolution de notre microbiote et, à terme, améliorer notre santé.

UN RÔLE PRIMORDIAL POUR LE NOURRISSON

À la naissance, le nouveau-né passe brutalement d'un milieu protégé à un environnement fortement peuplé de bactéries. Les premiers contacts entre les cellules épithéliales qui tapissent le tube digestif et cet afflux massif de bactéries vont être déterminants. En quelques jours seulement, des milliards de bactéries vont coloniser le tube digestif du nourrisson ! Mais pour que cette « explosion » démographique bactérienne soit bénéfique, il faut que les premières colonies favorisent l'arrivée des suivantes. Les chercheurs de l'Inra ont démontré que des rats dépourvus de microbiote réagissent à l'injection d'une souche d'*Escherichia coli* (une bactérie naturellement présente dans les intestins de l'homme et des animaux) en réorganisant l'**épithélium intestinal***. Rapidement, les cellules épithéliales se multiplient d'où un épaississement de la paroi du tube digestif. Mais ce n'est pas tout. Cette multiplication a aussi pour conséquence de stimuler la production de mucus par les cellules intestinales, ce qui nourrit les bactéries et favorise leur développement. Bref, cette souche pionnière d'*E. coli* développe un environnement favorable à son implantation. Connue auprès du grand public pour sa mauvaise image de marque quand elle contamine les aliments, la bactérie *E. coli* joue pourtant un rôle prépondérant pour le nouveau-né puisqu'elle établit des relations privilégiées non pathogènes avec l'hôte. Les scientifiques vont même plus loin en affirmant que ce genre de bactéries pourrait « détourner » de façon transitoire les fonctions intestinales pour favoriser la colonisation microbienne indispensable au nourrisson. À quand *E. coli* au secours d'un tube digestif adulte endommagé ?

© Fotolia

TAILLE DE L'ADULTE : LE MICROBIOTE CONTRÔLE UNE PARTIE DE LA CROISSANCE

Le microbiote intestinal participe à la détermination de la taille définitive des individus. C'est ce que révèlent des équipes de l'Inra en collaboration avec l'Institut génomique de Lyon (ENS Lyon, CNRS, Université Claude Bernard Lyon 1). En travaillant sur des souris avec un microbiote normal (souris conventionnelles) et d'autres sans microbiote (souris axéniques), les scientifiques ont révélé le rôle primordial des bactéries sur la croissance. Ces dernières interfèrent en effet avec l'IGF-1, un important facteur de croissance. Avec un régime normal ou en sous-alimentation, les souris axéniques prennent moins de poids et demeurent plus petites que celles avec un microbiote, et leur taux d'IGF-1 est plus bas. En clair, les bactéries intestinales « contrôlent » une partie des mécanismes de croissance. Mais les chercheurs ont également découvert que certaines espèces de bactéries, comme *Lactobacillus plantarum*, favorisent quant à elles, la croissance postnatale des animaux. Ces résultats ouvrent une nouvelle piste pour lutter contre les effets délétères de la sous-nutrition chronique infantile.

Chez la souris, le microbiote intestinal est nécessaire à une croissance postnatale optimale et contribue donc à la détermination de la taille des individus adultes. À gauche, une jeune souris élevée avec son microbiote intestinal ; à droite, une jeune souris adulte dépourvue de microbiote intestinal. Notez la différence de taille des individus. La colonisation bactérienne des souris est illustrée par la présence ou l'absence de colonies bactériennes sur un milieu de culture bactérien gélosé. © Vincent Moncorgé

ANTIBIOTIQUES ET MICROBIOTE : LE MAUVAIS MÉLANGE

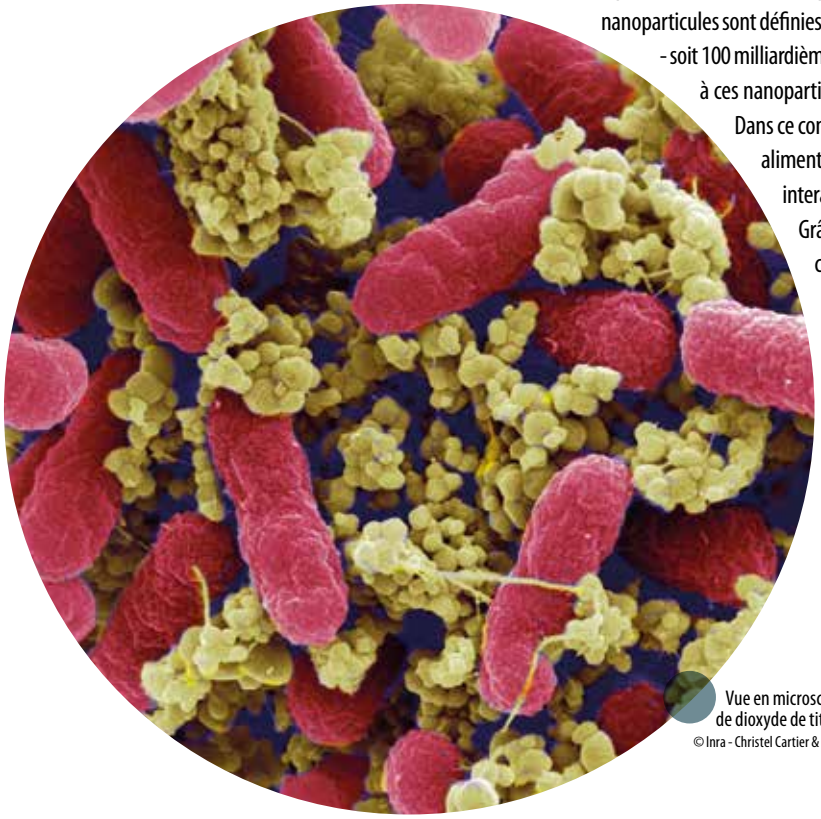
Antibiogramme par diffusion en gélose (méthode des disques). Les diamètres d'inhibition sont mesurés (cercles transparents) et sont comparés à des valeurs critiques proposées par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie. L'interprétation des résultats de ces mesures permet de classer la souche bactérienne dans les catégories sensible, résistante ou intermédiaire. © Inra - Florence Carreras

Très rapidement présentes au sein de notre tube digestif, les 100 000 milliards de bactéries se diversifient durant les trois premières années de vie puis demeurent remarquablement stables au cours des années. Bien sûr, une mauvaise alimentation peut modifier temporairement notre microbiote, mais c'est avec les traitements antibiotiques que nos précieuses bactéries ont le plus à craindre. Un traitement antibiotique unique perturbe de façon marquée le microbiote dominant, mais celui-ci est très résilient car il se reconstitue à l'identique en quelques semaines au moment de l'arrêt du traitement. En revanche, des traitements chroniques chez les animaux induisent des pertes apparemment irréversibles. Des scientifiques américains ont révélé que les microbiotes de Nord-Américains restent notablement moins diversifiés que ceux des Sud-Américains ou encore des Africains. Une explication probable ? Un natif des Etats-Unis ou du Canada a reçu en moyenne pas moins de 18 traitements antibiotiques à 18 ans ! Les antibiotiques agiraient donc de façon durable, voire définitive, sur notre microbiote ; un phénomène qui s'accentuerait au fil des générations.

Impliquant l'Inra, l'AP-HP, l'Inserm et des partenaires européens, le projet EvoTAR - pour « *Evolution and Transfer of Antibiotic Resistance* » - vise à comprendre comment se construit la résistance des bactéries aux antibiotiques. Dans l'inquiétant contexte où les laboratoires pharmaceutiques ne développent quasiment plus de nouveaux antibiotiques et que ceux existants fonctionnent de moins en moins bien, EvoTAR se focalise sur l'étude des familles de gènes microbiens qui sont impliqués dans la résistance des bactéries aux antibiotiques. En utilisant la métagénomique, les scientifiques empruntent une voie nouvelle pour rechercher de façon systématique les gènes de résistance aux antibiotiques portés par les bactéries dans des contextes très divers (humain, animal, environnemental, alimentaire) et déterminer leurs capacités de transfert à des bactéries pathogènes. L'industrie pharmaceutique pourrait dès lors utiliser ces résultats pour développer de nouvelles stratégies de design de nouveaux antibiotiques.

LE DEVENIR DES NANOPARTICULES ALIMENTAIRES DANS L'INTESTIN

Les nanoparticules, comme celles d'argent ou de dioxyde de titane, sont très largement utilisées dans de nombreux biens de consommation courante mais aussi dans l'alimentation. Elles y sont présentes sous forme d'additifs, dans les emballages alimentaires pour bénéficier de leurs propriétés texturantes, antimicrobiennes ou encore de colorants. Les nanoparticules sont définies comme des particules solides de dimension inférieure à 100 nanomètres - soit 100 milliardièmes de mètre. Les conséquences d'une exposition chronique chez l'homme à ces nanoparticules posent aujourd'hui des questions importantes de santé publique. Dans ce contexte, des chercheurs de l'Inra étudient le devenir de ces nanoparticules alimentaires au niveau de notre microbiote. Comment nos bactéries intestinales interagissent-elles avec les nanoparticules d'argent ou de dioxyde de titane ? Grâce à une collaboration avec des physiciens du Synchrotron SOLEIL, des chercheurs de l'Inra ont notamment observé *in vitro* le comportement de la bactérie *Escherichia coli* en présence d'un revêtement antimicrobien contenant du nano-argent. Résultat : la croissance bactérienne est perturbée, les protéines et les lipides sont affectés par le stress argent. Des expérimentations similaires ont été réalisées toujours chez *E. coli* et également chez la bactérie alimentaire *Lactococcus lactis* après exposition à des nanoparticules de dioxyde de titane (additif alimentaire E171). Les chercheurs s'attèlent désormais à comprendre ce qui se passe *in vivo*.

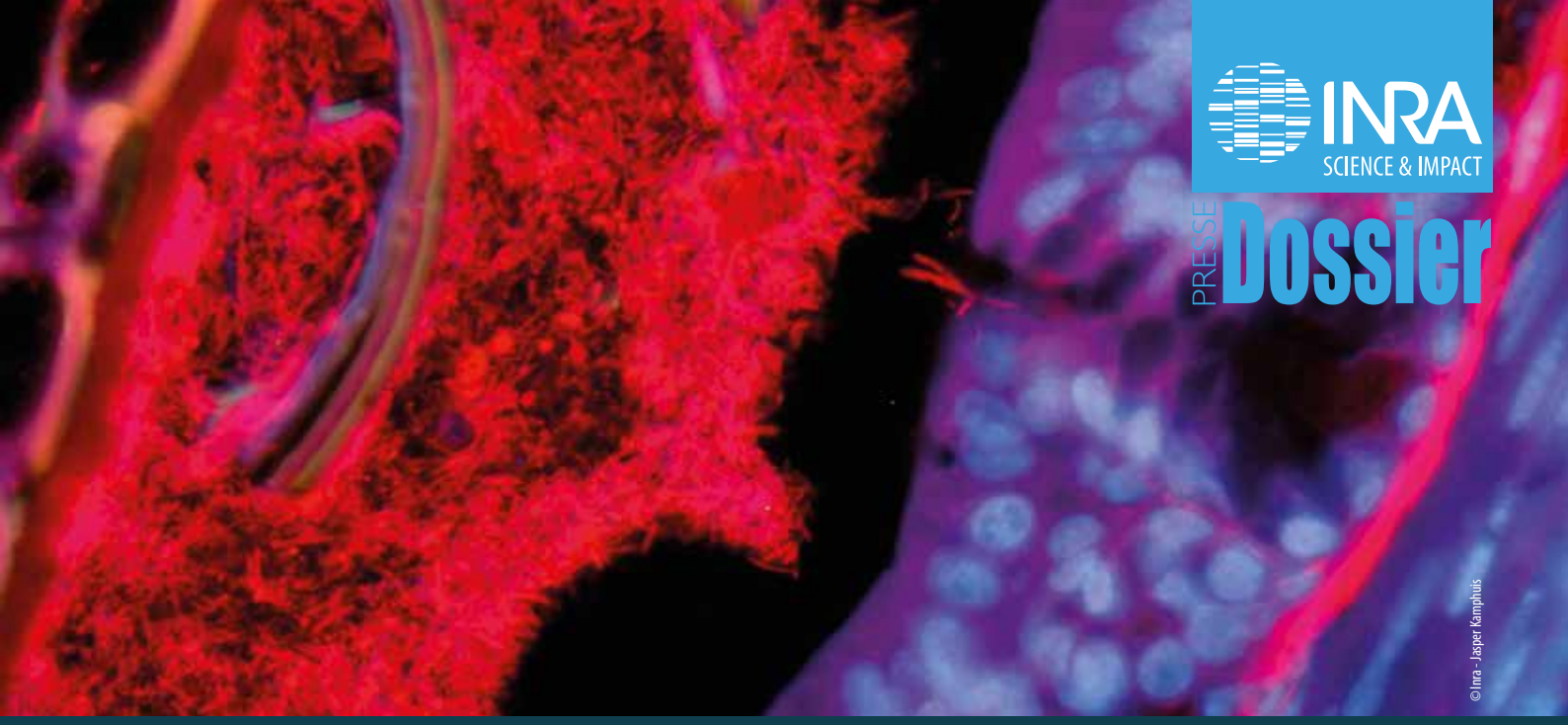


Vue en microscopie électronique à balayage des interactions entre les nanoparticules alimentaires de dioxyde de titane (additif alimentaire E171, sous sa forme dispersée), et les bactéries *E. coli*.
© Inra - Christel Cartier & Muriel Mercier-Bonin

ANTIBIOTIQUES EN ÉLEVAGE : LES BACTÉRIES FONT DE LA RÉSISTANCE !

© Inra - Bertrand Nicolas

Les scientifiques testent aujourd'hui des stratégies thérapeutiques qui permettraient de guérir l'animal en minimisant le risque de résistance bactérienne. Ingéré avec des aliments ou l'eau de boisson - comme c'est généralement le cas chez l'animal et chez l'homme - l'antibiotique n'est que partiellement absorbé par l'intestin avant de se retrouver dans le sang. Le reste est « libéré » dans la nature après avoir été en contact avec les bactéries du tube digestif lors du transit intestinal. En raison des échanges de matériel génétique qui se produisent naturellement entre bactéries, l'apparition de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques est donc inévitable. Certaines de ces bactéries devenues résistantes se retrouvent ensuite dans l'eau, le sol et contaminent les aliments pour, peut-être, finir leur course à nouveau au sein du tube digestif de l'homme. Ce cercle vicieux perdurera tant que ne seront pas mis au point de nouveaux antibiotiques vertueux inoffensifs pour le microbiote intestinal, des alternatives sans antibiotique ou des stratégies évitant l'apparition des résistances. L'Inra investit pleinement ce champ de recherche notamment à travers son projet MICRORESET *(Microbial Reset)* qui consiste à dresser un état des lieux des gènes d'antibiorésistance au sein du microbiote des lapins et des cochons. L'idée de ces travaux : permettre la colonisation de l'intestin des nouveau-nés (porcelets ou lapereaux) par un microbiote dépourvu de gène de résistance, par **coprophagie*** (puisque ces animaux ont pour habitude d'avaler les crottes de leurs mères). En remplaçant les fécès de leurs mères exposées aux antibiotiques par celles d'animaux non exposés, les chercheurs tentent de rompre la transmission de bactéries antibiorésistantes entre générations. Et les premiers résultats prouvent que ça marche ! Autre projet en cours à l'Inra : « Trajectoires de changement dans l'utilisation des antibiotiques en élevage » (Traj). Celui-ci consiste à mettre en évidence les dynamiques socioéconomiques et sociotechniques de l'usage des antibiotiques, afin d'identifier les facteurs favorisant un changement de pratiques dans l'utilisation des antibiotiques en élevage.

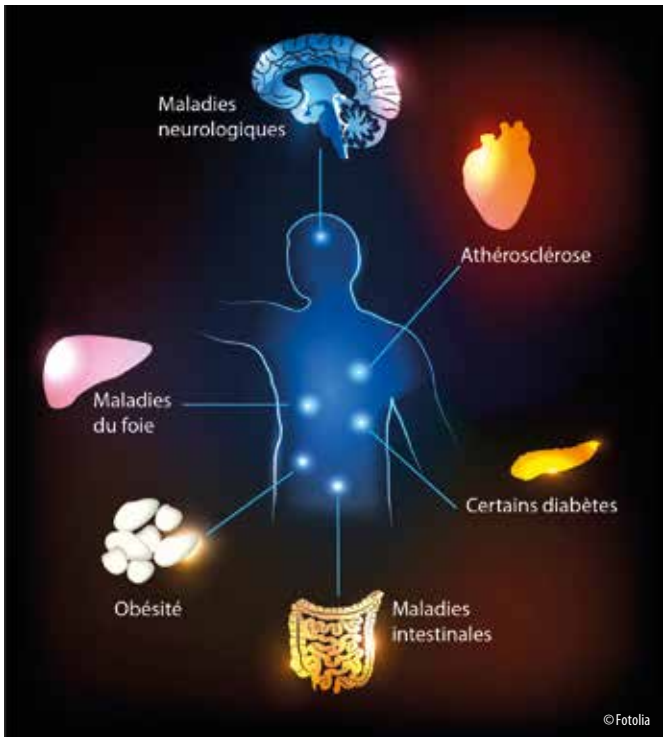


PATHOLOGIES ET MICROBIOTE

Vue en coupe du microbiote intestinal (bactéries colorées en rouge) et de l'épithélium colique (coloré en bleu).

Diabète, obésité, cancer, maladie inflammatoire de l'intestin, cirrhose... toutes ces pathologies sont associées à des déséquilibres du microbiote intestinal, appelés dysbioses, qui ont des conséquences néfastes pour l'hôte. Elles peuvent résulter de l'excès de micro-organismes délétères et/ou de l'insuffisance relative de micro-organismes bénéfiques à l'hôte. Les chercheurs de l'Inra s'attachent à comprendre le rôle du microbiote intestinal dans ces pathologies. Leur objectif : empêcher la survenue de ces maladies et contribuer au développement de thérapies.

MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN : QUAND LA GÉNÉTIQUE ET LE MICROBIOTE INTERAGISSENT



Touchant le plus souvent de jeunes adultes principalement dans des pays industrialisés, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique se caractérisent par une inflammation chronique du tube digestif. Les chercheurs ont déjà mis en évidence l'implication de certains gènes dits de susceptibilité, mais aussi de facteurs environnementaux et du microbiote intestinal dans la survenue et l'évolution de ces maladies. Les scientifiques de l'Inra, en collaboration avec l'Inserm, l'UPMC et l'AP-HP, ont montré que le facteur génétique seul ne suffisait pas à expliquer le développement des maladies inflammatoires. D'autres travaux sur la relation système immunitaire/gène/microbiote intestinal ont permis d'affirmer que tous ces mécanismes sont imbriqués. Une mutation du gène *CARD9*, gène de susceptibilité aux MICI, entraîne une modification du microbiote intestinal qui induit un dysfonctionnement du système immunitaire. Le microbiote intestinal ne produit pas suffisamment de dérivés indoles (composés chimiques aromatiques) qui stimulent une réponse immunitaire protectrice contre l'inflammation. En clair, les anomalies du microbiote dans les MICI sont à la fois cause et conséquence de l'inflammation. Mais le plus intéressant reste à venir. Les chercheurs ont démontré que tous ces mécanismes étaient réversibles... chez la souris. En administrant certaines molécules (qui miment les dérivés indoles) à ces petits mammifères, ils ont observé une rémission des symptômes. Ils ont aussi observé la même rémission en administrant des bactéries intestinales productrices de tels dérivés indoles. Mais qu'en est-il chez l'homme ? Des tests sur une centaine de patients atteints de MICI ont démontré des déficits identiques chez des patients présentant une mutation sur le gène *CARD9*. Les premiers résultats montrent que l'étude des gènes en partie responsables des MICI combinée à une analyse des bactéries intestinales permet de repérer les malades à partir d'une simple analyse de selles. Il s'agit maintenant de supplémenter les patients en bactéries productrices de dérivés indoles ou de leur administrer directement ce dérivé. Et cela ouvre d'incroyables pistes thérapeutiques...

DIABÈTE: DES PISTES PROMETTEUSES...

Près de 4,5 % de la population française est touchée par le diabète de type 2 (T2D), ce qui représente un coût annuel de 12 milliards d'euros ! C'est aussi la maladie endocrinienne la plus répandue dans le monde. Caractérisée par un taux de glucose trop élevé dans le sang, elle est souvent associée à une **insulino-résistance***. Chez des sujets sains, l'insuline (secrétée par le pancréas) se fixe sur des récepteurs cellulaires, ce qui permet au sucre de passer dans le sang. Chez des patients diabétiques, ce processus ne fonctionne plus et le glucose s'accumule dans la circulation sanguine ; les cellules humaines de ces patients sont alors dites « insulino-résistantes ». De nombreuses études ont montré qu'il existait un lien entre le T2D et les bactéries intestinales. Présentes dans le microbiote, plusieurs sortes de bactéries jouent effectivement des rôles majeurs sur le T2D. Au sein du projet MetaHIT porté par l'Inra, des scientifiques français et chinois ont mis en évidence pas moins de 60 000 gènes bactériens associés au T2D. Certaines bactéries, productrices de butyrate (anti-inflammatoire) et universellement présentes dans le tube digestif, sont ainsi moins abondantes chez les diabétiques. À l'inverse, divers microbes pathogènes et certaines fonctions microbiennes sont amplifiés. Les chercheurs de l'Inra ont également analysé les microbiotes intestinaux de personnes diabétiques bénéficiant d'un traitement à la metformine, le principal traitement antidiabétique. En comparant ces microbiotes avec ceux de personnes saines, les scientifiques sont arrivés à la conclusion que la metformine rétablit en partie la composition du microbiote d'un diabétique T2D et la production de butyrate. Mais, en même temps, elle favorise *Escherichia coli* pouvant être à l'origine de troubles digestifs, des effets secondaires bien connus du traitement, le rendant mal toléré par certains patients.

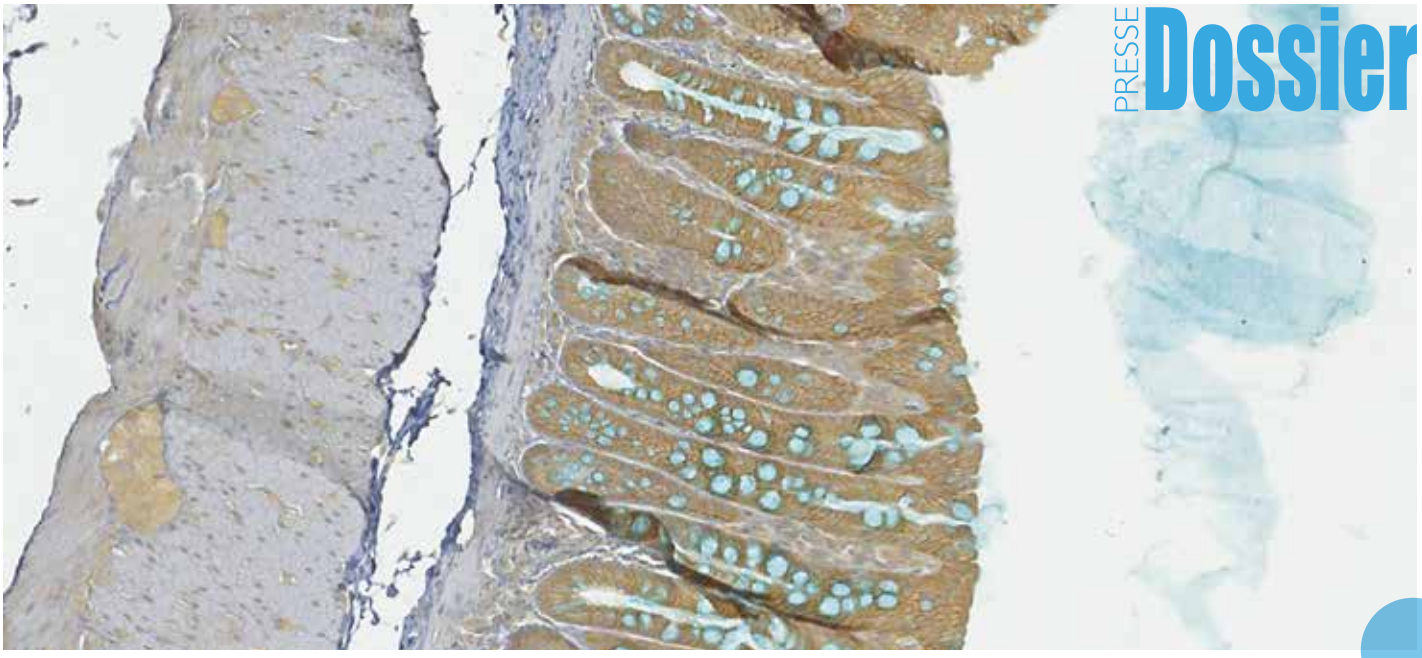
OBÉSITÉ: UN DIAGNOSTIC DÉSORMAIS POSSIBLE

L'obésité toucherait près de 700 millions de personnes à travers le monde. Les causes premières de cette épidémie sont dues à une vie sédentaire, une nourriture plus riche en énergie et facile à se procurer et aussi à certaines résultantes génétiques. Plusieurs études montrent en effet que des individus ayant un déficit en bactéries intestinales (appauvrissement de la diversité) ont un risque accru de développer des complications liées à l'obésité. Les espèces bactériennes manquantes pourraient donc avoir un rôle contre la prise de poids. Une étude française a récemment été réalisée sur des patients. Elle recommandait un régime riche en protéines et en fibres et pauvre en calories. Après six semaines, si la perte de poids, de graisse et la modification des paramètres métaboliques sont bien au rendez-vous en général, la réponse est moins bonne ou nulle chez les individus montrant une faible richesse bactérienne de l'intestin ; et cela est prévisible par l'analyse du microbiote. Avec l'étude du microbiote, le diagnostic des individus présentant un risque d'obésité est désormais possible.

Manipulation sous une hotte dans un laboratoire de la plateforme de métagénomique quantitative, MetaQuant (MICALIS-Métagénopolis).
© Inra - Bertrand Nicolas

... GRÂCE AU MICROBIOTE

Toujours dans le cadre du projet MetaHIT, les scientifiques ont mis en évidence chez les personnes diabétiques (ou prédiabétiques) des taux sanguins élevés d'acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA), ce qui contribue à rendre les cellules humaines insulino-résistantes. Ces acides aminés proviennent soit de notre alimentation soit des bactéries de notre microbiote. Les scientifiques ont cherché à savoir quelle était la part de l'alimentation et quelle était la part du microbiote dans ces taux plus élevés de BCAA chez les diabétiques. Le résultat ? La quantité de BCAA est bel et bien liée au microbiote et non pas à l'alimentation. Les chercheurs ont même identifié quatre espèces microbiennes jouant un rôle actif dans ces interactions microbiote/insulino-résistance. Il s'agit de *Prevotella copri* et *Bacteroides vulgatus* qui agissent sur la biosynthèse des BCAA. *Butyrivibrio crossolus* et *Eubacterium siraeum* sont quant à elles directement impliquées dans le transport et l'utilisation des acides aminés dans le côlon, diminuant leur passage dans le sang. De ces quatre bactéries, une a été plus particulièrement examinée à travers des expériences chez la souris. *P. copri* a ainsi montré qu'elle était promotrice d'un risque d'insulino-résistance chez le rongeur puisqu'elle augmentait la quantité de BCAA dans le sang. Il reste aux chercheurs à moduler ces bactéries (diminuer celles liées à la biosynthèse ou augmenter celles assurant le transport) pour obtenir un équilibre optimal des espèces bactériennes du microbiote. Une application qui serait une véritable avancée lorsque l'on pourra la transposer à l'homme !



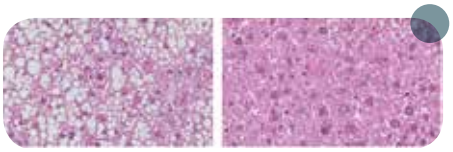
Vue en microscopie d'une coupe histologique d'épithélium intestinal de souris. Des cellules en cours de sécrétion de mucus sont colorées en bleu. © Inra

CHAMPIGNONS ET LEVURES DU MICROBIOTE EN CAUSE DANS LES MICI

Coupes histologiques de côlon de souris axéniques ayant reçu soit le microbiote de souris génétiquement normales (à gauche) ou de souris Card9-/- (à droite), 12 jours après induction d'une colite. La sévérité de la colite est fortement supérieure chez les souris ayant le microbiote de souris Card9-/-. © Inserm

Chez les patients atteints de MICI, des études ont révélé que leur microbiote présente un déséquilibre. Les proportions de certaines bactéries pro-inflammatoires sont augmentées alors que celles de bactéries anti-inflammatoires (comme celles productrices de dérivés indoles) demeurent sous-représentées. Grâce à l'utilisation du séquençage à haut débit, des travaux montrent qu'il existe également une perturbation du réseau de connexions entre bactéries et champignons microscopiques au sein de l'intestin. L'augmentation de la diversité du microbiote fongique est par exemple révélatrice de la maladie de Crohn. On peut dès lors envisager de diminuer la charge des champignons pro-inflammatoires ou au contraire enrichir le microbiote avec des champignons protecteurs. L'étude des relations complexes entre bactéries et champignons de l'intestin pourrait rapidement amener une meilleure compréhension de nombre de maladies humaines.

CIRRHOSE DU FOIE: UN TEST DIAGNOSTIC FIABLE À PLUS DE 90 %



Coupes de foie des souris associées soit au microbiote de la souris présentant des désordres métaboliques (à gauche) soit à celui de la souris sans désordre métabolique (à droite).
Seules les souris associées au « mauvais » microbiote (à gauche) développent une stéatose hépatique massive en réponse à un régime hyperlipidique (on distingue nettement les gouttelettes de lipides (en blanc). © Inra - Stephan Bouet, GABI

Alcool, hépatites, obésité... les facteurs de risque de la cirrhose du foie sont bien connus. Plus de 700 000 cas sont recensés en France et entraînent entre 10 et 15 000 décès par an. Pour mieux comprendre le développement de la cirrhose, des chercheurs de l'Inra associés à une équipe chinoise ont lancé une étude de grande ampleur. Le microbiote de 237 individus (dont 50 % atteints d'une cirrhose) a été passé à la loupe. Pas moins de 2,7 millions de gènes bactériens ont été analysés - dont 800 000 jusqu'alors inconnus - et 75 000 d'entre eux étaient différemment répartis entre les personnes saines et les malades. Au final, plus de 40 % du microbiote d'une personne atteinte de cirrhose peut être constitué de bactéries quasi absentes dans l'intestin des personnes saines. La majorité de ces bactéries proviennent en fait... de la bouche ! Le dysfonctionnement de la bile, classique pour une cirrhose, expliquerait cette migration des bactéries de la bouche vers l'intestin. À partir de ces résultats, les scientifiques ont développé un test qui se base sur la présence de seulement sept espèces bactériennes présentes dans les selles du patient. Sa fiabilité avoisine les 95 %. La quantité de ces bactéries buccales se retrouvant dans l'intestin est aussi proportionnelle à la gravité de l'insuffisance hépatique. On peut donc désormais non seulement dépister un malade mais également déterminer le stade d'avancement de sa cirrhose. Par ailleurs, les chercheurs ont montré que ces bactéries produisent de l'ammoniaque ainsi que de l'acide γ-aminobutyrique (principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central chez les mammifères). Ces substances pourraient expliquer l'une des complications de la cirrhose : l'encéphalopathie hépatique. Et cette complication se soigne justement avec des antibiotiques, des lavements, des probiotiques, c'est-à-dire des traitements qui ciblent... les bactéries. La prochaine étape consisterait à inhiber ces bactéries présentes dans l'intestin des personnes atteintes de cirrhose et à cibler le dysfonctionnement de la bile (afin d'empêcher la migration de ces bactéries de la bouche vers l'intestin).

SERVICE DE PRESSE | 01 42 75 91 86 | presse@inra.fr

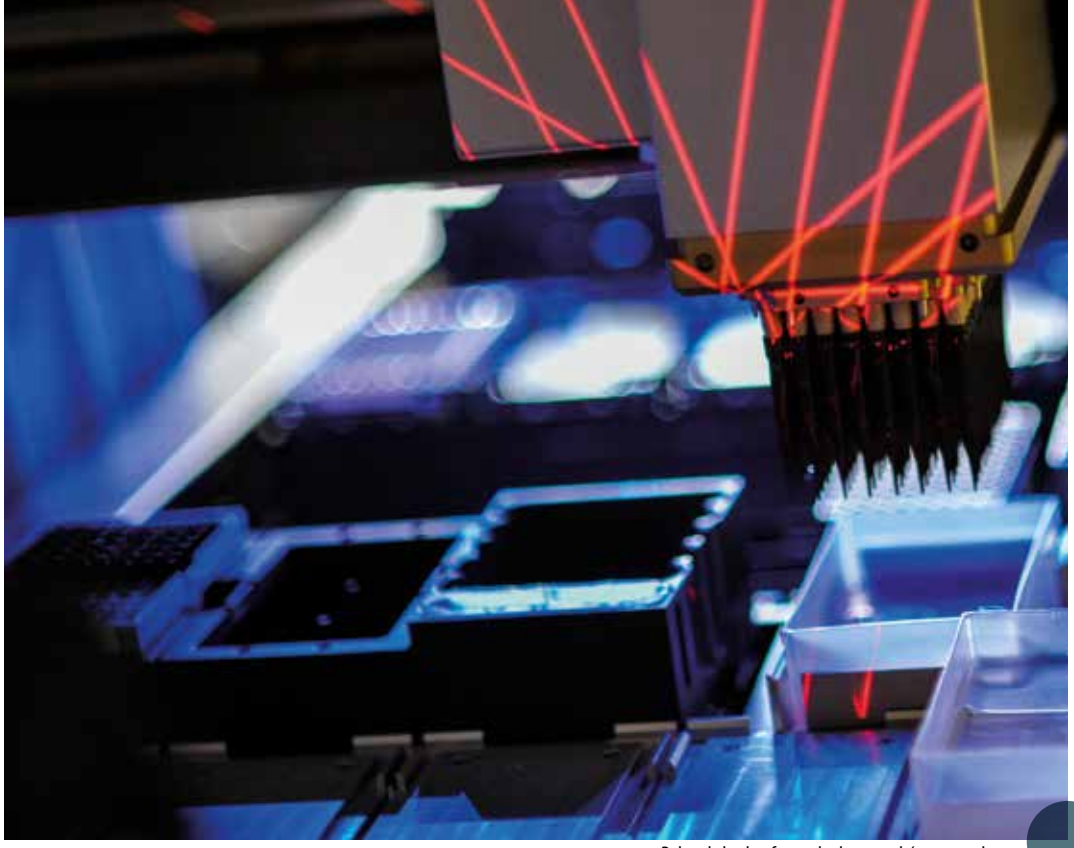
COMPLICATIONS DUES À L'ALCOOL: NOUS NE SOMMES PAS TOUS ÉGAUX

À consommation d'alcool équivalente en quantité et en durée, seuls certains grands buveurs vont développer une maladie du foie. Cette « injustice » pourrait être expliquée par le fait que chacun d'entre nous possède un microbiote spécifique et que celui-ci jouerait un rôle prédominant dans le déclenchement des cirrhoses. Des scientifiques de l'Inra associés à l'Université Paris-Sud, l'AP-HP et Aix-Marseille Université ont voulu en avoir le cœur net. Leurs recherches ont tout d'abord confirmé que le microbiote des patients ayant une hépatite alcoolique est différent de celui des buveurs n'ayant pas de maladie du foie. Ensuite, des souris « humanisées » ont reçu le microbiote de personnes alcooliques développant une hépatite et d'autres, un microbiote d'alcoolique sans maladie du foie. Les souris ont ensuite été « alcoolisées ». Le premier groupe a rapidement développé une inflammation du foie et des tissus adipeux. Ces travaux ont montré qu'il était possible de soulager les lésions du foie de souris malades en transférant le microbiote de souris alcooliques ne développant pas de maladie. Il est donc clair que la susceptibilité hépatique de l'alcool dépend grandement du microbiote. Dès lors, il est tout à fait envisageable de dépister les personnes susceptibles d'être sensibles à la toxicité de l'alcool et même de traiter les malades développant des lésions hépatiques en modifiant leur microbiote par l'alimentation, par l'absorption de probiotiques ou par **transfert de microbiote fécal***.

© Inra - Christian Slagmulder

CANCER: RÉDUIRE LES EFFETS SECONDAIRES DES IMMUNOTHÉRAPIES GRÂCE AU MICROBIOTE INTESTINAL

L'immunothérapie (stimulation des défenses immunitaires d'un patient) se révèle aujourd'hui particulièrement efficace en cancérologie. Les tumeurs sont réduites, la durée de vie des patients est considérablement allongée et certains cancers métastatiques auparavant incurables sont aujourd'hui guéris. Mais la face cachée de cette « révolution thérapeutique » reste les effets secondaires chez plus de 20 % des patients traités. Ces effets sont souvent caractérisés par de sévères colites inflammatoires. Afin de mieux comprendre le rôle du microbiote dans l'immunothérapie et la survenue de ces colites, des travaux de recherche ont été effectués par l'Inra en association avec l'Institut Gustave Roussy, l'AP-HP et l'Institut Pasteur. Les résultats sont riches d'enseignements. Tout d'abord, les scientifiques ont révélé que lorsque deux bactéries parfaitement identifiées sont absentes du microbiote intestinal, le médicament n'est plus efficace contre la tumeur. Mais dès que l'on restaure chez la souris la présence de ces deux bactéries au sein du microbiote, l'effet anticorps réapparaît. Mieux, ces bactéries provoquant des réactions immunitaires (immunogènes) agissent comme des traitements adjuvants en cancérologie (« oncobiotiques »). Chez l'homme, le microbiote dicterait en quelque sorte la réponse thérapeutique et l'efficacité de l'anticancéreux, tout comme le risque de survenue d'effets secondaires pourrait être prédéterminé pour chaque patient avant la mise en place du traitement. Dans un avenir proche, des patients avec un microbiote peu favorable pourraient ainsi se voir proposer une composition bactérienne compensatrice grâce à des prébiotiques, ou des bactéries immunogènes ou encore par l'intermédiaire d'une **transplantation fécale***. Ainsi, le patient pourrait reconstituer un microbiote propice à stimuler l'effet antitumoral de l'immunothérapie et/ou le protégeant des effets néfastes de ces traitements.



Robot de la plateforme de clonage-phénotypage haut débit (MICALIS-Métagénopolis). © Inra - Bertrand Nicolas

CHIMIOTHÉRAPIE: LES BACTÉRIES À LA RESCOUSSE

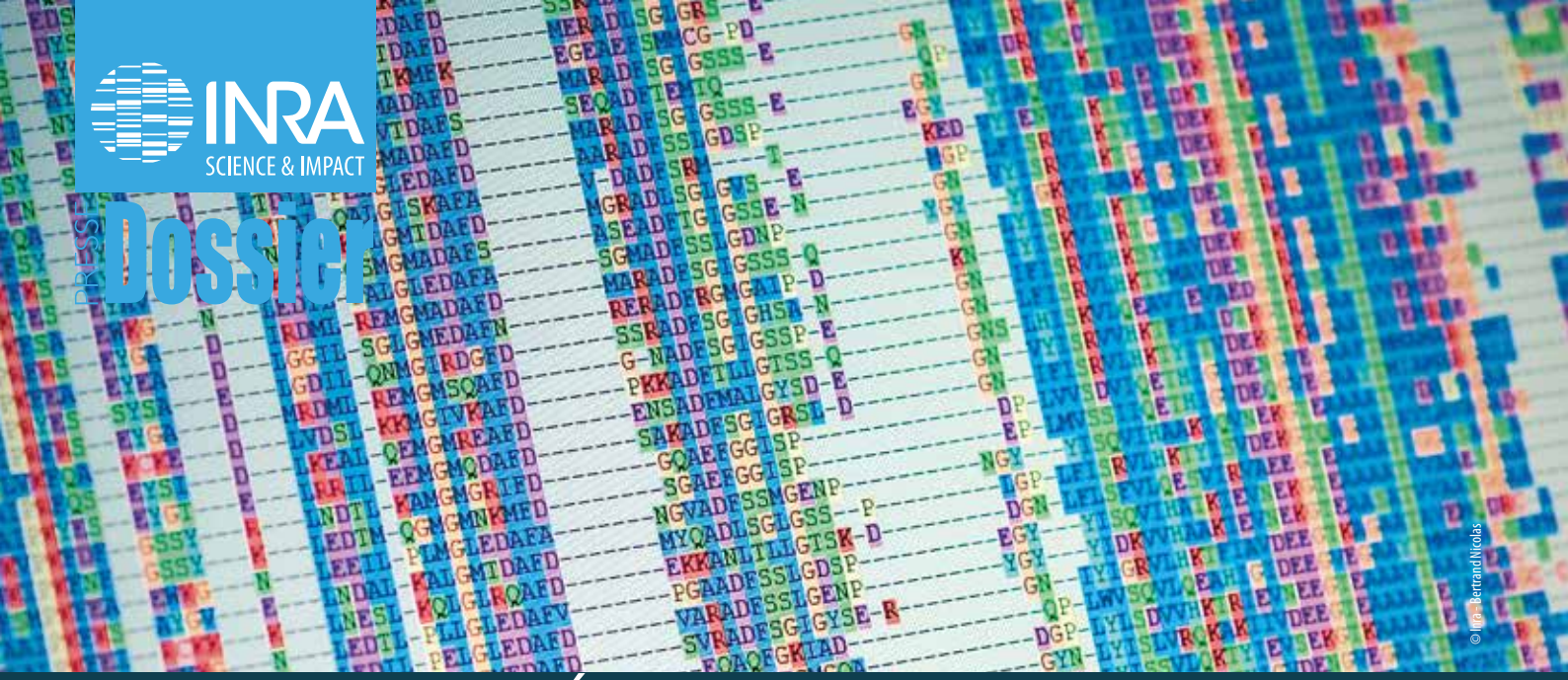
Et si le microbiote intestinal stimulait les réponses immunitaires d'une personne afin de combattre un cancer lors d'une chimiothérapie ? C'est ce qu'a révélé l'Inra en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy, l'Inserm et l'Institut Pasteur. La cyclophosphamide est l'un des médicaments les plus utilisés en chimiothérapie. Ses effets secondaires ? Il perturbe l'équilibre du microbiote et certaines bactéries vont dès lors passer la barrière intestinale pour se retrouver dans le sang et les ganglions lymphatiques. Pour le corps, ces bactéries nouvellement arrivées dans le plasma sanguin sont considérées comme néfastes et sa réaction est immédiate. L'organisme déclenche une réaction immunitaire. Paradoxalement, cette réaction en chaîne va s'avérer très utile. La réponse immunitaire du corps dirigée contre ces bactéries va aider le patient à lutter encore mieux contre sa tumeur en stimulant de nouvelles défenses immunitaires. Ainsi, de nouveaux lymphocytes (qui détruisent les cellules reconnues comme étrangères) vont venir en aide à ceux mobilisés par la chimiothérapie. Une dualité parfaitement bénéfique pour le patient.

© Shutterstock

MICROBIOTE DU POULET: DES SALMONELLES EN VOIE DE DISPARITION?

La salmonelle. Pour le grand public, ce terme demeure associé à des gastroentérites voire des toxi-infections graves. Pourtant, depuis quelques années, les contaminations humaines, au niveau européen, ont diminué de moitié. Ceci grâce à des études épidémiologiques qui ont montré que pour diminuer la contamination de l'homme, il fallait diminuer la contamination des animaux de ferme et en particulier des volailles. Les travaux de recherche se concentrent sur les deux sérotypes les plus retrouvés chez l'homme : *Salmonella enteritidis* et *Salmonella typhimurium*. Les chercheurs de l'Inra ont mis en évidence certains gènes favorisant la résistance des volailles à ces bactéries. D'autres équipes s'attèlent, quant à elles, à révéler le rôle prédominant du microbiote intestinal dans la résistance aux salmonelles. Ces dernières se transmettant par l'intermédiaire des fientes des volailles, il s'agit donc pour les scientifiques, d'une part d'identifier les bactéries qui déterminent à l'intérieur du microbiote le statut de fort ou faible excréteur de salmonelles ; et d'autre part, grâce au séquençage génomique, d'identifier les bactéries du microbiote capables de prévenir l'implantation des salmonelles chez les volailles, car quand un animal est infecté, il est déjà trop tard.

SERVICE DE PRESSE | 01 42 75 91 86 | presse@inra.fr



© Inra - Bertrand Nicolas

VERS LA MÉDECINE DE DEMAIN

Séquences de protéines sur un écran d'ordinateur.

Notre microbiote intestinal, ce nouvel organe que les médecins ne savent pas encore palper impacte la santé. Comment ? Les chercheurs analysent le dialogue entre les bactéries intestinales et les cellules humaines pour comprendre son influence sur les maladies inflammatoires, métaboliques, ou neurologiques. Et ce sont d'infinies perspectives de recherche qui s'ouvrent aux scientifiques. Elles permettront sans doute de comprendre la sensibilité d'un individu à un traitement médical, à un pathogène, voire de mieux comprendre le lien entre l'alimentation et la santé ! Ces recherches ouvrent des portes à de nouveaux médicaments, de nouveaux régimes, des thérapies plus personnalisées, voire à une médecine préventive.

PRODUIRE INDUSTRIELLEMENT DES BACTÉRIES MANQUANTES

Diabète, maladies inflammatoires, troubles intestinaux... on sait désormais que l'absence ou l'excès de certaines bactéries provoquent des déséquilibres entraînant ou aggravant certaines pathologies. Comme ces bactéries sont assez sensibles à l'oxygène, le défi va être de voir si on est capable d'industrialiser leur production puis de les mettre en poudre pour les incorporer dans des sachets ou des gélules et finalement les apporter au patient. Les chercheurs ont déjà identifié une petite dizaine d'espèces bactériennes pour lesquelles un effet santé a été documenté. Ils possèdent ainsi des souches en collection qu'ils sont donc capables de cultiver en masse et de tester en phase clinique sur des malades. Ces cultures sont en préparation aujourd'hui. Fin 2016, des essais cliniques ont été lancés et plusieurs autres sont en préparation.

POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES MÉTABOLIQUES ET DE DIABÈTE / *Akkermansia muciniphila* est une bactérie qui a des effets probants sur la perméabilité intestinale. Elle renforce la cohésion entre les cellules humaines de la paroi intestinale et diminue le passage de signaux bactériens. Ce faisant, elle protège également contre l'inflammation intestinale qui est un inducteur de l'insulino-résistance et du diabète. Très intéressants, ses effets sont parfaitement mis en évidence. Les scientifiques essaient de moduler sa présence par l'alimentation. Si elle est totalement absente, ils vont tenter de l'apporter directement au patient pour voir si cela permet de faire diminuer le diabète. Des essais sont actuellement réalisés dans ce sens en Belgique.

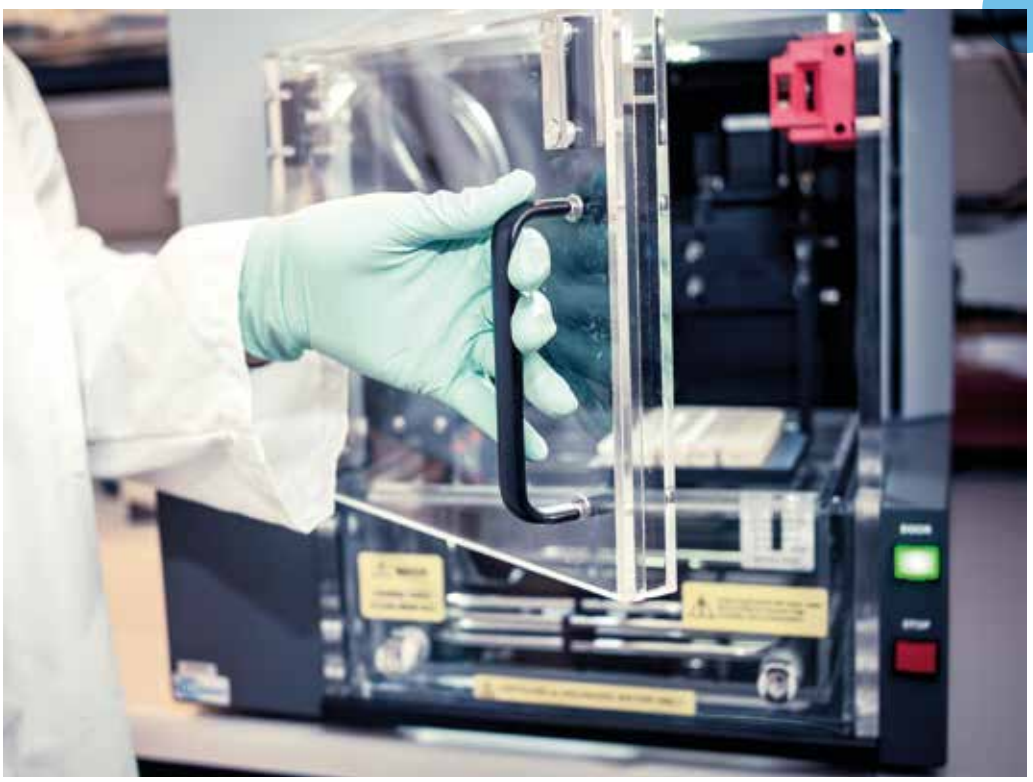
POUR TRAITER LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN / Les chercheurs testent aujourd'hui en France la transplantation de contenus intestinaux complets. À l'Inra, une bactérie clé a été identifiée. Il s'agit de *Faecalisbacterium* dont on connaît parfaitement les aptitudes anti-inflammatoires. Il restait à la produire en masse et cette étape industrielle a été franchie. Après avoir été mise en gélules, la bactérie va être administrée à des patients pour diminuer le tonus inflammatoire ou bien (et c'est ce qui est intéressant dans les maladies inflammatoires) pour rallonger les phases quiescentes (de repos) de la maladie lorsque le patient est suffisamment loin de sa phase critique. La qualité de vie de ces patients incurables devrait ainsi être largement améliorée.

CONCERNANT LES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX / 15 % de la population mondiale en sont affectés. Un chiffre conséquent qui incite les laboratoires pharmaceutiques à s'en préoccuper. Afin de limiter ces troubles, la production d'une bactérie - *Blautia hydrogenotrophica* - est en cours avec des résultats déjà probants.

Les utilisations thérapeutiques de ces bactéries sont des découvertes qui datent d'il y a moins de cinq ans. Elles sont testées chez l'homme en ce moment. Avec elles, on ouvre une porte pour de nouveaux médicaments contenant des bactéries entières et vivantes.

VERS UNE NOUVELLE FAÇON DE PRÉVENIR ET DE SOIGNER?

Avec le séquençage du génome humain, des gènes de prédisposition aux maladies ont été identifiés. En étudiant les principales maladies des sociétés modernes, on constate, d'une part, que dans ces pathologies il ne s'agit pas seulement de l'implication d'un pathogène mais d'un déséquilibre global de la relation hôte-microbe ; d'autre part, les gènes humains ne constituent souvent qu'un facteur de risque minime. La génétique expliquerait aujourd'hui au mieux entre 5 et 10 % des causes de ces maladies, même quand un grand nombre de gènes de prédisposition sont cumulés. En revanche, l'analyse des gènes du microbiote permet de corréler très efficacement ces maladies à la présence de certains gènes microbiens. En conséquence, il faut donc que la médecine et la nutrition reconnaissent et prennent en compte le fait que l'homme et son microbiote sont une symbiose essentielle au maintien de la santé et du bien-être. Ces changements commencent à s'opérer. Aujourd'hui, les scientifiques sont en train d'apporter au patient des aboutissements de la recherche qui vont changer la médecine de demain. Nous entrons dans une ère de savoirs nouveaux où les photographies métagénomiques de chaque individu vont engendrer des gigaoctets de données médicales pour obtenir des possibilités de diagnostic et de suivi beaucoup plus précis. Avec l'analyse du microbiote, une « révolution » est en marche dans les domaines de la nutrition préventive et de la médecine.



Matériel de laboratoire de la plateforme de métagénomique quantitative, MetaQuant (MICALIS-Métagénopolis). © Inra - Bertrand Nicolas

MALADIES DUES AUX TIQUES: LE MICROBIOTE INCRIMINÉ?

Femelle d'*Ixodes ricinus* (espèce de tiques) et sa ponte. © Inra - Vectotiq

Premier vecteur de maladies animales au monde devant les moustiques : les tiques s'affichent aujourd'hui à la « Une » des journaux. Ces acariens possèdent en effet la désagréable particularité de transmettre nombre de maladies aux animaux et surtout à l'homme, dont la borréliose ou maladie de Lyme. Depuis quelques années, les scientifiques s'intéressent à l'analyse des modes de transmission des microbes incriminés. À la pointe de la recherche européenne, les scientifiques de l'Inra ont notamment analysé le mode de transmission, les agents pathogènes transmis et presque la totalité de la composition du microbiote de la tique. Aujourd'hui, les axes de recherche se concentrent sur l'influence du microbiote sur la transmission des agents pathogènes et la mise au point de tests diagnostiques performants. Le but ? Détecter efficacement les pathogènes présents et pouvoir modifier à l'avenir la composition du microbiote de la tique pour éliminer les agents responsables des maladies. Il faut savoir que près d'une trentaine de maladies recensées en Europe sont dues à des bactéries, des virus ou des parasites de la tique. Pour l'instant, seule la maladie de Lyme est diagnostiquée - des remèdes existent - mais beaucoup d'autres sont encore ignorées. Afin de sortir du schéma « une maladie/un pathogène », l'Inra recherche activement - notamment à travers le projet « Oh ! Ticks » qui a démarré en 2016 - toutes les corrélations entre ces différents intervenants avec le microbiote de la tique au sein de ce qu'on appelle le « pathobiome », c'est-à-dire l'agent pathogène dans son environnement biotique. Le séquençage génétique du microbiote de la tique en cours livre peu à peu ses secrets. À quand un diagnostic complet de l'ensemble des maladies transmises par ces hôtes indésirables ?

CONTACTS SCIENTIFIQUES

L'HOMME SYMBIOTIQUE

100 000 MILLIARDS D'AMIS INTIMES / L'AUTRE GÉNOME
Joël Doré / joel.dore@inra.fr - 01 34 65 27 09 / unité Microbiologie de l'alimentation au service de la santé (MICALIS, Inra - AgroParisTech)

100 000 MILLIARDS D'AMIS INTIMES / CONNAISSEZ-VOUS VOTRE TYPE DE MICROBIOTE / MÉTAGÉNOPOLIS CHANGE LA DONNE
S. Dusko Ehrlich / stanislav.ehrlich@inra.fr - 01 34 65 25 10 / unité Inra Métagénopolis

MICROBIOTE POUR TOUS LES GOÛTS
Véronique Monnet / veronique.monnet@inra.fr - 01 34 65 21 49 / unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

L'INCONTOURNABLE MÉTAGÉNOMIQUE
Emmanuelle Le Chatelier emmanuelle.lechatelier@inra.fr - 01 34 65 21 05 / unité Inra Métagénopolis

LES VIRUS : GARDIENS DE L'ÉQUILIBRE
Marianne De Paepe / marianne.de-paepe@inra.fr - 01 34 65 20 81 / unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

UN CONTRÔLE DE FER / LE MICROBIOTE PULMONAIRE À LA LOUPE
Muriel Thomas / muriel.thomas@inra.fr - 01 34 65 28 35 / unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

L'INCROYABLE RICHESSE BACTÉRIENNE DU PORC
Claire Rogel-Gaillard / claire.rogel-gaillard@inra.fr - 01 34 65 22 01 / unité Génétique animale et biologie intégrative (Inra-AgroParisTech)

VERS UN POULET PLUS ROBUSTE GRÂCE AU MICROBIOTE
Fanny Calenge / fanny.calenge@inra.fr - 01 34 65 29 14 / unité Génétique animale et biologie intégrative (Inra-AgroParisTech)

BIEN NOURRIR SON MICROBIOTE

LES FIBRES : FUEL DU MICROBIOTE / QUAND L'INTESTIN S'IRRITE ET LE FAIT SAVOIR / LE GLUTEN : AMI OU ENNEMI ?
Annick Bernalier-Donadille / annick.bernalier@inra.fr - 04 73 62 46 42 / unité Inra Microbiologie

MODALTUB ET LE DESTIN D'UNE POMME
Gilles Féron / gilles.feron@inra.fr - 03 80 69 32 78 / Centre des sciences du goût et de l'alimentation (Inra-CNRS-Université de Bourgogne)

QUE FAIRE DE TANT DE PROTÉINES ?
François Blachier / francois.blachier@agroparistech.fr - 01 44 08 86 75 / unité Physiologie de la nutrition et du comportement alimentaire (Inra-AgroParisTech)

LE MICROBIOTE : LE COACH DE NOS DÉFENSES / MICROBIOTE DES VILLES, MICROBIOTE DES CHAMPS / DES FIBRES POUR CONTRER LES ALLERGIES
Stéphane Hazebrouck / stephane.hazebrouck@inra.fr - 01 69 08 45 97 / Service de pharmacologie et d'immunoanalyse (Inra-CEA)

OÙ SONT DÉGRADÉES LES FIBRES ALIMENTAIRES ? / OBÉSITÉ : LA PART DES MICROBES
Christel Maillet / christel.maillet@inra.fr - 01 34 65 27 84 / unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

LES VACHES, USINES À GAZ
Diego Morgavi / diego.morgavi@inra.fr - 04 73 62 40 57 / unité mixte de recherche sur les Herbivores (Inra-VetAgro Sup)

LES PROBIOTIQUES, DES BACTÉRIES QUI NOUS VEULENT DU BIEN

Philippe Langella / philippe.langella@inra.fr - 01 34 65 20 70 / unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

PROBIOTIQUE ET MAMMITES BOVINES : UNE PISTE À SUIVRE
Sergine Even / sergine.even@ inra.fr - 02 23 48 59 44 / unité Science et technologie du lait et de l'œuf (Inra-Agrocampus Ouest)

LE DIALOGUE ENTRE INTESTIN ET CERVEAU

RÉPONSE AU STRESS : LE MICROBIOTE IMPLIQUÉ
Sylvie Rabot / sylvie.rabot@inra.fr - 01 34 65 24 65 / unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

UNE BACTÉRIE LACTIQUE POUR COMBATTRE LE STRESS ?
Vassilia Théodorou / vassilia.theodorou@inra.fr - 05 82 06 63 41 / unité mixte de recherche Toxalim (Centre de recherche en toxicologie alimentaire)

SÉPARATION MÈRE/NOUVEAU-NÉ, RÉVÉLATION D'UN STRESS PRÉCOCE
Valérie Daugé / valerie.dauge@inra.fr - 01 34 65 22 96 / unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

MICROBIOTE ET AUTISME : DES RELATIONS EN COURS D'INVESTIGATION
Joël Doré / joel.dore@inra.fr - 01 34 65 27 09 / unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

COMPORTEMENTS ÉMOTIONS ET MICROBIOTE : DÉBUT DES TRAVAUX CHEZ LA CAILLE JAPONAISE
Christine Leterrier / christine.leterrier@inra.fr - 02 47 42 79 97 / unité Physiologie de la reproduction et des comportements (Inra, CNRS, Université François Rabelais de Tours, Institut français du cheval et de l'équitation)

LE MICROBIOTE A DU FLAIR !
Nicolas Meunier / nicolas.meunier@inra.fr - 01 34 65 25 55 / unité Inra Neurobiologie de l'olfaction

COMMENT ÉVOLUE NOTRE MICROBIOTE TOUT AU LONG DE LA VIE?

Joël Doré / joel.dore@inra.fr - 01 34 65 27 09 / unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

UN RÔLE PRIMORDIAL POUR LE NOURRISSON
Claire Cherbuy / claire.cherbuy@inra.fr - 01 34 65 24 98 / Unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

LE DEVENIR DES NANOPARTICULES ALIMENTAIRES DANS L'INTESTIN
Muriel Mercier-Bonin / muriel.mercier-bonin@inra.fr - 05 82 06 64 58 / unité mixte de recherche Toxalim (Centre de recherche en toxicologie alimentaire)

ANTIBIOTIQUES D'ÉLEVAGE : LES BACTÉRIES FONT DE LA RÉSISTANCE
Alain Bousquet-Mélou / a.bousquet-melou@envt.fr - 05 61 19 39 25 / unité mixte de recherche Toxalim (Centre de recherche en toxicologie alimentaire)

Olivier Zemb / olivier.zemb@inra.fr - 05 61 28 50 99 / unité Génétique physiologie et systèmes d'élevage (Inra-INP Toulouse)

PROJET TRAJ
Nicolas Fortané / nicolas.fortane@inra.fr - 01 49 59 69 44 / Institut de recherche interdisciplinaire en sciences sociales

PATHOLOGIES ET MICROBIOTE

DIABÈTE, CIRRHOSE DU FOIE
Hervé Blottière / herve.blottiere@inra.fr - 01 34 65 23 19 / unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

S. Dusko Ehrlich / stanislav.ehrlich@inra.fr - 01 34 65 25 10 / unité Inra Métagénopolis

MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN
Philippe Langella / philippe.langella@inra.fr - 01 34 65 20 70 / unité MICALIS (Inra-AgroParisTech)

CANCER, CHIMIOTHÉRAPIE
Patricia Lepage / patricia.lepage@inra.fr - 01 34 65 20 09 / unité MICALIS (Inra - AgroParisTech)

COMPLICATIONS DUES À L'ALCOOL : NOUS NE SOMMES PAS TOUS ÉGAUX
Philippe Gérard / philippe.gerard@inra.fr - 01 34 65 24 28 / unité MICALIS (Inra - AgroParisTech)

MICROBIOTE DU POULET : DES SALMONELLES EN VOIE DE DISPARITION
Philippe Velge / philippe.velge@inra.fr - 02 47 42 78 93 / unité Infectiologie et santé publique (Inra-Université François-Rabelais de Tours)

VERS LA MÉDECINE DE DEMAIN

Joël Doré / joel.dore@inra.fr - 01 34 65 27 09 / unité MICALIS (Inra - AgroParisTech)

S. Dusko Ehrlich / stanislav.ehrlich@inra.fr - 01 34 65 25 10 / unité Inra Métagénopolis

MALADIES DUES AUX TIQUES : LE MICROBIOTE INCRIMINÉ ?
Muriel Vayssier-Taussat / mvayssier@vet-alfort.fr - 01 43 96 71 51 / unité Biologie moléculaire et immunologie parasitaires et fongiques (Inra-ENVA-Anses)

GLOSSAIRE

Archées / Les archées sont des micro-organismes unicellulaires procaryotes (sans noyau) qui ne sont pas considérées comme des bactéries.

Axénique / Des animaux axéniques sont indemnes de tout micro-organisme et donc exempts de microbiote. Ces animaux exigent des conditions de laboratoire très strictes et des installations stériles très spécifiques.

Commensales / Les bactéries commensales vivent pacifiquement dans notre organisme qu'elles colonisent sans provoquer de maladie.

Coprophagie / La coprophagie est le nom donné au comportement de l'animal, par exemple le lapin ou le cochon, qui mange des fécès lui appartenant ou appartenant à un autre animal.

Dysbioses / Les dysbioses qualifient des déséquilibres entre différentes populations bactériennes intestinales qui ont été décrits dans diverses pathologies et désordres métaboliques chez l'homme.

Epithélium intestinal / L'épithélium intestinal est la couche de cellules qui recouvre les villosités de l'intérieur de l'intestin et qui fait la liaison entre l'intérieur de l'intestin et l'intérieur de l'organisme.

Insulino-résistance / L'insulino-résistance est définie par une réduction de la réponse biologique à l'action de l'insuline (qui vise à diminuer le taux de glucose dans le sang). Lorsque cette insulino-résistance est associée à la diminution de la capacité sécrétoire de l'insuline, elle conduit au développement du diabète de type 2 (non insulino-dépendant).

Métagénomique / La métagénomique consiste à étudier collectivement les gènes d'une communauté microbienne dans son ensemble (bactéries, virus, champignons, archées...), sans exiger l'accès aux microbes isolés par culture au laboratoire. On analyse et modélise la diversité et la composition de communautés complexes par séquençage haut débit de leur ADN.

MetaHIT / MetaHIT *(METAgenomics of the Human Intestinal Tract)* est un programme de recherche européen (7e PCRD), coordonné par l'Inra, qui s'est terminé en juin 2012 et a rassemblé au sein d'un consortium international 14 organismes de recherche et industriels européens (France, Allemagne, Danemark, Espagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni) et la Chine.

Potentiel redox / Le potentiel redox (ou potentiel d'oxydo-réduction) est une mesure qui indique le degré auquel une substance peut oxyder ou réduire une autre substance.

Prébiotique / Un prébiotique est constitué de fibres alimentaires qui stimulent sélectivement la croissance et/ou l'activité de bactéries intestinales et est potentiellement associé à la santé et au bien-être de l'hôte.

Probiotique / Selon la définition officielle de l'Organisation mondiale de la santé, les probiotiques sont des micro-organismes (bactéries ou levures), qui ingérés en quantité régulière et de façon adéquate, peuvent avoir des effets bénéfiques pour notre santé au-delà de leurs valeurs nutritionnelles. On les trouve principalement dans les produits laitiers fermentés et dans certains compléments alimentaires.

Réseau trophique / C'est l'ensemble des relations alimentaires entre organismes, micro-organismes ; par lesquelles l'énergie et la matière circulent.

Transplantation fécale, greffe fécale ou transfert de microbiote fécal / Il est possible de modifier le microbiote intestinal via des recommandations nutritionnelles ou grâce aux probiotiques. Dans les cas extrêmes, la transplantation (ou greffe) fécale consiste à inoculer le microbiote d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur en vue de rééquilibrer le microbiote intestinal altéré de ce dernier.

Conception et réalisation : Studio graphique - Inra-UCPC / Photo de couverture : © Fotolia

INRA
SCIENCE & IMPACT

147, rue de l'Université
75338 Paris Cedex 07
France

Tél. +33(0)1 42 75 91 86
inra.fr

Janvier 2017