

### Le microbiote : une source de médicaments ?

Dans le cadre de mon stage au sein de *L'Actualité Chimique*, j'ai eu l'opportunité d'écouter une conférence sur un monde fantastique, celui du microbiome, donnée par Hervé Blottière, directeur de recherche à l'INRAE, responsable d'une équipe au sein de l'Institut Micalis<sup>(1)</sup>, et directeur scientifique de la plateforme MetaFun à MetaGenoPolis<sup>(2)</sup>. Étant fasciné par ses travaux, il m'a accordé une interview sur les découvertes récentes qui conduiront à soigner des maladies avec des micro-organismes.

#### **Comment définissez-vous le microbiote, et quelle est la différence entre microbiote et microbiome ?**

Le microbiote correspond à un ensemble de micro-organismes qui peuplent un écosystème. En l'occurrence, le microbiote humain correspond aux virus, bactéries, champignons, levures, qui peuplent notre corps. Le microbiome, lui, correspond aux micro-organismes dans leur environnement.

#### **Comment faire un lien entre microbiome et chimie ?**

Les micro-organismes sont des petites usines chimiques qui vont dans notre organisme consommer des nutriments, des molécules chimiques, et faire des réactions chimiques, mais au lieu que cela se passe dans un tube à essai, les réactions se font à l'intérieur ou au contact de la bactérie. La différence avec la chimie est le fait d'avoir des réactions successives, alors que le microbiome s'apparente à une usine qui réalise des réactions chimiques codées par des enzymes, elles-mêmes codées par les génomes de ces micro-organismes.

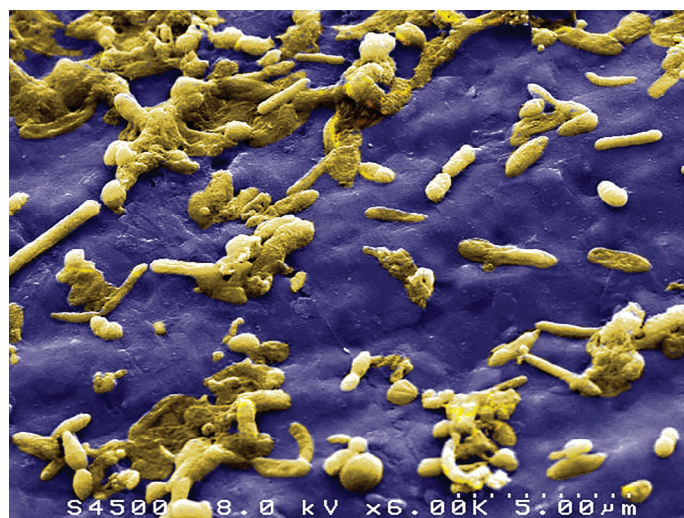
#### **Lors de la conférence, vous avez dit que la dépression serait liée à une instabilité du microbiote ; comment est-ce possible ?**

En prenant des individus dépressifs et en analysant leur microbiote, les chercheurs ont observé que celui-ci diffère des microbiotes issus d'individus non dépressifs. De plus, il a été montré dans un même temps que le transfert du microbiote d'une personne dépressive dans un modèle de souris rendait la souris plus dépressive. On arrive ainsi à l'idée qu'il existe un lien entre le microbiote intestinal et la dépression, mais il ne s'agit pas d'un fait exclusif, il y a beaucoup d'autres critères à prendre en compte.

#### **Mais comment ça marche ?**

Plusieurs mécanismes ont été décrits :

- Les micro-organismes présents à travers des réactions chimiques peuvent produire des molécules qui ressemblent à certains de nos neuromédiateurs. Donc une fois produites, elles passent dans le sang et circulent jusque dans le cerveau où elles peuvent agir.
- Ces micro-organismes, par leur activité métabolique, stimulent des cellules entéro-endocrines dans l'intestin qui fabriquent des hormones. Ces hormones passent dans le sang puis peuvent aller jusqu'au cerveau, se fixer sur leurs récepteurs et impacter son fonctionnement.



Vue en microscopie électronique à balayage d'un échantillon de matière fécale humaine montrant la diversité et l'abondance de la population bactérienne. ©MEYLHEUC Thierry/INRAE.

- Le nerf vague (système nerveux intestinal) permet de conduire une signalisation neuronale.

- À travers l'activation du système immunitaire de l'intestin, ce dernier secrète des molécules de signalisation (cytokines) qui peuvent atteindre le cerveau.

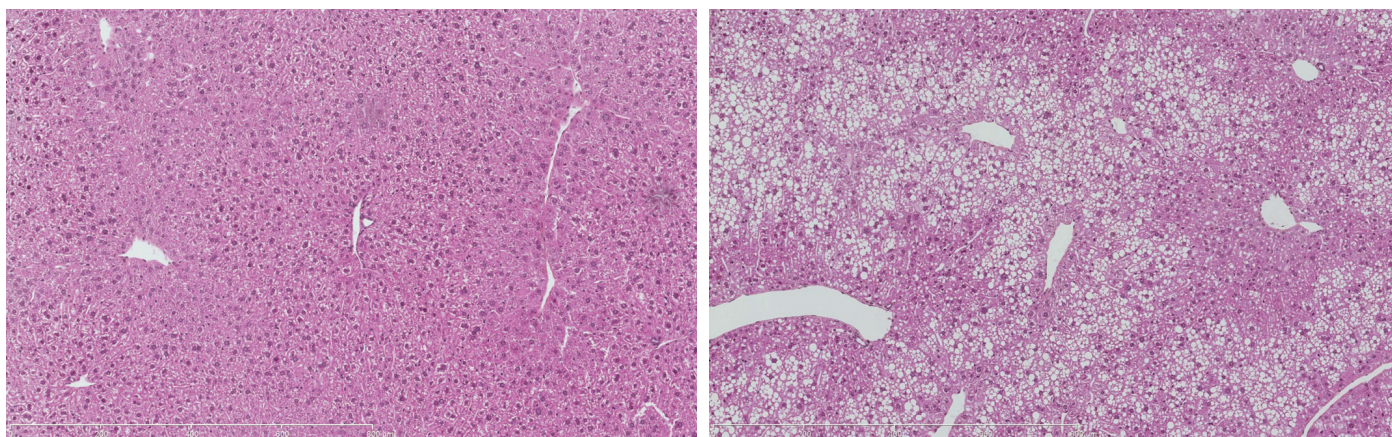
Au début des recherches, ces mécanismes tenaient d'une simple constatation, mais aujourd'hui nous parvenons à mieux les comprendre.

#### **Au-delà de la dépression, est-ce que le microbiome est impliqué dans d'autres pathologies ?**

Les premières pathologies bien documentées datent de la fin des années 1990 ; il s'agissait de maladies inflammatoires chroniques intestinales comme la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique. C'est peut-être la toute première pathologie pour laquelle le rôle du microbiote intestinal a été vraiment démontré. Dans une suite assez logique, nous avons étudié le syndrome de l'intestin irritable qui correspond à un mal de ventre et à des ballonnements, puis au tout début des années 2000, de nombreux travaux ont commencé à émerger autour de l'obésité, du diabète, et actuellement nous connaissons bien le rôle contributeur du microbiote intestinal dans ces maladies.

Parmi les maladies du foie, nous avons travaillé sur la NASH, la stéatose hépatique non alcoolique, parfois appelée « maladie du sucre » car elle ne concerne pas les individus qui consomment trop d'alcool mais plutôt les gros consommateurs de sucre et de sodas.

Nous avons participé à un important projet européen centré sur les maladies cardio-métaboliques, et plus récemment nous avons initié des travaux qui visent à comprendre le rôle du microbiote dans des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson. Pour cette pathologie, la Fondation Michael J. Fox nous a accordé un financement important en vue d'élucider le lien avec le microbiote.



Coupes de foie de souris associées au microbiote de la souris, sans désordre métabolique (à gauche) et présentant des désordres métaboliques (à droite). Seules les souris au « mauvais » microbiote développent une stéatose hépatique massive en réponse à un régime hyperlipidique. On distingue nettement les gouttelettes de lipides (en blanc). © BOUET Stephan/INRAE.

Des équipes ont aussi mis en évidence le lien entre microbiote intestinal et la maladie d'Alzheimer, ou encore l'autisme. Cette pathologie reste encore un mystère concernant un rôle contributeur du microbiote.

Plus récemment, dans les maladies osseuses, les maladies du rein, la sclérose en plaques, plus nous avançons dans la connaissance, plus nous constatons que le microbiote joue un rôle sans en être la cause ; il semblerait néanmoins qu'il contribue à la maladie.

Encore plus récemment, en collaboration avec des collègues de Villejuif, notre laboratoire MetaGenoPolis à Jouy-en-Josas a pu établir que le microbiote intestinal pouvait déterminer la réponse à un traitement antitumoral, en particulier dans les immunothérapies anticancéreuses. Ce sont des traitements très novateurs qui donnent des résultats encourageants chez 25 à 30 % des malades atteints de cancers (répondeurs). Certains patients ne « répondent » pas, mais ces travaux ont montré que le microbiote pouvait expliquer la non-réponse chez certains malades. Les chercheurs sont même allés plus loin puisqu'ils commencent à envisager de prélever le microbiote d'un répondeur pour le transférer à un patient ne répondant pas, et parvenir ainsi à faire en sorte qu'il réponde au traitement. C'est un modèle qui désormais fonctionne très bien chez les souris et les essais chez l'homme sont en cours.

#### **Comment analysez-vous le microbiote ?**

Nous pouvons le cultiver et observer quelques-uns des métabolites que les micro-organismes sont capables de fabriquer. Mais la méthode la plus performante actuellement est le séquençage, qui consiste à extraire l'ADN du microbiote intestinal prélevé à partir des selles. Ce mode opératoire, appelé « shotgun sequencing », permet non seulement d'identifier les micro-organismes présents mais aussi de connaître les fonctions des bactéries grâce à leurs gènes.

#### **Vous avez parlé du diabète de type 1 et de type 2 ; quelle serait la distinction à faire entre les deux types de microbiotes ?**

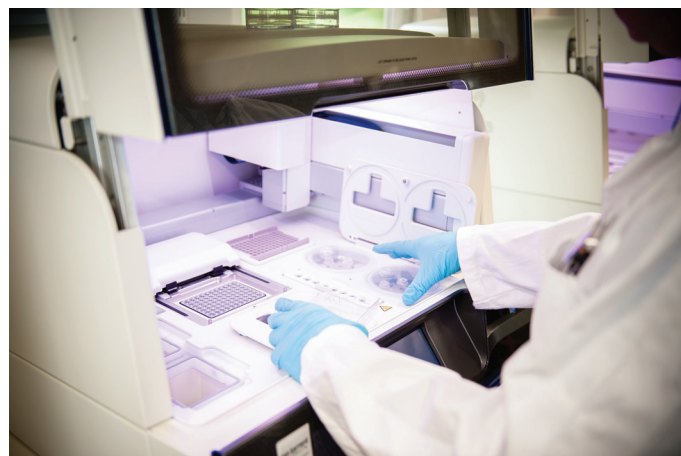
Le diabète de type 1 correspond à une maladie auto-immune qui apparaît très tôt dans l'enfance et qui a comme effet une destruction des îlots de Langerhans. Nous pensons que le microbiote contribue à l'activation du système immunitaire et renforce la destruction. Si c'est le cas, ne pourrait-on pas, en jouant sur le microbiote, empêcher cette activation du système immunitaire ? À suivre !

Le diabète de type 2 correspond au contexte fortement associé à l'obésité et au métabolisme et lié à une résistance de l'organisme à l'insuline. Le microbiote des diabétiques de type 2 est très différent de celui des individus sains. Dans le cas d'un diabète de type 2, certains métabolites qui ne seraient pas ou peu fabriqués seraient alors protecteurs.

#### **Avez-vous constaté une différence du microbiote chez des personnes atteintes de troubles d'anorexie ? Auriez-vous un conseil à donner aux personnes cherchant des informations sur la nutrition ? Il est souvent compliqué d'avoir des informations fiables ; est ce que l'INRAE pourrait les orienter vers des sites pertinents ?**

Il est difficile de répondre. Concernant l'anorexie mentale, nous avons à l'heure actuelle des travaux en cours sur des patients anorexiques et nous essayons vraiment de comprendre quel est le rôle du microbiote dans ce cas. Il s'avère que chez les anorexiques, le microbiote est différent, mais ce n'est pas étonnant vu qu'ils mangent très différemment. Est-ce que le microbiote pourrait être un des facteurs qui contribuent à l'anorexie ? Actuellement, nous n'avons pas encore la réponse, mais tous ces aspects sont investigués à la fois chez l'animal et chez l'homme.

Concernant les sources d'information, il est très difficile d'en trouver. En « surfant sur le net », vous pouvez trouver aussi bien des sites qui publient des mauvaises informations (« fake news ») que des sites fiables. Pour nous, scientifiques,



Intervention sur un appareil dans la plateforme de séquençage haut-débit (Metaquant) de l'unité MetaGenoPolis à Jouy-en-Josas. © INRAE/NICOLAS Bertrand.

il est facile de consulter les journaux à comité de lecture pour lesquels les résultats sont validés par les pairs.

Sur le site de l'INRAE<sup>(3)</sup>, nous partageons des informations sur nos travaux. Vous trouverez aussi des informations fiables sur les sites de l'Inserm<sup>(4)</sup> et certaines Fondations. Pour conclure sur ce sujet, notre monde actuel est basé sur l'ultra communication et il n'est pas toujours évident de déceler le bon du mauvais pour ainsi contrer les « fakes news » et faire émerger la vérité scientifique.

### **Comment interagir au quotidien avec autant de chercheurs provenant d'horizons totalement différents ?**

Dans mon laboratoire, nous avons un large panel de chercheurs : biologistes, microbiologistes, chimistes, informaticiens, bio-informaticiens, mathématiciens, statisticiens. Au début, il a fallu trouver un langage commun. Sur un sujet précis de biologie par exemple, un mathématicien ne va pas forcément comprendre, mais à force de discuter ensemble et d'échanger, nous apprenons le langage de chacun. J'apprends le langage des mathématiciens, des bio-informaticiens et eux apprennent la microbiologie, la physiologie, c'est ce qui fait notre atout. Pour y parvenir, un seul objectif nous anime : chercher et comprendre sans transiger, mais avec l'exigence scientifique, la véracité de nos hypothèses et la compréhension des mécanismes sous-jacents.

### **Pour les personnes qui ont une maladie liée à un déséquilibre du microbiote, peut-on ou pourra-t-on les guérir en le modifiant simplement, sans prendre forcément des médicaments ?**

C'est une bonne question et une stratégie qui a été adoptée. Dans certains cas, nous avons montré que la transplantation ou le transfert fécal peut arriver à guérir des patients : par exemple les personnes atteintes d'une infection récidivante à *Clostridium difficile* résistante aux antibiotiques. Dans ce cas, le transfert fécal s'assimile à un médicament.

À Lyon, il existe une petite entreprise (startup), fondée notamment par Joël Doré, qui s'appelle MAAT Pharma<sup>(5)</sup> et essaye d'utiliser le microbiote intestinal de personnes en bonne santé comme un médicament dans certaines maladies. Ils ont obtenu des résultats assez fantastiques dans une maladie : la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD). Autrement dit, pour certaines maladies (cancer) où les patients doivent subir une

greffe de moelle, il arrive qu'après cette greffe les cellules du donneur attaquent l'hôte, et dans un certain nombre de cas, les corticoïdes n'ayant aucun effet, le patient va finir par décéder. Une étude clinique récente a permis de sauver des patients atteints de la réaction du greffon contre l'hôte à l'aide de la transplantation de microbiote. C'est extraordinaire, mais il y a d'autres pathologies pour lesquelles, pour l'instant, il n'y a pas de résultats incroyables. Dans certaines maladies comme l'encéphalopathie hépatique, maladie associée à un dysfonctionnement du foie, des effets absolument spectaculaires, voire miraculeux, ont été décrits. Des essais sont aussi en cours concernant l'autisme dans le monde.

Une autre piste serait d'identifier les micro-organismes qui sont bénéfiques et de les utiliser comme médicaments. En France, une dizaine d'entreprises testent et travaillent sur une bactérie particulière, qui pourrait être un médicament dans certaines maladies. La « pharma » est fortement intéressée par ces projets.

La Covid est aussi concernée ; nous avons décrit des modifications appelées dysbiose du microbiote intestinal chez les obèses et les diabétiques qui peuvent expliquer leurs facteurs de risque.

L'histoire du microbiote continue et modifie déjà la vision des médicaments associée à des molécules. À suivre, il y aura le « avant » et le « après » microbiote.

(1) L'Institut Micalis est une unité mixte de recherche (UMR) associant l'INRA et AgroParisTech et faisant partie de l'Université Paris-Saclay. Sa mission est le développement de recherches novatrices dans le champ de la « microbiologie de l'alimentation au service de la santé » ([www.micalis.fr](http://www.micalis.fr)).

(2) <http://mgps.eu/?lang=fr>

(3) [www.inrae.fr](http://www.inrae.fr)

(4) [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

(5) [www.maatpharma.com](http://www.maatpharma.com)

**Mehdi SOUSSI-THEROND,**

Étudiant en Master 2 de Chimie et science du vivant, Université PSL, Paris.

\* [mehdi.southe@gmail.com](mailto:mehdi.southe@gmail.com)



**45 Sc 21 Culture sciences Chimie**

**Site de ressources en Chimie pour les enseignants**

Thèmes en lien avec les **PROGRAMMES D'ENSEIGNEMENT**  
Contenu validé par des **CHERCHEURS**

Articles, Vidéos, Diaporamas  
**AGENDA, ACTUALITÉS**  
événements, conférences, parutions scientifiques...

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>