



 COLLÈGE
DE FRANCE
1530

CHAIRE DE MICROBIOLOGIE ET MALADIES INFECTIEUSES
Année académique 2019-2020

Philippe SANSONETTI

Ultima Verba...

Cours les mercredis de 16h à 17h30, suivis des séminaires
Amphithéâtre Maurice Halbwachs

22 janvier 2019

Cours : Un monde sans microbes ?

Séminaire : Anthropologie de la perception des microbes et des maladies infectieuses en Afrique sub-saharienne

Tamara GYLES-VERNICK, *Institut Pasteur*

Un monde sans microbes ?

Prof. Philippe Sansonetti

Leçon#6
22 janvier 2020



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —



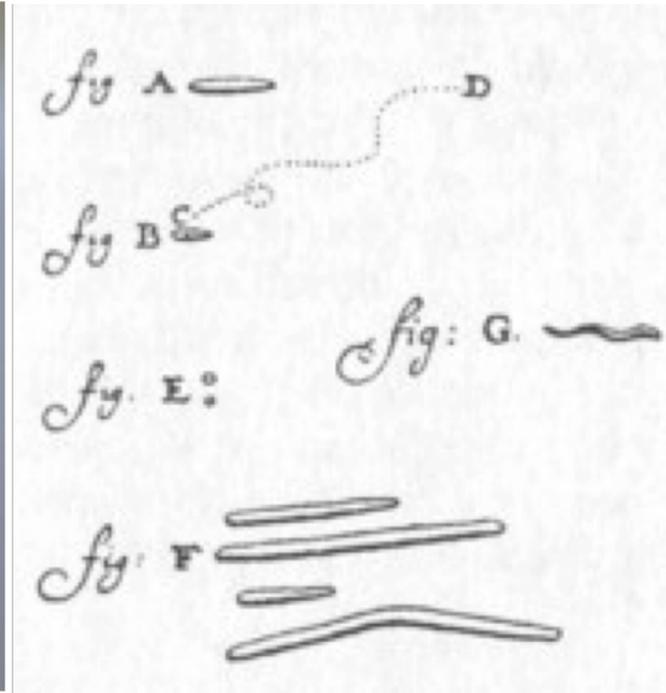
INSTITUT PASTEUR

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Antonie van Leeuwenhoek
1632-1723,



Croquis réalisés adressés à la Royal Society en 1683.
Premières traces écrites d'une observation au microscope de bactéries de la plaque dentaire (Collected Letters, vol. IV, Pl. X ; Gemeentelijke Archiefdienst)

« Il y a plus d'animaux qui vivent dans les dépôts qui s'accumulent sur les dents dans la bouche de chacun qu'il n'y a d'êtres humains dans un royaume entier, en particulier chez ceux qui ne se lavent jamais les dents. »

Etre ou ne pas être sans microbes...

Eucaryotes multicellulaires:
800 millions d'années

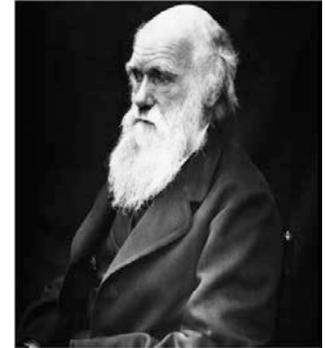
Homo sapiens:
100 0 000 ans



3,5 milliards d'années

*Nothing in biology makes sense
except in the light of evolution*
Theodosius Dobzhansky

I think
the letters A & B. which
are of value. C & D. are
fruit production, B & D
rather greater in value
than those which have
formed. - heavy edition



Charles Darwin
1809-1882

Opinion

Cell

Evolutionary Microbiology

What *did* Darwin say about microbes, and how did microbiology respond?

Maureen A. O'Malley

Egenis (ESRC Centre for Genomics in Society), University of Exeter, Byrnie House, St Germans Road, Exeter, EX4 4PJ, UK



Infusions microscopiques

Symbiose(s)

Terme **symbiose** introduit par
Anton de Bary au 19^{ème} siècle =
règle de vie commune de plusieurs espèces
"association vivante d'espèces différentes"
"Die Erscheinung der Symbiose", Strasbourg, 1879.

Association symbiotique souvent
construite autour d'un grand partenaire,
l'**hôte** et de plus petits partenaires,
les **symbiotes**



Heinrich Anton de Bary
1831 (Francfort) -1888 (Strasbourg)
Médecin, biologiste, botaniste
Pionnier de la mycologie

Une vie sans microbes ?

Louis Pasteur

Oeuvres



Louis Pasteur
1822-1895

Louis Pasteur fut, dans ses réflexions scientifiques, à l'origine du concept de vie animale sans microbe

Il est l'inventeur du concept d'axénie

Sa réponse était claire...

*Souvent dans nos causeries du laboratoire, depuis bien des années, j'ai parlé aux jeunes savants qui m'entouraient de l'intérêt qu'il y aurait à nourrir un jeune animal, dès sa naissance, avec des matières nutritives pures. Par cette dernière expression, j'entends désigner des produits alimentaires qu'on priverait artificiellement et complètement des microbes communs. Sans vouloir rien affirmer, je ne cache pas que l'entreprendrais cette étude, si j'en avais le temps, avec la pensée préconçue que la vie, dans ces **conditions, deviendrait impossible***
(Comptes Rendus de l'Académie des sciences, 1885)

Vrai ?

Définitions

Axénique: qualifie un environnement biologique exempt de tout microorganisme

Exemple: un animal de laboratoire exempt de tout microorganisme commensal / saprophyte ou pathogène
(animal prélevé par césarienne et élevé en enceinte stérile)

Gnotoxénique (γνωτος = connu): qualifie un environnement biologique fermé au sein duquel tous les microorganismes sont identifiés

Exemple: animal axénique auquel on a inoculé une seule ou plusieurs souches microbiennes caractérisées. Aussi élevé en isolateur pour éviter adjonction de microorganismes contaminants



George Nuttall
1862-1937



Hans Thierfelder
1858-1930

Faux
Encore que...

George Nuttall (Britannique, né à San Francisco, Professeur à Göttingen lors du travail cité) et **Hans Thierfelder** décident 10 ans plus tard (1897) de "revisiter" le concept de Louis Pasteur

Grâce à des travaux techniquement complexes (pionniers de l'**axénie**) ils maintiennent des cobayes nés par césarienne dans des conditions stériles
Animaux ont une digestion à priori "normale", survivent et se développent ...

Ces expériences démentent l'hypothèse de Pasteur... du moins sur le principe

NUTTALL, George Henry Falkiner. 1862 – 1937

THIER-FELDER, Hans. 1858 – 1930

Thierisches Leben ohne Bakterien im Verdauungskanal. Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem., 21, 109-21; 22, 62-73; 23, 231-35 , 1895-1896, 1896-1897.

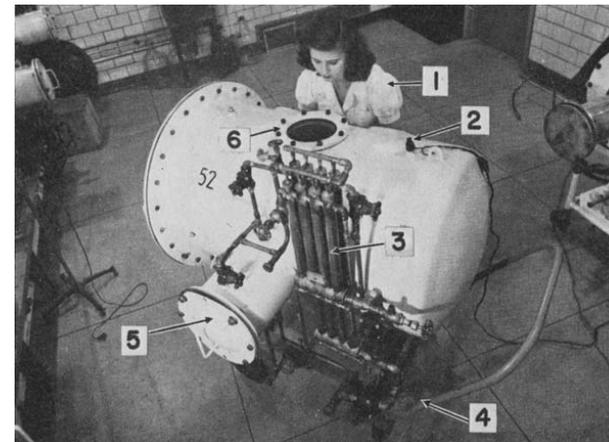
Proof that healthy life and perfect digestion are possible without the presence of bacteria in the digestive tract.

Axénie/gnotoxénie: de la biologie à la médecine... et à l'utopie

James A Reyniers



Philip Trexler, James Reyniers, Bob Ervin
University of Notre Dame, Indiana
Pionnier des enceintes axéniques (1949)



Isolateur axénique en acier

Reyniers JA, Trexler PC, Ervin RF (1946) Rearing germfree albino rats. *Lobund reports* no 1. Notre Dame (Indiana): University of Notre Dame Press. pp2–84.4.

Reyniers JA, Trexler PC, Ervin RF, Wagner M, Luckey TD, et al. (1949) A complete life-cycle in the germfree Bantam chicken. *Nature* 163: 67–68. doi: 10.1038/163067a0

Axénie/gnotoxénie: de la biologie à la médecine

James A Reyniers + Philip Trexler pionniers nouvelle science: **Gnotobiologie**
= maîtrise du contenu microbien d'un individu

Confirmation du concept de Nuttal et Thierfelder: une vie macroscopique peut exister sans vie microscopique

A permis des développements scientifiques essentiels sur le rôle du microbiote dans le développement et la physiologie des mammifères

A permis des développements médicaux essentiels:

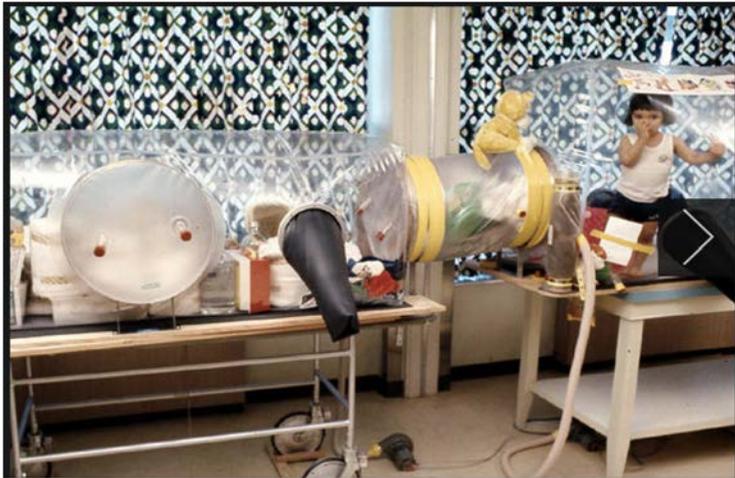
- Isolateurs pour prématurés sensibles aux infections = air filtré (quasi-axénie)
- Isolateurs pour grands brûlés
- Enceintes stériles pour patients aplasiques du fait de chimiothérapies lourdes
- Enceintes stériles pour enfants atteints de déficits immunitaires génétique en attente d'un traitement ("**bébés bulle**")

(Barnes RD, Tuffrey M, Cook R. 1968. A germ-free "human" isolator. Lancet, 7543:622-623)

Succès technologique de l'équipe et talents commerciaux de Philip Trexler qui ont tiré cette aventure initialement non médicale (LOBUND)

David Vetter, premier « **bébé bulle** » SCID, 1971, Texas Children's Hospital, Baylor College, Dallas

A small step for David, a big leap for pediatric immunodeficiencies



Né dans famille avec autres cas de SCID
Introduit 20 sec après naissance dans bulle stérile dérivant
directement technologies Reyniers & Trexler
Médecins pensaient que déficit immunitaire régresserait à
2^{ème} année = clearance éthique

Pas d'amélioration immunodéficit...

A 6 ans, David transféré dans scaphandre
spatial stérile spécialement conçu par ingénieurs
NASA

A 12 ans: transplantation de moelle donnée par sa
sœur Katherine

Meurt 4 mois plus tard d'un lymphome EBV...



Construction d'un mythe: axénie/gnotoxénie, de la biologie à l'utopie

W Eugene Smith
1918-1978

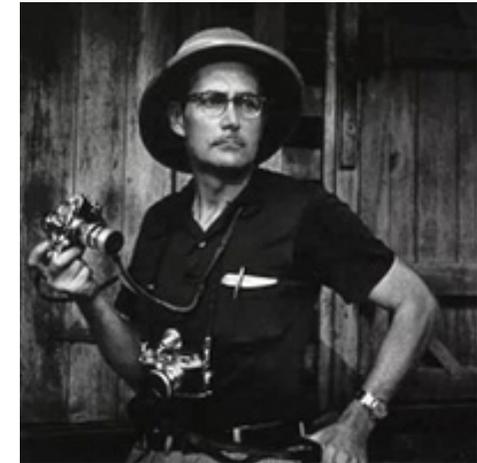


Photo-journaliste W Eugène Smith sut capturer en 1949 pour Life Magazine
Popularisa fantasme de la vie sans microbes
Aucune base médicale ou scientifique (Guerre du Pacifique)
Reportage au "Germ Free Laboratory" de l'Université d'Indiana, Notre Dame
Série d'instantanés intitulée "**Life without germs**"

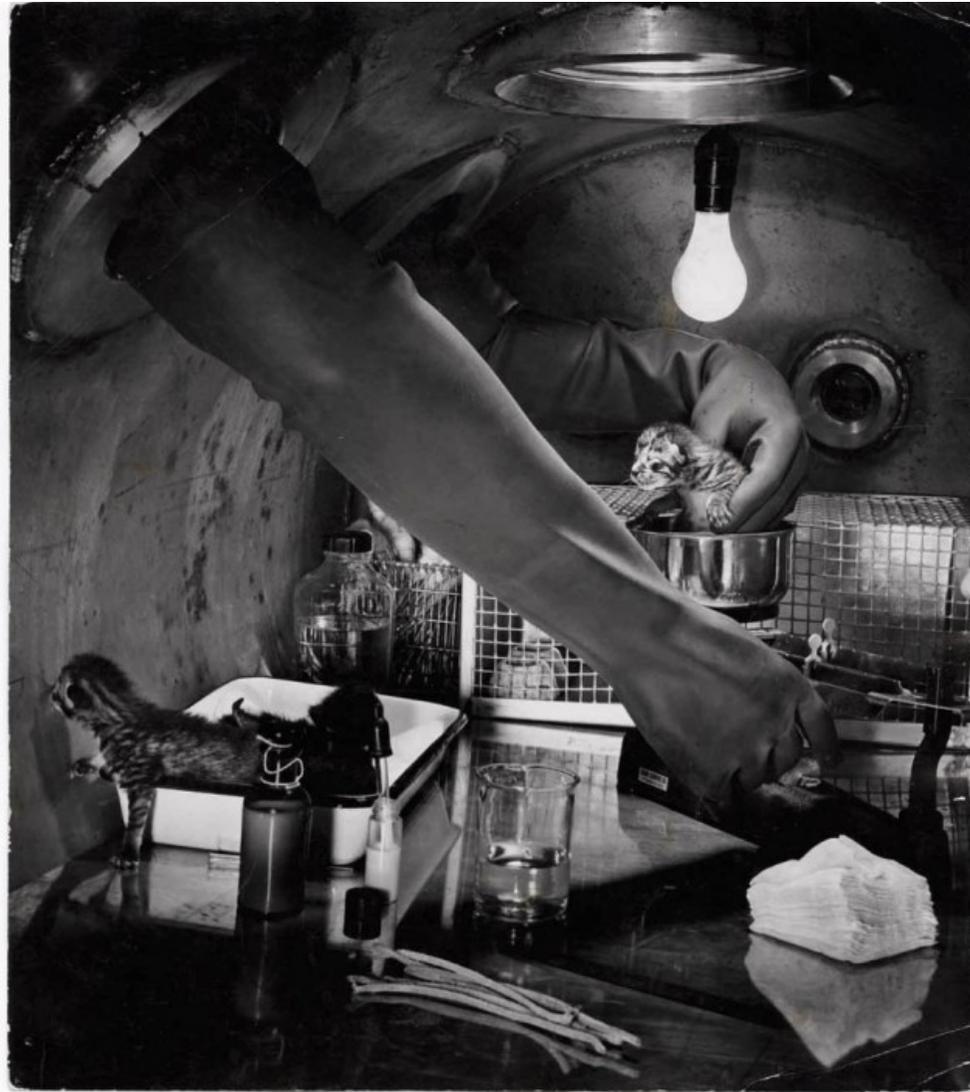
Fit beaucoup pour le mythe de ce laboratoire, de son Directeur J Reyniers et
du bien-fondé utopie d'une vie sans microbe



Man in protective helmet and rubber gloves holding a mouse



Technician removing germless monkey from sterile chamber to study how it will react to harmless microbes and adapts to normal life

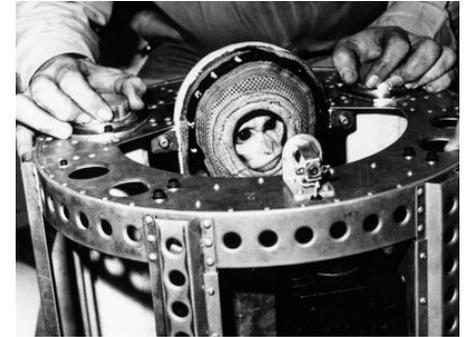


Attendant weighing week-old kitten who is sealed for life in chamber to show how animals age without disease

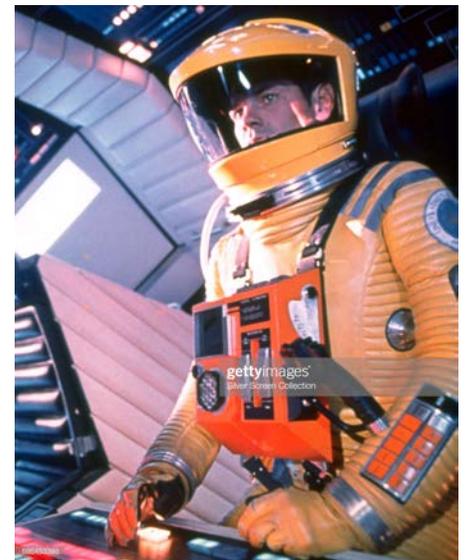
Construction d'un mythe: axénie/gnotoxénie, de la biologie à l'utopie d'un monde sans microbe

Esthétisme, modernité, pureté
Mystère relation homme-animal-microbes
Incertitude, anxiété entrée dans un monde inconnu
Fantasme de conquêtes à venir
Conquête spatiale (scaphandre spatial, modules, singes)

Anticipation à la Stanley Kubrick avant
« 2001: a space odyssey » ?



Premier vol spatial inhabité, 1947
Premier vol spatial habité, 1949
Passenger= Albert II



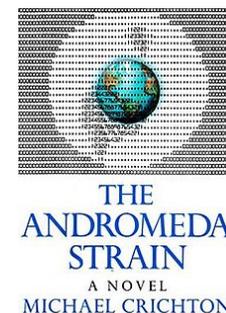
Axénie/gnotoxénie: de la biologie à la médecine, à l'utopie et à l'exobiologie

Dès que les USA commencèrent à envisager leurs programmes spatiaux habités, Dr Charles Philips (Walter Reed Army Institute of Research) suggéra que l'exploration de l'espace pouvait nécessiter des hommes axéniques:

All we have to do is keep a man in a germ-free cabinet for some 25 years following birth, meanwhile teaching him how to fly a spacecraft !!!

La "Bactérie Andromède" de Michael Crichton narrait l'importation sur terre par des astronautes d'un pathogène ultra-résistant et mortel.

La description était médicalement et scientifiquement si précise que la science l'emportait sur la fiction et l'usage d'un environnement axénique y prenait une dimension salvatrice....



Gnotoxénie: de la biologie à la médecine, à l'utopie et à l'exobiologie

Josh Lederberg et d'autres exobiologistes considéraient la terre comme un écosystème fermé faisant courir le risque, via la conquête spatiale, de la contamination d'autres planètes

Concept appliqué à la lettre par la NASA pour ses vols interplanétaires



Planète Mars

9 octobre 2015

Une scientifique de la NASA protège Mars contre les bactéries humaines



Recommander

945 personnes le recommandent. [Inscription](#) pour voir ce que vos amis recommandent.



Curiosity

Entre 20 000 et 40 000 bactéries résistantes sont présentes sur la sonde Curiosity - HO /

NASA / JPL

Gnotoxénie: de la biologie à la médecine, à l'utopie et à l'exobiologie

Catharine (Cassy) Conley

NASA Planetary Protection Officer

Si des microorganismes étaient la seule manifestation de la vie sur Mars, difficile de commencer en y amenant un échantillonnage de la vie terrestre...



L'objectif n'est pas de protéger la terre des aliens, mais de protéger les autres planètes des terriens

New York Times, Oct. 2015

Risque majeur = les lichens (soleil + rochers+ résistance)

Bactéries ?

20-40 000 bactéries emportées par Curiosity.

Axénie/gnotoxénie: de la biologie à la médecine et à l'utopie

Elimination virtuelle des maladies infectieuses comme facteur essentiel de la vie de la société

(Macfarlane Burnet, Natural history of infectious diseases, 2nd ed.: Cambridge University Press, 1953)

Durant années d'après-guerre, priorité était au contrôle et à éradication maladies infectieuses dont populations ressentait encore les ravages
Microbes étaient par essence mauvais pour bien être de l'homme
= vision étroite et anthropocentrique

Concept de vie sans germe dès lors capta intérêt monde scientifique et médical, mais aussi de presse populaire, en particulier dans pays anglo-saxons

Mauvaise interprétation résultats initiaux montrant une vie macroscopique possible sans vie microscopique

Vie sans microbe aurait-elle mêmes caractéristiques que la vie avec microbes ?

Serait-elle « meilleure » ou « plus mauvaise » ?

On opta sans critique pour "meilleure"

Naissance fantasmes sur vie sans microbes engendrant individus plus sains

Idem pour le monde animal (élevage)

Sir Macfarlane Burnet
1899-1985
Prix Nobel de Médecine
ou Physiologie, 1960



Axénie/notoxénie: de la biologie à l'utopie

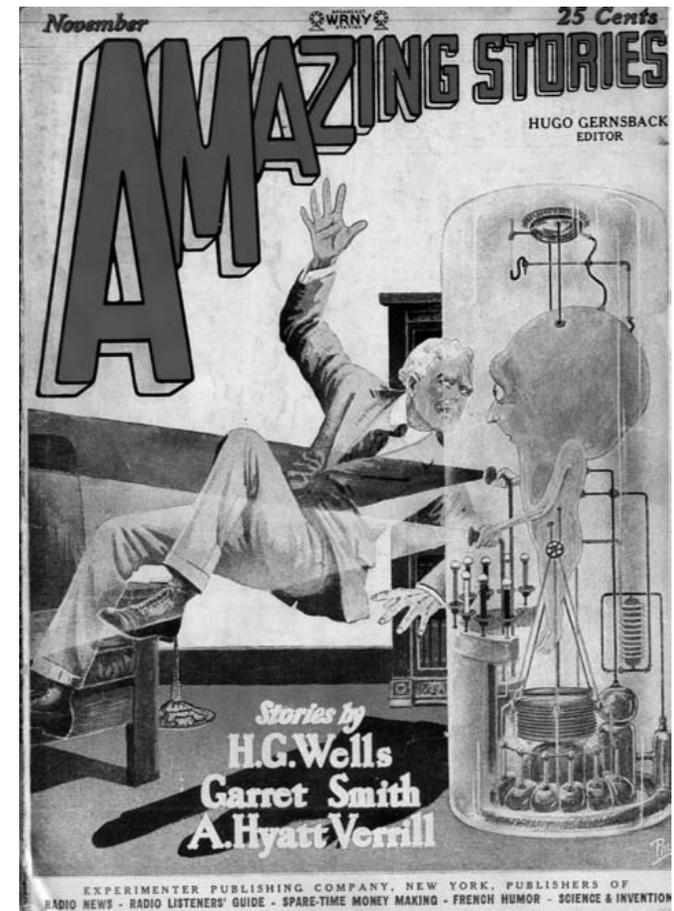
“Life in a Germ-Free World”:
Isolating Life from the Laboratory
Animal to the Bubble Boy

ROBERT G. W. KIRK

Travaux de Reyniers ont ainsi contribué à développer nouveau courant de pensée marqué par obsession élimination des microbes = **germophobie**

Ce courant de pensée se retrouva étroitement associé dans années 50-60 à celui de l'eugénisme, mélangeant dans le même concept d'"**homme pur du futur**"

"pureté génétique" et "pureté microbiologique"
Progrès génétique et miracle antibiotiques et vaccins alimentèrent cette utopie !!!



"Germ-free machine man of the future » Francis Flagg

Gnotoxénie: de la biologie à l'utopie



Hilary Koprowski
1916-2013
Wistar Institute
1^{er} vaccin antipolio



Joshua Lederberg
1925-2008
Prix Nobel de Physiologie
ou Médecine, 1958
Rockefeller University
NASA expert: "Life on Mars"

Un débat entre Hilary Koprowski et Joshua Lederberg illustre cette période.

JL considérait que l'existence d'un homme axénique avait du sens et était pour le futur une hypothèse crédible, s'étendant même à un "monde sans germes".

HK, au contraire, pensait que l'interface homme-microbes devait être comparée à un front de bataille qui, du fait des progrès de la médecine (antibiotiques et vaccins), tendait à se stabiliser et devait être respecté

Julian Huxley, modérateur du débat concluait:

"... a germ-free world is an ecological absurdity, just as perpetual motion machine is a mechanical absurdity... it is just nonsense to talk of eradication"

(Health and disease discussion, in *Man and his future*, Ed. Gordon Wolstenholme, London:Churchill, 1963)

Microbes et « transhumanisme » ?

Suite aux réflexions de Pierre Teilhard de Chartin, père du concept de trans-humanisme (*Le futur de l'humanité*. 1959), le biologiste de l'évolution **Julian Huxley** – eugéniste fervent – écrivait dans son essai influent *New Bottles for New Wine* (1957), :

*The human species can, if it wishes, transcend itself - not just sporadically, an individual here in one way, an individual there in another way, but in its entirety, as humanity. We need a name for this new belief. Perhaps **transhumanism** will serve: man remaining man, but transcending himself, by realizing new possibilities of and for his human nature.*

Huxley, Julian (1957). "Transhumanism"

(<https://web.archive.org/web/20110522082157/http://www.transhumanism.org/index.php/WTA/more/huxley>).

Archived from the original

(<http://www.transhumanism.org/index.php/WTA/more/huxley>)

Voyait-il le microbiote humain comme un déterminant de l'amélioration des performances humaines ?

Le vent tournait et l'on pouvait exhumer certaines évidences ignorées....



Julian Huxley
1887-1975

Caractéristiques objectives de la vie en conditions axéniques

Reyniers et ses prédécesseurs avaient vite montré que les animaux axéniques mouraient précocement du fait de carences alimentaires + taille corporelle et organes réduite

Carence d'apport calorique

Carence en vitamines produites par la flore microbienne (Vit A, B12, K, Acide Folique)

Vie axénique ne pouvait être maintenue que grâce à apport alimentaire enrichi quantitativement (>30-50% ration nécessaire aux souris conventionnelles) et qualitativement

Cependant, sous réserve compensation alimentaire, espérance de vie animaux maintenus en conditions axéniques = prolongée (Gordon & coll., 1966, J Gerontol). **Mais...**

Caractéristiques objectives de la vie en conditions axéniques

Physiologie, métabolisme altérés (Gordon & Pesti, 1972, Bacteriol Rev):

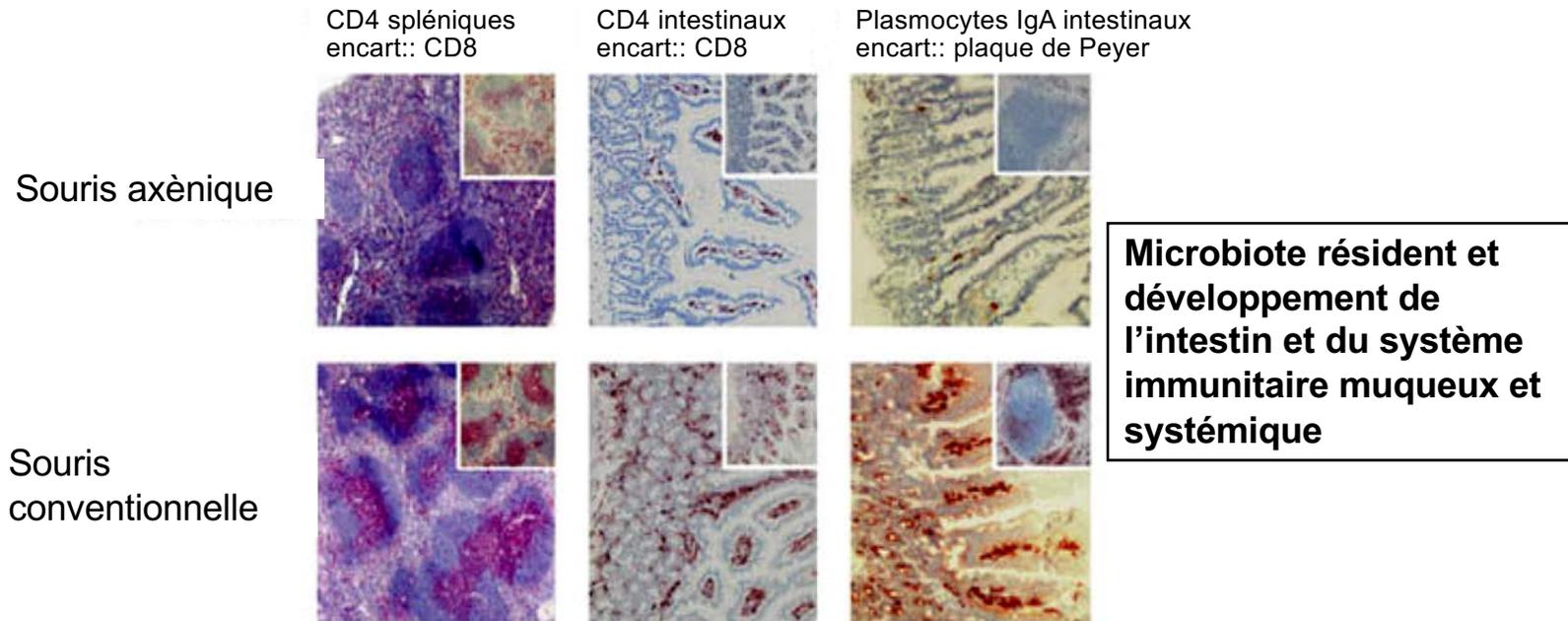
- Paroi intestinale fine / fragile
- Immaturité vascularisation intestinale / diminution production facteurs angiogéniques (Stappenbeck & coll, 2002, PNAS)
- Absence dégradation mucines = caecum hypertrophique occupant cavité abdominale

Système immunitaire muqueux atrophique:

- absence de plaques de Peyer, faible densité de lymphocytes CD4 et CD8 dans la *lamina propria* (Macpherson & Harris, 2004, Nature Rev Immunol)
- immunité systémique défaillante: ganglions atrophiques, titres d'anticorps circulants diminués, leucopénie/lymphopénie

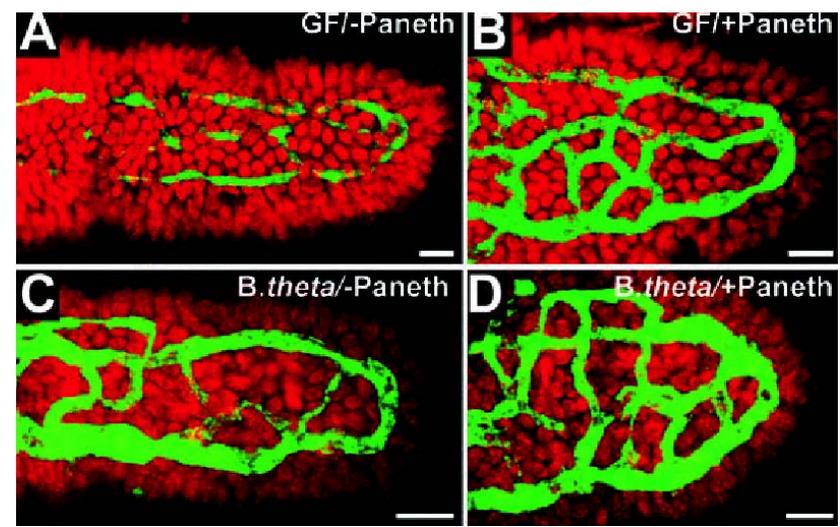
Systèmes nerveux périphérique et central altérés:

- Retard maturation barrière hémato-encéphalique (Braniste & col, 2014, Sci Transl Res)
- Altération phases tardives développement système nerveux central et anomalies comportementales (hyperactivité, diminution seuil anxiété, conduites imprudentes (Heijtz & coll., 2011, PNAS)



Macpherson & Harris, 2004, Nature Reviews Immunology

Villosités intestinales murines
Immunomarquage FITC = Facteur de Willebrand
(vaisseaux de la lamina propria)



Stappenback et coll., 2002, PNAS

Fonctions homéostatiques

Influences

Barrière contre les "intrus" (pathogènes)
Maturation et homéostasie du système immunitaire
Régénération épithéliale
Angiogénèse/maturation BHH
Signalisation neurologique
Fonctions endocrines intestinales
Densité osseuse
Bioénergétique
...

Biosynthèses

Vitamines (A, B1, Folates, B12, K)
Hormones stéroïdes
Neurotransmetteurs

Metabolisme

Réduction / fermentation de polysides complexes / branchés (exogènes / mucines)
Dégradation aa aromatiques (tryptophane, sels biliaires, xénobiotiques, médicaments)

Microbiote intestinal:
fonctions & dysfonctions

Dysbiose



Maladies en rapport avec le microbiote

Gastrointestinales/hépatiques
Métaboliques
Neuro-psychiatriques
Autoimmunes
Cancer
Cardiovasculaires
Respiratoires



Homme + microbiote =
holobiote / hologénome / superorganisme

Théorie de « **holobiote** », « **hologénome** » ou
« **superorganism** » proposée par Eugene Rosenberg
(Rosenberg et al. 2007. Nat Rev Microbiol)

Postule que organismes supérieurs indissociablement associés à
leur microbiote avec lequel ils forment une unité de sélection dans
laquelle holobiote / hologénome = cible pression sélective et non
composante procaryote et eucaryote individuellement
(Rosenberg et al. 2011. Birth Defects Res C Embryo Today)

...

Autre vision sous un angle microbiologique
concept transhumanisme ?
Discussions....



Eugene Rosenberg

Trends in Microbiology

OPINION | VOLUME 9, ISSUE 5, P206-208, MAY 01, 2001

The meaning and impact of the human genome sequence for
microbiology

David A. Relman   • Stanley Falkow • [Show footnotes](#)

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(01\)02041-8](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(01)02041-8)

Que reste-t-il de l'utopie de « l'homme pur sans microbes » ? Des mots, un mode de vie...

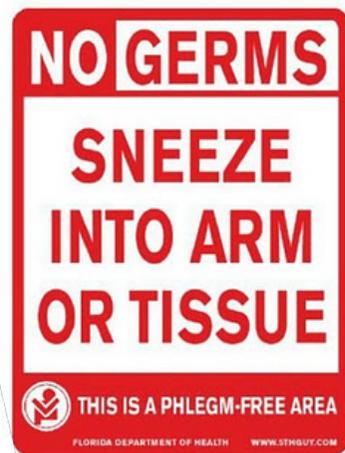
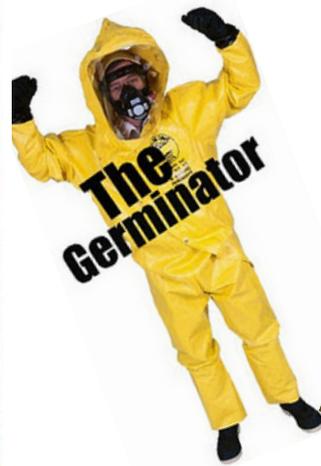
Mysophobie, germophobie, germaphobie, verminophobie, and bacillophobie, = peur obsessionnelle des germes et de la contamination...

Germophobie = terme utilisé pour décrire peur névrotique des germes, bactéries, contamination, infection, saleté

Le plus souvent associé à des conduites obsessionnelles / compulsives (TOC)
is It is most commonly associated with obsessive-compulsive disorders (OCD),
en particulier lavage itératif des mains et autre précautions contre contaminations

Sans dimension névrotique, est devenu une attitude courante = mode de vie où hygiène domine, alimentant et surtout exploité par firmes spécialisées et publicité: articles de toilette, antiseptiques cutanés, protections sièges WC, etc...Hygiène enfant souvent thème central

De ce délire utopique est demeurée la Germophobie vite accaparée par consumérisme des sixties...



Risque pour humanité = pas microbes mais
appauvrissement du microbiote et populations
microbiennes en général ?

Risque: appauvrissement du microbiote en richesse et diversité d'espèces, de gènes, donc de fonctions symbiotiques procaryotes

Conséquences: apparition de maladies "post-modernes", a priori non transmissibles, en réponse à l'appauvrissement de notre environnement microbien (M. Blaser)

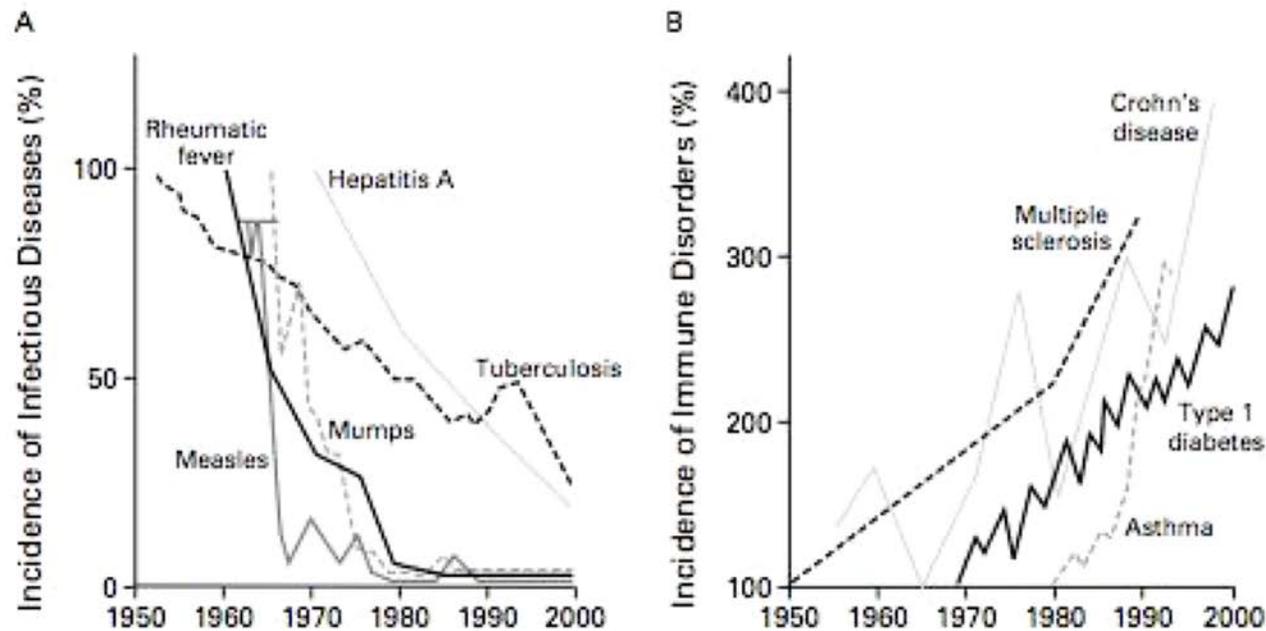
Hypothèse hygiéniste

Emergence de la germophilie...

Mode de vie moderne = appauvrissement des microbiotes en richesse et diversité d'espèces bactériennes (eau, alimentation « gnotoxéniques », utilisation incontrôlée des agents anti-microbiens)

Conséquences = incidence accrue de maladies post-modernes, épidémiques, non communicables

Bach JF. 2002. N Engl J Med. 347:911-920



Usage inconsidéré des antibiotiques

Utilisation non maîtrisée antibiotiques en prophylaxie et traitement des infections

Utilisation indiscriminée antibiotiques dans et hors contexte clinique et vétérinaire

- > 50% antibiotiques utilisés sur la planète = pas pour des motifs médicaux ou vétérinaires mais comme facteurs de croissance en élevage, pisciculture et agriculture

Élimination dans l'environnement sous forme largement non dégradée

- 1000 tonnes/an en France (UE interdit usage non médical/non vétérinaire)
- 15 000 tonnes/an aux USA
- Croissance rapide dans les pays émergents
- **> 300 000 tonnes/an sur l'ensemble de la planète ?**

(Edition spéciale PNAS 2018)

Pression de sélection massive sur monde microbien **résistome** potentiel énorme (20 000 gènes)

Concerne homme, animaux, eaux et sol

« One World-One health » élargi à l'environnement

Antibiotiques passés du statut de « magic bullet » à celui de « polluants environnementaux »...

Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria

Lisa Maier^{1*}, Mihaela Pruteanu^{1†*}, Michael Kuhn^{2*}, Georg Zeller², Anja Telzerow¹, Exene Erin Anderson¹, Ana Rita Brochado¹, Keith Conrad Fernandez¹, Hitomi Dose³, Hirotada Mori³, Kiran Raosaheb Patil², Peer Bork^{2,4,5,6} & Athanasios Typas^{1,2}

A few commonly used non-antibiotic drugs have recently been associated with changes in gut microbiome composition, but the extent of this phenomenon is unknown. Here, we screened more than 1,000 marketed drugs against 40 representative gut bacterial strains, and found that 24% of the drugs with human targets, including members of all therapeutic classes, inhibited the growth of at least one strain *in vitro*. Particular classes, such as the chemically diverse antipsychotics, were overrepresented in this group. The effects of human-targeted drugs on gut bacteria are reflected on their antibiotic-like side effects in humans and are concordant with existing human cohort studies. Susceptibility to antibiotics and human-targeted drugs correlates across bacterial species, suggesting common resistance mechanisms, which we verified for some drugs. The potential risk of non-antibiotics promoting antibiotic resistance warrants further exploration. Our results provide a resource for future research on drug-microbiome interactions, opening new paths for side effect control and drug repurposing, and broadening our view of antibiotic resistance.

Faible diversité du microbiote intestinal caractéristique des maladies associées à dysbiose

Maladie de Crohn

RCH

IBS

Obésité

Type-2 diabète

Type-1 diabète

Maladie coeliaque

Allergie

Autisme

AAD *C.difficile*

Mucoviscidose

Mangin 2004, Manichanh 2006, Sokol 2008,
De Cruz 2012, Docktor 2012

Lepage 2011

Carroll 2012, Durban 2012

Le Chatelier 2013; Cotillard 2013

Burcelin 2011

Giongo 2011

Nadal et al., 2007; Collado et al., 2009

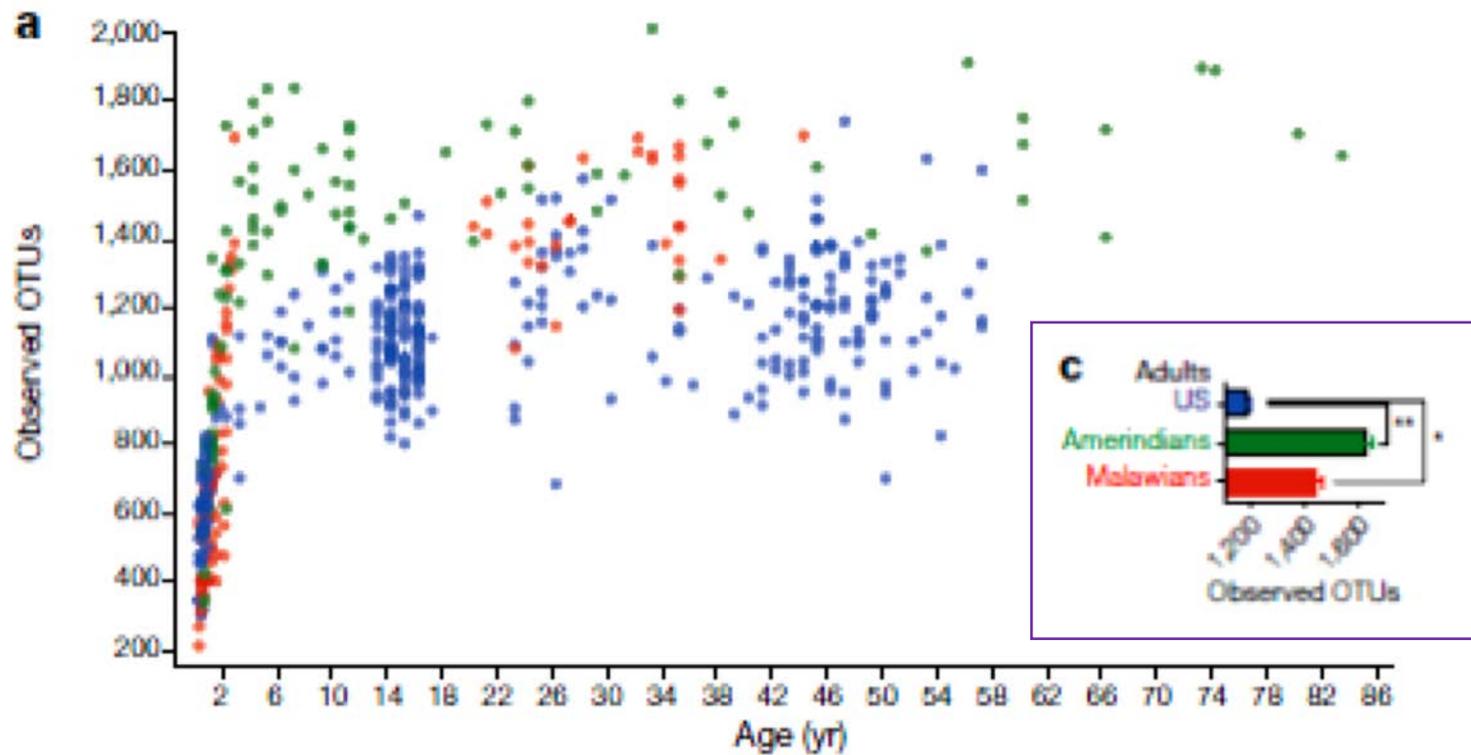
Abrahamsson 2012, Hanski 2012, Russel 2012

Finegold et al., 2002; Paracho et al., 2005

Rea Mary 2012

Han 2012

Diminution diversité du microbiote en marche ?



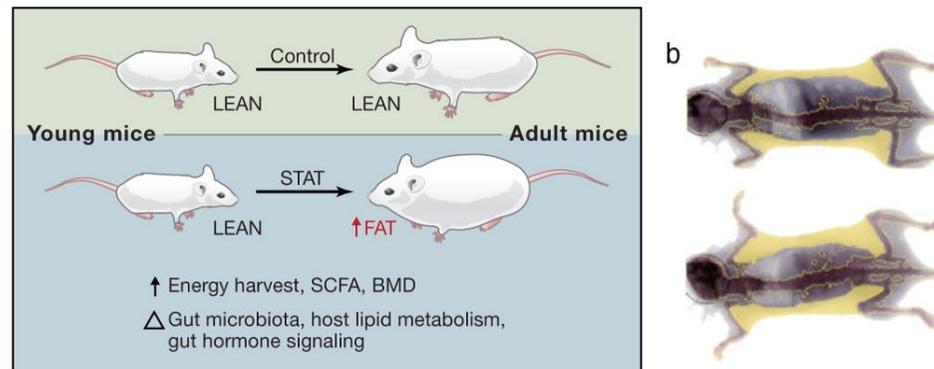
Yatsunenکو et al. Nature 2012

La rencontre avec le microbiote, un événement clé pour la santé future de l'enfant ?

- Des nourrissons exposés aux antibiotiques dans les premiers six mois de leur existence montrent une augmentation de 22 % du risque d'obésité à un âge plus avancé, possiblement car antibiothérapie élimine espèces bactériennes essentielles à l'équilibre nutritionnel (Cox et coll. 2014. Cell; Trasande L et coll. 2013. Int J Obes)
- Traitement antibiotique (Péni+Vanco ou Chlortétracycline) à doses subthérapeutiques (STAT) chez souris pendant 7 semaines .

Augmentation ratio
Firmicutes/Bacteroidetes
Augmentation masse
graisseuse
Augmentation hormones
métabolisme lipides

Cho E et al. 2013. Cell Metab



Lien de causalité: souris axéniques



Souris axéniques utilisées afin de phénotyper par transfert fécal les pathologies humaines corrélées à une dysbiose intestinale
Paramètres = symptômes cliniques (+/-), signes biologiques/histologiques (+)

Obésité: microbiotes de sujets obèses transplantés à souris axéniques (Ridaura et coll. 2013. Science)

Augmentation adiposité grossesse: microbiotes femmes enceintes (T3) transplantés (Koren et coll. 2012. Cell)

Malnutrition: microbiotes enfants malnutris (Blanton et coll. 2016. Science)

Asthme: microbiotes enfants à risque d'asthme transplantés à souriceaux nouveau-nés (Arrieta et coll. 2015. Sci Transl Med)

Cancer:

RESEARCH ARTICLE

Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures

Iradj Sobhani, Emma Bergsten, Séverine Couffin, Aurélien Amiot, Biba Nebbad, Caroline Barau, Nicola de'Angelis, Sylvie Rabot, Florence Canoui-Poitrine, Denis Mestivier, Thierry Pédrón, Khashayarsha Khazaie, and Philippe J. Sansonetti

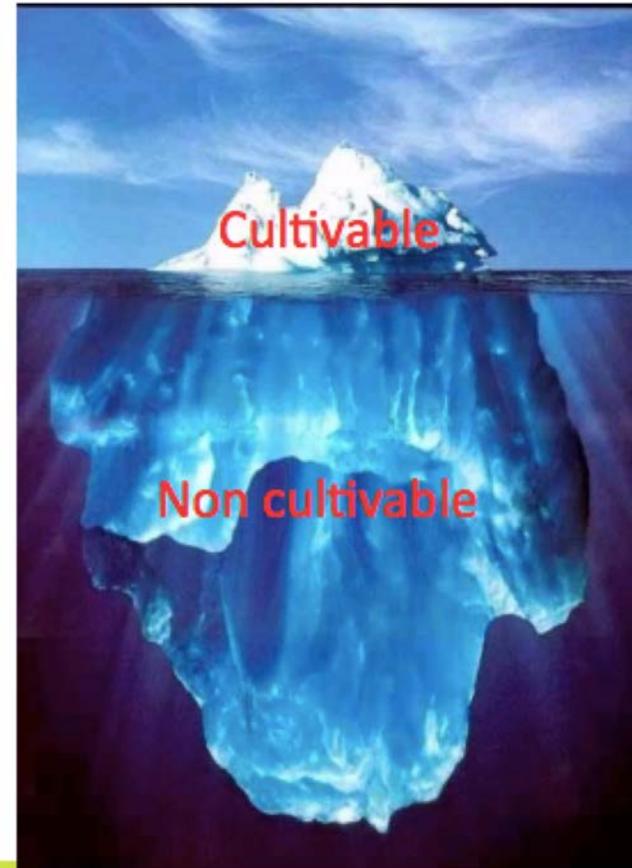
PNAS November 26, 2019 116 (48) 24285-24295; first published November 11, 2019



Oublions notre anthropocentrisme...

Quelques chiffres

- ~50% de la biomasse
- 95 % de la biosphère en termes de diversité
- Pathogènes animaux et humains : moins de 3% des espèces microbiennes

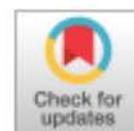




AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Applied and Environmental
Microbiology®

ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY



High Microbial Diversity Promotes Soil Ecosystem Functioning

Pierre-Alain Maron,^a Amadou Sarr,^a Aurore Kaisermann,^a Jean Lévêque,^b Olivier Mathieu,^b Julien Guigue,^b Battle Karimi,^a Laetitia Bernard,^c Samuel Dequiedt,^a Sébastien Terrat,^a Abad Chabbi,^d Lionel Ranjard^a

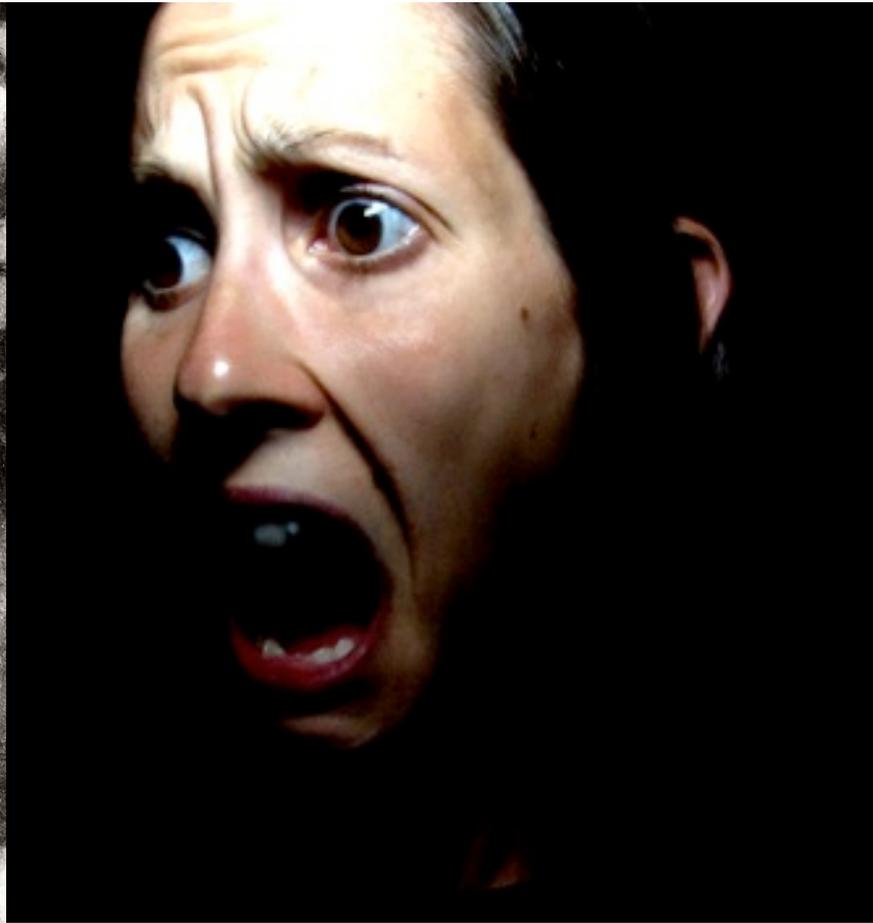
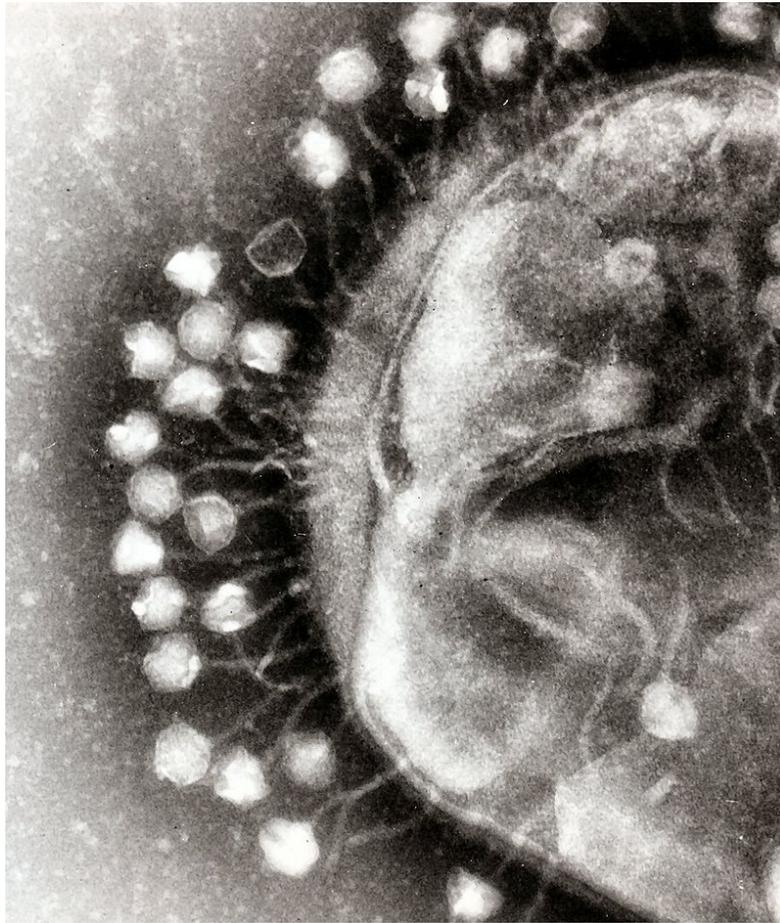
^aUMR 1347 Agroécologie, AgroSup Dijon, INRA, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

^bUMR 6282 CNRS/uB Biogéosciences, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

^cInstitut de Recherche pour le Développement, UMR Eco&Sols, Montpellier, France

^dUMR ECOSYS, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, Thiverval-Grignon, France

What if... a **superphage** killed all bacteria on earth at once in a short period ?



Disparition des microbes de la planète (bactéries & archéobactéries)

**Sans considérer la disparition des mitochondries et des chloroplastes
= disparition immédiate du monde vivant en atmosphère aérobie**

Disparition des maladies infectieuses bactériennes ! "Face visible" du monde microbien

Révélation de la "face cachée" du monde microbien = rôle dans l'équilibre écologique global de la planète

Réduction massive des fonctions physiologiques fondamentales assurant croissance/développement, survie des êtres vivants (flore et la faune)

Prédite car rupture brutale d'une symbiose construite par 3 milliards d'années de co-évolution

Peu de solutions d'échappement sur le court terme, sauf "miracle" d'activation de voies alternatives imprévues ou de contribution par la recherche en situation d'urgence de solutions palliatives

Gilbert & Neufeld, 2014, PLoS Biology

Effet de la disparition des microbes sur le monde végétal

Arrêt des processus de symbiose permettant **la fixation d'azote**
(Rhizosphère en général et symbiose nodulaire légumineuses-*Rhizobium*)
Dégénérescence globale de la flore

Conséquences

= Crise alimentaire globale majeure

Compensations possibles ?

Un "Plan B" en urgence pour nourrir la planète

- Production chimique et usage massifs d'engrais azotés (ammoniac & nitrates). Pollution globale
- "Switch" vers un certain nombre d'espèces (blé, riz, etc..) = céréales vs. légumineuses
- Plantes OGM fixatrices d'azote (Curatti & Rubio, 2014, Plant Sci)

Effets de la perte des activités biodégradatives du monde microbien sur la chaîne alimentaire et sur la pollution

Perte de la capacité des ruminants à hydrolyser et fermenter la cellulose = impact sur la crise alimentaire globale

- Maitrisable par fourniture de cocktails enzymatiques de substitution ?

Arrêt de décomposition des cadavres et des végétaux morts

Réduction massive de la chaîne de recyclage des nutriments contribuant à la crise alimentaire globale

(Inversement les cadavres ne sentent plus mauvais ! Médiocre consolation...)

- Compensation partielle par eucaryotes monocellulaires (amibes) et multicellulaires (champignons) et certaines espèces d'insectes, sous réserves qu'elles ne soient pas elles-mêmes affectées ?

Biodegradation des polluants sévèrement affectée, particulièrement dans les environnements industrialisés + > engrais. Crise de l'eau potable +++
Accroissement massif de la génotoxicité environnementale (infertilité, maladies génétiques, cancer) = **Remédiation extrêmement complexe...**

Pasteur avait raison !

Scénario « pessimiste »: collapsus total de la vie végétale et animale

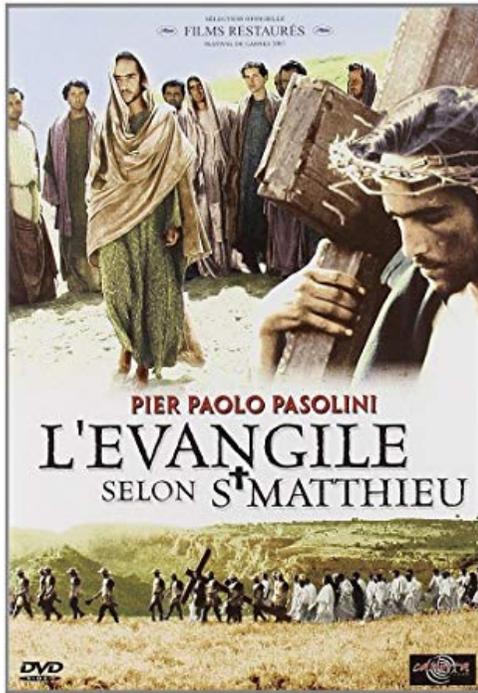
Scénario « optimiste » = le plus probable: appauvrissement massif, difficilement réversible, en richesse et diversité des espèces vivantes. Survie quelques siècles de "poches" d'être vivants

Mais:

- Effet imprévisible sur les grands équilibres populationnels de la disparition brutale de nombreuses espèces d'insectes vivant d'une symbiose bactérienne intestinale fixatrice d'azote
- Poids à court et moyen terme de la précarité de la santé des espèces survivantes (dénutrition, chute fécondité, maladies virales, cancer...). "One health"
- Chaos social tensions et désordres planétaires liés à la pénurie massive en aliments et en eau potable

Pasteur avait raison ...





Tu aimeras tes microbes comme toi-même...

Adapté de l'Évangile selon St Matthieu, 19:19