

3.2. La biodiversité est-elle importante pour la santé ? Quel est le rôle de la diversité des agents pathogènes ? (suite)

Philippe Sansonetti (Membre de l'Académie des sciences)

Microbiote et santé : la biodiversité à l'œuvre. Le microbiote intestinal, terme maintenant utilisé pour qualifier la flore résidente ou commensale de la lumière intestinale (commensa = manger à la même table) est un modèle de biodiversité : 10^{14} microorganismes, soit 10 fois le nombre de cellules somatiques et germinales qui nous composent, un pool de gènes 100 fois supérieur au génome humain, environ 1000 espèces, une activité métabolique égale à celle du foie. L'immense majorité des bactéries intestinales appartiennent aux Firmicutes, surtout les "clusters" XIVa et IV regroupant des bactéries anaérobies à Gram positif extrêmement sensibles à l'oxygène (EOS) et largement incultivables, et aux Bacteroidetes regroupant des bactéries anérobies à Gram négatif. Les autres familles (Protéobactéries comme les entérobactéries, Lactobacillaceae, Mollicutes) sont en quantité négligeable, ce qui ne signifie pas qu'elles soient inutiles. Il est tentant de considérer que le microbiote humain est plus qu'un complexe symbiotique hérité d'une longue co-évolution concernant invertébrés comme vertébrés, mais un véritable organe supplémentaire auquel viennent d'ailleurs s'associer d'autres flores : buccale, génitale, cutanée. D'où la notion de superorganisme tendant à faire un tout cohérent de l'homme et de ses flores. Cette vision est d'autant plus tentante que le microbiote intestinal, une fois constitué dans les premiers mois de la vie, montre une extraordinaire stabilité et une remarquable résilience, particulièrement à la suite d'un traitement antibiotique où l'on observe un quasi *restitutio ad integrum* des espèces constitutives et de leurs grands équilibres. Une sorte de cicatrisation. Dans cette perspective on peut considérer que génome humain et génome de son microbiote forment un tout maintenant appelé hologénome.

Sans microbiote, de nombreuses espèces végétales et animales, à commencer par l'homme, ne seraient sans doute pas apparues, ou auraient disparu, des phyla entiers s'éteignant dans des périodes critiques où les conditions écologiques et climatiques rendaient vitale la présence de bactéries commensales. Sous cette pression sélective, le microbiote a pris sa place, les bactéries intestinales assurant des fonctions métaboliques majeures comme l'hydrolyse des polysides végétaux complexes que les grands primates sont incapables de digérer. Quid de périodes de refroidissement où nos ancêtres durent se nourrir uniquement de feuilles et de racines ? La biodiversité bactérienne sauvant la biodiversité des espèces vertébrées ? Juste retour des choses pour qui ne voit du monde microbien que l'infime minorité des pathogènes. Le microbiote intestinal assure bien d'autres fonctions vitales comme la biosynthèse de vitamines, la détoxification des substances toxiques de l'alimentation (xénobiotiques). Il joue aussi un rôle de barrière extrêmement efficace contre les microorganismes allogènes, en particulier les pathogènes qui doivent à grand peine, pour coloniser efficacement leur hôte, déloger et détruire cette flore commensale établie dite "de barrière". Les études métagénomiques (analyse en bloc des génomes d'une flore complexe) activement poursuivies, vont fournir un nombre inimaginable de gènes codant des effecteurs de ces fonctions complexes. Ce plongeon dans la biodiversité de nos flores

commensales promet des progrès spectaculaires dans des domaines aussi variés que la biologie animale et végétale, la médecine, la biotechnologie, etc...

Tout a un prix cependant. Le maintien de ce microbiote a posé des problèmes à toutes les espèces et les stigmates de cette adaptation commencent à être identifiés, chez les invertébrés comme la drosophile, ou chez les mammifères. Le système immunitaire, en particulier inné, a dû se forger à la pratique du difficile exercice consistant à contrôler ce microbiote si divers afin d'empêcher l'hôte d'en être submergé, tout en prenant soin de ne pas l'éradiquer. Cette co-évolution a fait émerger un réseau de capteurs, signaux et effecteurs complexes menant à une situation de "veille armée". Qu'on la qualifie de tolérance ou d'inflammation physiologique, elle illustre le principe classique du *si vis pacem, para bellum* et s'est aussi constituée en vraie symbiose puisque la présence du microbiote est essentielle à la maturation post-natale du système immunitaire, en particulier muqueux. A ces contraintes s'ajoute pour le système immunitaire la nécessité de discriminer les bactéries pathogènes occasionnelles des commensaux permanents et d'y répondre de façon adaptée au niveau de la menace lorsqu'elle survient. Reconnaître une biodiversité restreinte, celle des bactéries pathogènes, au sein d'une biodiversité plus large, celle du microbiote commensal et/ou symbiotique, est sans doute la seconde contrainte qui a forgé les grands équilibres du système immunitaire.

Nous arrivons ici au cœur de cette réflexion sur l'interface biodiverse du monde microbien et de l'animal, particulièrement l'homme. L'essence de la discrimination entre bactéries commensales et bactéries pathogènes réside moins dans la nature des motifs bactériens (lipopolysaccharides-LPS-, lipopeptides, flagelline, mucopeptides) reconnus par les récepteurs de l'immunité innée (Toll-like receptors, Nod-like receptors, scavenging receptors), que dans la perception d'un danger, second signal venant se superposer à la reconnaissance des motifs procaryotes. Ce signal de danger correspond à la réponse de l'hôte à l'expression par la bactérie pathogène d'effecteurs comme des adhésines, invasines, toxines membranolytiques, appareils de sécrétion permettant l'injection d'effecteurs dans les cellules, croissance intracellulaire, etc... Ces effecteurs induisent avec une grande efficacité les signaux pro-inflammatoires médiés par des voies telles NF-kB et la cascade des MAPKinases, et par l'inflammasome. Ils représentent en eux-mêmes les marqueurs d'une biodiversité générée sous la pression sélective des réponses de l'hôte via l'accumulation de gènes ou de combinaison de gènes (îlots de pathogénicité) fournissant en bloc, "clé en main", une propriété pathogène, c'est à dire une capacité de coloniser une surface, de l'envahir, d'en causer la destruction inflammatoire et finalement d'infecter efficacement l'hôte en dépit de ses mécanismes de défense.

Au-dessus d'un certain seuil perçu comme caractéristique du danger, l'hôte va répondre, mais quid de la situation infra-liminaire ? Les bactéries commensales constituant le microbiote sont-elles égales dans une incapacité commune à stimuler un signal de danger en dépit de leur diversité taxonomique, ou représentent-elles une communauté complexe d'individus, certains stimulant les réponses immunitaires jusqu'à frôler – voire dépasser - le seuil de danger, d'autres inhibant activement ces réponses. En quelque sorte sommes nous en présence d'un vecteur unique nul ou de nombreux vecteurs, certains positifs, d'autres négatifs, dont la résultante est inférieure au seuil de danger ? Des données récentes semblent soutenir la seconde hypothèse. SFB (Segmented filamentous bacteria), une espèce clostridiale commensale ancrée dans l'apex de l'épithélium intestinal, induit une réponse muqueuse de type inflammatoire (Th1, Th17), alors qu'un Bacteroidetes, *Bacteroides*

fragilis, produit une capsule fortement anti-inflammatoire. C'est probablement par une sélection soigneuse au sein de la biodiversité microbienne que se sont façonnées nos flores commensales. Il existe manifestement une combinaison optimale répondant à des nécessités métaboliques et immunologiques. Les analyses à venir - handicapées néanmoins par la difficulté persistante de cultiver nombre de ces espèces bactériennes - permettront de donner son sens à cette diversité maîtrisée.

On voit déjà poindre en médecine, après l'analyse soigneuse des mécanismes moléculaires et cellulaires des infections par les bactéries pathogènes, de nouveaux champs de la pathologie, liés à une mauvaise gestion du microbiote. Obésité, résistance à l'insuline, liés à un déséquilibre du microbiote ou dysbiose, favorisant des espèces bactériennes plus aptes à métaboliser le bol alimentaire et à engranger de l'énergie. Maladies inflammatoires de l'intestin liées à une mauvaise gestion du réseau de signalisation menant à la tolérance du microbiote, les membres les plus agressifs parmi les bactéries commensales, les "pathobiontes", prenant le dessus et maintenant un niveau danger au dessus du seuil critique.

En guise de conclusion, tentons une vision sociétale de la biodiversité de notre microbiote. Chaque société a ses délinquants (pathogènes, pathobiontes) nécessitant de monter le niveau de lutte (microorganismes anti-inflammatoires), mais aussi révélateurs de faiblesses et de déséquilibres dans cette société (dysbiose). Elle a aussi ses altruistes, ses égoïstes, ses industriels, ses paresseux, mais surtout ses membres inertes qui forment les plus gros contingents, mais assurent sans doute la résilience du système. Gageons qu'un pan important de la pathologie va apparaître lié à des déséquilibres dans la biodiversité des microbes qui nous colonisent. C'est un nouveau paradigme qui représente un changement d'échelle en microbiologie et demandera une adaptation des esprits et des moyens technologiques, en particulier de diagnostic.

