

3

Nos intestins, source d'une nouvelle génération de médicaments?

Philippe Langella, directeur de recherche à l'Inra, à Jouy-en-Josas

*Le rôle anti-inflammatoire de la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*, présente dans l'intestin, est désormais identifié. Nous avons créé une start-up afin de tester les effets de cette bactérie chez des patients atteints de maladie inflammatoire intestinale chronique. Ce micro-organisme est en piste pour donner naissance à un nouveau type de probiotique.*

Les vertus sur la santé des compléments alimentaires sous forme de probiotiques sont constamment vantées par l'industrie agroalimentaire. Toutefois, les études sont rares et pas toujours probantes. Mais, parfois, l'analyse de la flore intestinale elle-même apporte de bonnes surprises. C'est ainsi que nous nous sommes aperçus que la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*, la plus abondante du microbiote intestinal – qui constitue entre

3 et 5 % des bactéries – avait des propriétés anti-inflammatoires, identifiées à partir de données cliniques humaines.

En 2008, avec mon collègue gastro-entérologue Harry Sokol, également à l'Inra, professeur des universités-praticien hospitalier à Sorbonne université et à l'Assistance publique - hôpitaux de Paris, nous avons comparé la composition du microbiote issu des personnes souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin, la maladie de Crohn, à celle de sujets sains. Avec cette maladie chronique, l'inflammation de



BIOLOGISTE

Philippe Langella est responsable du laboratoire des interactions des bactéries commensales et probiotiques avec l'hôte, au sein de l'Institut Micalis de l'Inra.

la paroi intestinale provoque des lésions, donnant lieu à des fistules ou des épaississements anormaux de la paroi, ce qui bouche l'intestin et nécessite une opération. Nous avons collecté et analysé des échantillons de microbiote après de telles interventions chirurgicales, puis six mois plus tard. Or, après ce laps de temps, un groupe de patients était en rémission, alors que l'état des autres ne s'améliorait pas. Existait-il une différence de composition de leur microbiote? À notre grande surprise, ceux qui rechutaient avaient des taux de *F. prausnitzii* bien inférieurs à ceux qui étaient en rémission (0,5 % contre 3,5 %). Cette observation nous a fait conclure aux propriétés anti-inflammatoires de cette bactérie chez les humains, ce que nous avons pu vérifier in vitro sur des cultures de cellules épithéliales intestinales, et in vivo chez des souris qui avaient une inflammation du côlon.

Contexte

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin touchent plus de 200 000 personnes en France. Elles se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, liée à une hyperactivité du système immunitaire dans cette zone. Il n'existe pas de traitement curatif de ces maladies. Le microbiote intestinal semble jouer un rôle important : l'identification de bactéries clés ouvre la voie à de nouveaux traitements.

Cette étude a marqué les débuts d'une nouvelle stratégie d'identification de bactéries bénéfiques, par le biais de la comparaison de la composition de microbiotes intestinaux (1). Depuis, avec d'autres, nous avons poursuivi nos recherches pour mieux comprendre les mécanismes qui entrent en jeu dans cette subtile symbiose que nous entretenons avec notre microbiote.

Sur le plan de la santé, les enjeux sont en effet immenses. Constitué de 10^{14} micro-organismes – soit plusieurs kilogrammes –, le microbiote joue un rôle essentiel sur l'immunité, la digestion des

aliments et la protection contre les agents pathogènes notamment. Ainsi, on considère que le microbiote intestinal interagit avec la plupart de nos organes et que ces échanges contribuent au maintien à l'équilibre des différentes constantes physiologiques observées chez l'homme sain : l'homéostasie (2).

Restaurer un équilibre

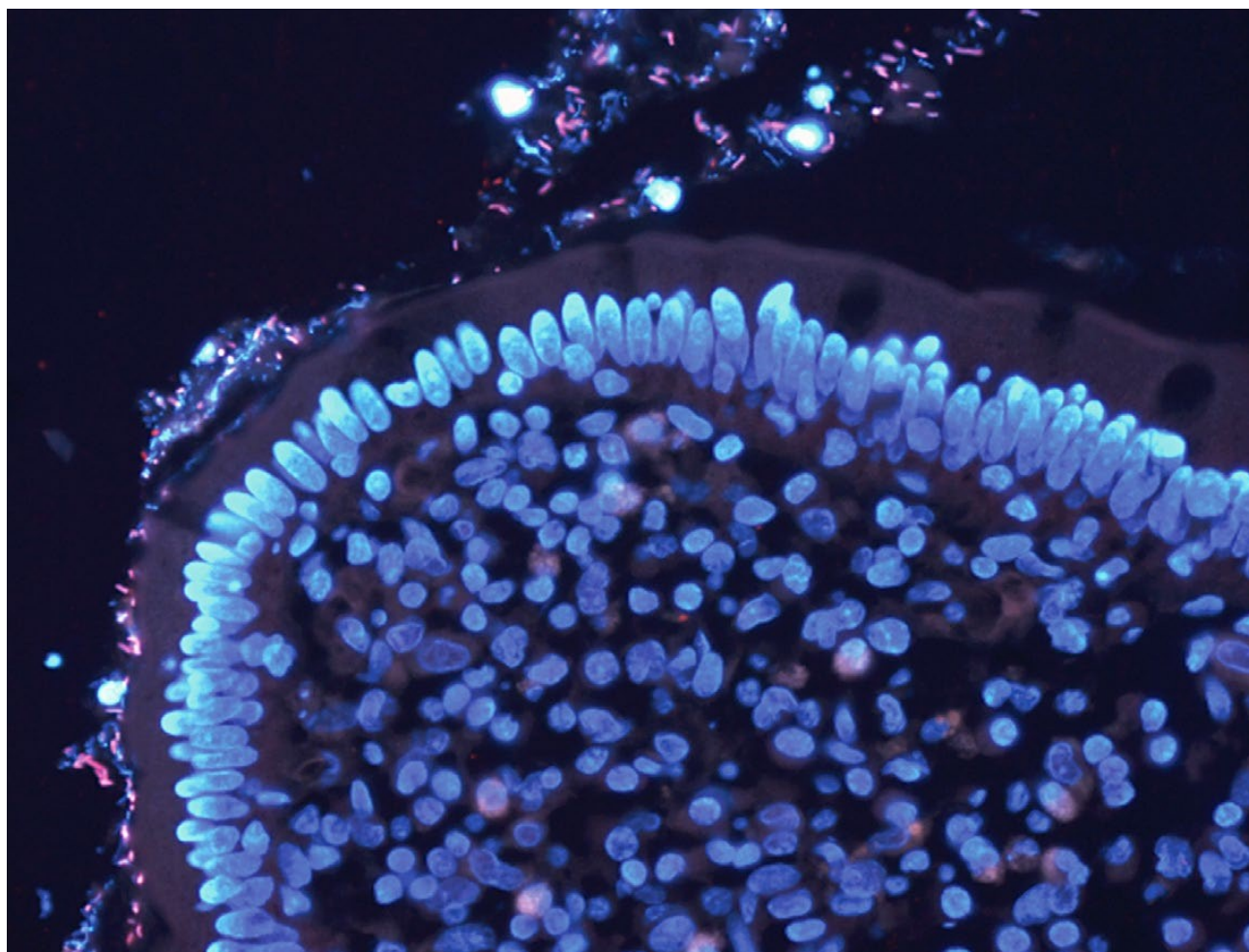
Les premières pathologies humaines associées à une rupture de cette homéostasie et à des déséquilibres de la composition du microbiote intestinal – ou dysbioses – sont des diarrhées liées

(*) L'homéostasie

est la capacité de l'organisme à maintenir ou à ramener les différentes constantes physiologiques (température, débit sanguin, tension artérielle...) à des niveaux qui ne s'écartent pas de la normale.

à la prise d'antibiotiques, mises en évidence en 2004. En 2007, les premières dysbioses ont été détectées chez des patients atteints de maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique. Ces pathologies sont regroupées sous le terme de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

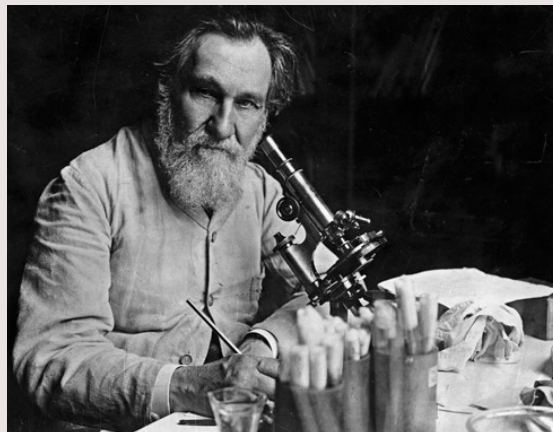
Depuis notre travail fondateur, cette approche reposant sur la comparaison entre microbiotes sains et dysbiotiques a été largement utilisée. Elle est aujourd'hui considérée comme applicable à de nombreuses pathologies, dont principalement les maladies inflammatoires chroniques de ●●●



▲ Les cellules épithéliales (ovales bleues) qui constituent la muqueuse intestinale sont en contact avec des bactéries (amas bleu et rose). Cette muqueuse provient d'un patient souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin.

Les probiotiques changent de statut

Selon l'Organisation mondiale de la santé, les probiotiques sont des micro-organismes qui, ingérés en quantités adéquates, procurent des effets bénéfiques sur la santé humaine. Une idée ancienne qui a été développée par le Russe Élie Metchnikoff, Prix Nobel de médecine en 1908. Ces levures et bactéries améliorent la digestion du lactose, aident à restaurer l'intégrité de la barrière intestinale et modulent le système immunitaire. Elles peuvent également aider à inhiber l'action de bactéries et de virus pathogènes, ce qui leur confère un rôle important dans la prévention et le traitement des diarrhées associées aux antibiotiques. Sur le marché français, ces probiotiques sont trouvés à 90 % dans des aliments spécifiques (la plupart étant des produits laitiers fermentés) et à 10 % dans des compléments alimentaires. L'Autorité européenne de sécurité des aliments régule l'utilisation des probiotiques en Europe



▲ Élie Metchnikoff (1845-1916) a, le premier, suggéré que des bactéries dans le yaourt étaient bénéfiques pour la santé.

et ses exigences sont très élevées. Elle a rejeté près de 200 demandes d'alégation santé pour des probiotiques. Seuls les effets des bactéries du yaourt sur l'intolérance au lactose l'ont reçue.

Mais des probiotiques de nouvelle génération se profilent, grâce aux travaux sur le microbiote. Des bactéries issues de ce dernier pourraient être utilisées pour rétablir l'équilibre intestinal. Ces nouveaux probiotiques ne concerneraient donc pas seulement les personnes en

bonne santé, mais aussi des malades. Outre *F. prausnitzii*, le meilleur exemple d'un tel probiotique est *Akkermansia muciniphila*, bactérie du microbiote humain qui semble jouer un rôle majeur dans les maladies métaboliques, telles que l'obésité et le diabète. Il faut noter ici un changement de paradigme, puisque ces probiotiques de nouvelle génération seraient administrés à des malades sous forme de médicaments et encadrés par la réglementation propre à ces derniers.

F. prausnitzii. Ces dernières, prometteuses notamment dans le cas des maladies chroniques de l'intestin, sont considérées comme des probiotiques de nouvelle génération (lire ci-contre).

Depuis bientôt dix ans, nous étudions cette bactérie et ses interactions avec l'hôte. Notre objectif? Pouvoir, dans un futur proche, la tester chez des patients atteints de ces maladies chroniques, afin de corriger les anomalies du dialogue entre microbiote et immunité.

Sensibilité à l'oxygène

Qu'avons-nous appris sur la caractérisation de la physiologie et sur les modes d'action de *F. prausnitzii*? Elle est d'abord extrêmement sensible à l'oxygène, puisqu'une exposition de quelques minutes à une atmosphère normale lui est fatale. Cela pose des problèmes pour l'isoler (lire p. 54). Pour son métabolisme, cette bactérie est capable de fermenter le fructose, l'amidon, l'inuline et l'acétate en rejetant du CO₂. Elle est l'un des producteurs les plus importants, dans le microbiote intestinal humain, de la molécule de butyrate, l'un des principaux nutriments des cellules de la muqueuse intestinale. Autrement dit, elle favorise la croissance et le renouvellement de la muqueuse intestinale.

Si *F. prausnitzii* est l'une des bactéries les plus abondantes du microbiote, son implantation varie le long du tractus gastro-intestinal. Les plus fortes concentrations se situent au niveau de l'iléon terminal, une partie de l'intestin grêle, ainsi que dans le côlon ascendant et transverse. Sa répartition dépend de plusieurs facteurs environnementaux, comme la concentration en oxygène et en sels biliaires, la population bactérienne, la couche de mucus et le pH.

●●● l'intestin. Toutefois, d'autres pourraient aussi en bénéficier: le diabète, l'obésité, le cancer colorectal, le syndrome de l'intestin irritable, et jusqu'aux troubles neuropsychiatriques, tel l'autisme. De nouvelles stratégies de prévention et de thérapie sont ainsi apparues dans le domaine de la santé

humaine: cibler le microbiote intestinal et notamment restaurer son équilibre. Pour ramener l'homéostasie, on peut effectuer des transferts de microbiote intestinal – l'approche des greffes fécales, ou bactériothérapie fécale, a débuté dans les années 1990 –, mais aussi administrer des bactéries comme

À quelle période de la vie apparaît-elle ? Cette bactérie est d'abord absente dans les fèces des nouveau-nés. Puis sa présence est détectée chez des bébés âgés de 6 mois et augmente jusqu'à 2 ans. Elle devient dominante chez des enfants de 3 ans. Cette évolution suggère que sa colonisation nécessite l'implantation préalable d'autres souches consommatrices d'oxygène, de manière à engendrer l'atmosphère anaérobie – exempte d'oxygène – qui lui est vitale.

Sa relation avec l'état de santé a été précisée. De nombreuses études cliniques montrent que la quantité de *F. prausnitzii* est réduite dans les fèces et le mucus intestinal de patients atteints de maladies chroniques de l'intestin. Sa présence est aussi diminuée avec le syndrome de l'intestin irritable et la maladie cœliaque, mais aussi lors de désordres métaboliques tels que l'obésité et le diabète (2). Elle est également en plus faible quantité chez les patients atteints d'un cancer colorectal. Ces situations de déséquilibre dans la composition du microbiote s'accompagnent généralement d'une inflammation locale et d'une moindre diversité de gènes du microbiote. À l'inverse, la présence de *F. prausnitzii* dans le microbiote améliore l'état de santé. Tout récemment, une équipe franco-américaine a montré que sa présence abondante favorise la réponse aux traitements d'immunothérapie chez les malades atteints d'un mélanome (3).

Molécules identifiées

Par quels mécanismes moléculaires *F. prausnitzii* agit-elle sur notre système immunitaire et réduit-elle l'inflammation ? Nos premiers travaux ont démontré que la présence de la bactérie

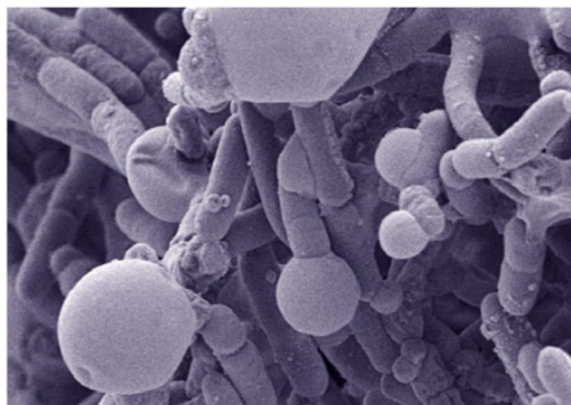
réduisait les molécules produites par des cellules immunitaires, pour attirer en renfort d'autres cellules immunitaires. Nous avons ainsi observé in vitro que *F. prausnitzii* induisait une faible production des molécules pro-inflammatoires par les lymphocytes et les monocytes, ainsi qu'une forte production de molécules anti-inflammatoires. Cet effet est aussi observé sur des cellules épithéliales intestinales. Lorsque celles-ci sont agressées par des molécules pro-inflammatoires, nous constatons que les mettre en contact avec les produits sécrétés par

La bactérie *F. prausnitzii*, détectée dès l'âge de 6 mois, devient dominante chez des enfants de 3 ans

une culture de *F. prausnitzii* réduit l'inflammation de ces cellules. Ces observations in vitro ont été validées par des données in vivo. Sur un modèle animal – des souris chez lesquelles on induit chimiquement une inflammation du côlon –, la sévérité des symptômes est diminuée soit par l'administration de la bactérie

English
version

Cet article,
traduit en anglais,
est à lire sur
researchinfrance.com



▲ La bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*, la plus abondante du microbiote intestinal, a des propriétés anti-inflammatoires.

vivante, soit par la seule administration des produits qu'elle sécrète, c'est-à-dire le surnageant de culture. Par la suite, d'autres travaux ont confirmé ces effets bénéfiques de *F. prausnitzii* et de son surnageant de culture (4).

Afin de bien comprendre l'impact protecteur de la bactérie, nous avons cherché à identifier précisément les molécules produites par *F. prausnitzii* qui sont impliquées dans ce phénomène. Nous savions qu'elle génère naturellement du butyrate. Nous avons commencé par tester ses effets sur des souris ayant une inflammation du côlon. Mais le butyrate ne protège que partiellement les souris.

Afin d'identifier d'autres molécules sécrétées par *F. prausnitzii* dans les intestins, nous avons réalisé une autre expérience. Nous avons pris des souris sans microbiote ; un groupe de souris a été colonisé par deux bactéries *F. prausnitzii* et *Escherichia coli*. Un second par *E. coli* seulement. Nous avons provoqué chimiquement une inflammation du côlon sur ces deux groupes. Ensuite, nous avons analysé toutes les molécules présentes dans le sang, l'iléon, le côlon et les fèces des animaux des deux groupes.

Nous avons constaté que les souris colonisées par *F. prausnitzii* et *E. coli* avaient beaucoup moins de molécules pro-inflammatoires que celles colonisées par *E. coli* uniquement. Parmi les nombreuses molécules identifiées dans les échantillons du tractus gastro-intestinal et du sang, l'acide shikimique et l'acide salicylique – deux composés chimiques précurseurs de l'aspirine – ont été associés à un effet protecteur de *F. prausnitzii*. In vitro, nous avons établi le lien fonctionnel entre l'acide ●●

...salicylique et les effets anti-inflammatoires. Cette molécule est donc directement impliquée dans l'action bienfaitrice de *F. prausnitzii* (5).

De plus, nous avons également étudié les molécules que produit *F. prausnitzii* en culture et ainsi identifié une protéine, baptisée MAM pour *microbial anti-inflammatory molecule*. Du fait de sa composition, celle-ci est très hydrophobe, donc difficile à purifier et à produire. Pour vérifier son rôle anti-inflammatoire, il a fallu contourner cet obstacle. Nous avons introduit le gène codant cette protéine directement dans le noyau de cellules épithéliales intestinales. Ces dernières ont été cultivées in vitro, puis stimulées avec un agent inflammatoire. Nous avons alors constaté que la protéine MAM synthétisée par les cellules épithéliales diminue l'activation d'un acteur moléculaire important, la protéine NF- κ B, impliquée dans la production de protéines inflammatoires. Afin de confirmer ce résultat, nous avons testé cette protéine sur des souris ayant une inflammation des intestins. Elles ont ingéré des bactéries *Lactococcus lactis* – contenues dans les produits laitiers – dans

NextBiotix, start-up de biotechnologies, a été créée pour mener des essais cliniques chez l'homme

lesquelles nous avons introduit le gène codant la protéine MAM. Ce traitement a protégé les souris de l'inflammation (6). La protéine MAM produite par *F. prausnitzii* est donc une nouvelle molécule capable d'inhiber la voie NF- κ B in vitro et de prévenir les inflammations intestinales in vivo.

DES MISES EN CULTURE SANS OXYGÈNE



▲ La culture de la bactérie *F. prausnitzii* ne peut se faire qu'en chambre anaérobie, privée d'oxygène.

Au contact de l'oxygène moléculaire (O₂), la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* meurt rapidement. Ce caractère anaérobie strict représente un défi pour sa mise en culture : la bactérie ne peut se cultiver qu'en l'absence d'oxygène, aussi bien lors du prélèvement et de son transport que pendant sa culture et son isolement. Ces contraintes techniques expliquent la faible fréquence d'isolement de *F. prausnitzii* dans les laboratoires. Les biologistes travaillent dans des enceintes spéciales remplies d'un mélange gazeux sans oxygène, comme l'azote (N₂).

Comment tirer parti de ces travaux afin d'apporter de nouvelles solutions préventives et thérapeutiques à des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ? Si l'on part du postulat qu'il faut maintenir un haut niveau de population de *F. prausnitzii* dans le microbiote intestinal, on peut imaginer soit agir directement en administrant la bactérie, soit agir indirectement sur le niveau de population de *F. prausnitzii* avec des probiotiques ou des prébiotiques (lire p. 52). On peut aussi envisager l'utilisation de la protéine MAM sous forme de médicament, puisqu'elle semble capable de prévenir les inflammations intestinales in vivo. Bien que ce tableau clinique

et thérapeutique soit plus qu'encourageant, il reste quelques étapes essentielles – d'ordre juridique, de production industrielle et de preuve de concept – avant que cette bactérie ne soit utilisable comme traitement chez l'homme. Sur le plan juridique, *F. prausnitzii* ne figure sur aucune liste regroupant les bactéries présentant une parfaite innocuité hygiénique avec un passé sanitaire d'utilisation chez l'homme. Son utilisation sous forme de médicament va donc devoir être soumise à un avis de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Pour que cette dernière se prononce, nous devons fournir les résultats concluants d'essais chez l'homme.

Divers brevets

Or la réalisation de ces essais sur un nombre significatif de malades nécessite des investissements financiers lourds. Cela requiert également de produire de façon industrielle *F. prausnitzii*, qui est extrêmement sensible à l'oxygène. Heureusement, nous disposons d'un savoir-faire, protégé par des brevets. En décembre 2016, j'ai cofondé la start-up de biotechnologies NextBiotix, avec mes collègues Harry Sokol et Patrick Gervais, professeur à AgroSup Dijon et membre de l'unité de procédés alimentaires et microbiologiques à Dijon. Notre premier objectif est la mise en œuvre d'un essai clinique pour tester, d'ici à deux ans, les effets de *F. prausnitzii* chez des patients atteints de maladie inflammatoire intestinale chronique. ■

(1) H. Sokol *et al.*, *PNAS*, 105, 16731, 2008.

(2) J.-P. Furet *et al.*, *Diabetes*, 59, 3049, 2010.

(3) V. Gopalakrishnan *et al.*, *Science*, doi:10.1126/science.aan4236, 2017.

(4) R. Martin *et al.*, *Inflamm. Bowel Dis.*, 20, 417, 2014.

(5) S. Miquel *et al.*, *mBio*, 6, e00300-15, 2015.

(6) E. Quévrain *et al.*, *Gut*, 65, 415, 2016.

Un microbe inattendu qui protège nos artères

Jean-François Brugère, université Clermont Auvergne

Notre microbiote intestinal est constitué en moyenne de 2 % d'archées, micro-organismes unicellulaires différents des bactéries. Selon nos travaux, certaines archées méthanogènes, aux propriétés génétiques et métaboliques remarquables, joueraient un rôle protecteur contre les maladies cardio-vasculaires.

Le microbiote intestinal n'a pas fini de nous surprendre. S'il nous aide à digérer et à éduquer notre système immunitaire, il peut aussi avoir des effets indésirables. L'équipe américaine de Stanley Hazen, de la Cleveland Clinic, dans l'Ohio, a mis en évidence un lien inattendu entre alimentation et maladies cardiovasculaires, par l'intermédiaire du microbiote intestinal humain (1). Ces biologistes ont découvert en 2011 un nouveau facteur de risque de l'athérosclérose (*), première cause de mortalité dans le monde. Ce facteur est une molécule retrouvée dans le sang, l'oxyde de triméthylamine

(TMAO), dont le mécanisme d'action à différentes étapes de cette pathologie a été identifié. Depuis ces travaux initiaux, des études, impliquant plus de 15 000 sujets issus de 16 cohortes différentes, ont renforcé le lien entre risque d'athérosclérose et quantité de cette molécule. Travaillant sur le microbiote, nous avons eu l'idée d'orienter le métabolisme du microbiote pour détourner la production de cette substance néfaste pour la santé humaine.

Pour évaluer la mise en place de cette « bioremédiation », il est nécessaire de comprendre le circuit de la production de cette substance. Le TMAO est un pur produit de l'union morbide entre notre alimentation et notre microbiote intestinal,



BIOCHIMISTE

Maître de conférences à l'Institut universitaire de technologie de l'université Clermont Auvergne, Jean-François Brugère est actuellement accueilli au sein du laboratoire de Paul W. O'Toole, à l'Alimentary Pharmabiotic Center et à l'University College Cork, en Irlande.

deux éléments hautement variables selon les individus. Les premiers éléments de compréhension de sa production et du lien avec l'athérosclérose sont issus de modèles animaux. Avec ses collègues, Stanley Hazen a d'abord utilisé des souris génétiquement modifiées, rendues susceptibles à l'athérosclérose. En changeant ensuite simplement le régime alimentaire de ces souris, ces biologistes ont à la fois augmenté significativement le taux de TMAO et la taille des lésions aortiques en résultant, ce qui ne s'est pas produit chez des souris dépourvues de microbiote intestinal. Cette modification alimentaire a été réalisée en utilisant, dans ce cas, de la choline, un composé dit « N-méthylé » comprenant trois groupements méthyles (CH₃) greffés à un atome d'azote.

Oxydation par le foie

Ces composés, que l'on trouve dans l'alimentation, sont essentiels à notre santé. Ils sont contenus dans toutes sortes d'aliments – céréales, viande, œufs, ●●●

Contexte

Des chercheurs américains ont identifié dans le sang une molécule associée à un risque d'accident cardiaque. Cette molécule provient d'une association morbide entre des bactéries de notre microbiote intestinal et l'alimentation. Mais d'autres composants du microbiote laissent espérer des moyens de prévention dans le futur.

(*) L'athérosclérose

est une perte d'élasticité des artères due à l'accumulation de corps gras sur les parois artérielles.

... produits marins ou certains légumes – et leur carence peut avoir des répercussions dramatiques. Une fois ingérés, ces aliments sont digérés et libèrent les composés N-méthylés. Certaines bactéries du microbiote intestinal les utilisent pour leur métabolisme et les convertissent alors en triméthylamine, ou TMA (Fig. 1). Cette molécule, très volatile, nous est familière : c'est elle qui donne cette odeur caractéristique et désagréable de poisson pourri. Dans notre intestin, sa présence passe inaperçue, car elle est rapidement absorbée et rejoint le foie. Chez la majorité des personnes, à l'exception de celles qui sont atteintes de triméthylaminurie (lire ci-contre), elle subit alors une oxydation par des enzymes du foie. La triméthylamine se transforme finalement en oxyde de triméthylamine, la fameuse molécule TMAO qui rejoint la circulation sanguine générale. C'est là qu'elle exerce son action délétère, propice à déclencher l'athérosclérose, avant d'être progressivement éliminée par le rein, puis l'urine.

Du côté des végétaliens

De même, un apport nutritionnel de L-carnitine, un composé N-méthylé présent dans la viande, déclenche un pic de concentration de TMAO dans le sang. Un traitement de volontaires à l'aide d'antibiotiques particuliers, permettant de supprimer transitoirement leur microbiote intestinal, prévient, à l'inverse, la formation du TMAO, témoignant du rôle exclusif de certaines bactéries du microbiote intestinal dans l'apparition de cette molécule. Toutefois, cette production varie considérablement selon les individus. Ainsi, les omnivores génèrent cette molécule à partir de L-carnitine contenue en quantité dans les viandes. Mais chez des végétaliens

LE SYNDROME DE L'ODEUR DE POISSON POURRI

La triméthylaminurie, appelée aussi « syndrome de l'odeur de poisson pourri », est une maladie génétique rare qui présente des conséquences psycho-sociales dramatiques et pour laquelle aucun réel traitement n'est efficace. Chez les personnes touchées, l'enzyme qui oxyde la triméthylamine est déficiente de sorte que la triméthylamine fabriquée par le microbiote intestinal n'est pas dégradée et diffuse de la circulation générale dans tous les fluides biologiques. Identique à la molécule engendrée

par la décomposition microbienne du poisson, la triméthylamine confère alors à la sueur du patient une odeur caractéristique de poisson pourri. L'odeur est très désagréable, même en faible quantité, probablement un vestige de notre évolution nous prémunissant de manger du poisson avarié. La capacité de transformation de la triméthylamine que possède l'archée *Methanomethylophilus alvus* pourrait être exploitée pour diminuer le taux de triméthylamine et donc les symptômes de cette maladie.

ayant accepté de manger de la viande ou d'absorber de la L-carnitine, on a constaté une absence de TMAO issu de cette L-carnitine. Autrement dit, le régime alimentaire habituel de ces végétaliens a fait disparaître au cours du temps, par une sorte de « contre-sélection », les bactéries pouvant convertir la L-carnitine en triméthylamine dans leur intestin, et par suite, la fabrication par le foie de TMAO.

Les microbes digestifs et l'alimentation étant deux composants très variables selon les individus, peut-on imaginer moduler leur interaction de manière à prévenir la formation de cette molécule délétère ? Plusieurs approches théoriques sont concevables, mais la plupart sont irréalistes, voire dangereuses, car elles induisent des carences graves. Travaillant sur des micro-organismes particuliers, les archées méthanogènes, nous avons émis l'idée que ces organismes pourraient aider à réduire la triméthylamine susceptible d'être absorbée au niveau intestinal, et réduiraient donc également la fabrication de TMAO par le foie. Nos travaux ont justement révélé l'existence de tels microbes, dans le microbiote : les archées ne

sont pas des bactéries – qui forment environ 98 % des microbes intestinaux – et elles représentent un troisième domaine du vivant. Elles sont présentes naturellement avec de fortes disparités selon les individus, mais avec une moyenne de 2 % du microbiote intestinal (lire p. 58). Depuis les années 1980, seules deux espèces archéennes étaient considérées comme autochtones naturels du microbiote intestinal humain, en particulier *Methanobrevibacter smithii*, qui est présente chez presque tous les individus adultes. Il s'agit d'une archée fabriquant du méthane (CH_4) à partir de dioxyde de carbone (CO_2) et de dihydrogène (H_2). Dans l'intestin, ces deux molécules sont abondantes et proviennent de la fermentation bactérienne des produits de l'alimentation, en particulier des fibres alimentaires.

Voici une dizaine d'années, nos travaux menés dans le laboratoire de Monique Alric, à l'université Clermont Auvergne, ont mis en évidence un nouveau groupe d'archées méthanogènes dans le microbiote. Nous avons ensuite montré, en collaboration

▼ *Methanomethylophilus alvus* est une archée du microbiote humain (ici, vue en microphotographie électronique).

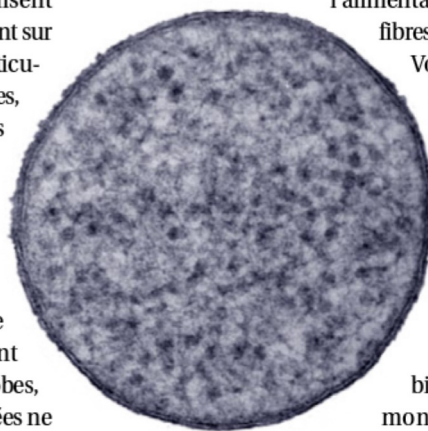
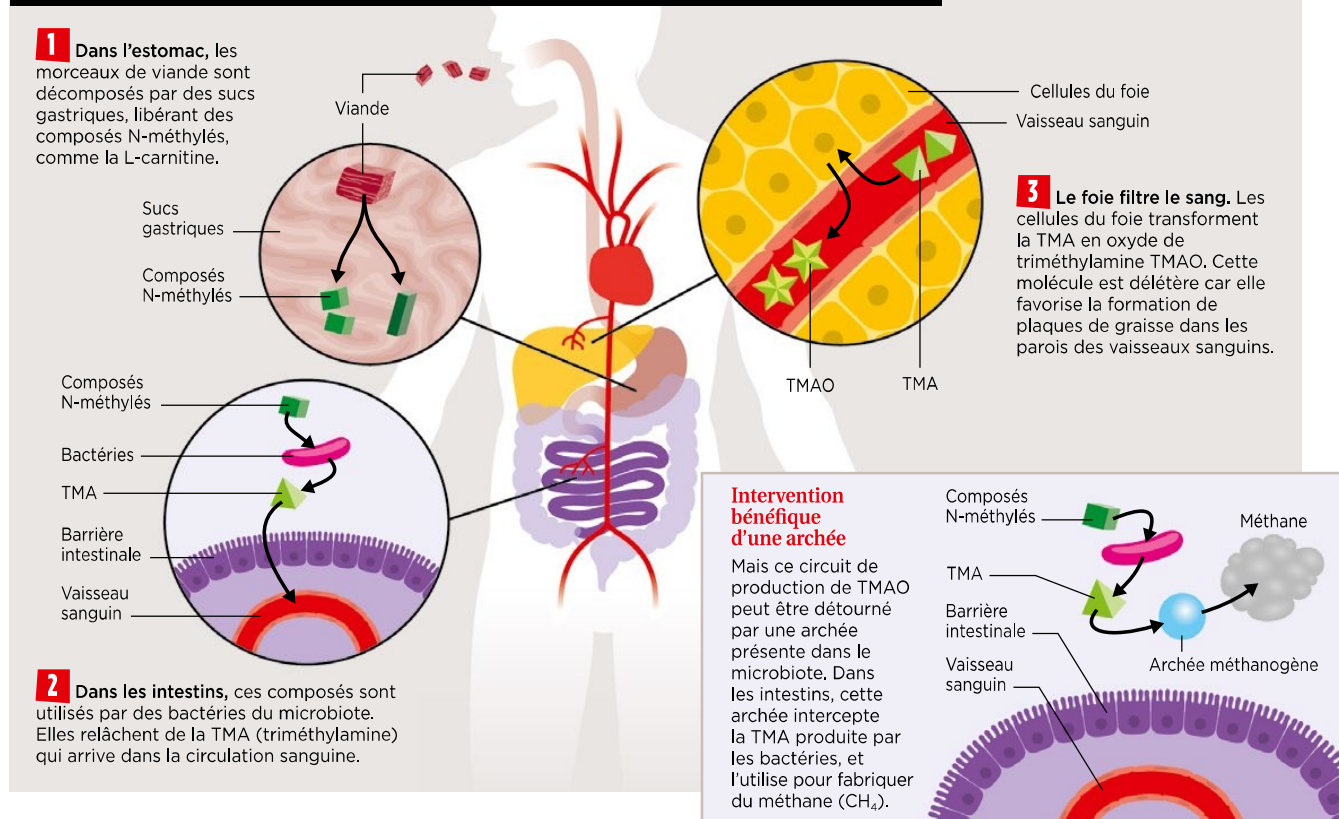


Fig. 1 Le circuit d'une molécule délétère



avec l'Institut Pasteur, que ce groupe était distinct évolutivement de toutes les archées connues jusqu'alors. Ce groupe forme un ordre taxinomique nommé Methanomassiliicoccales, dont nous savons maintenant que plusieurs espèces peuvent être rencontrées chez l'homme. De manière non expliquée pour l'instant, ces archées sont plus abondantes chez les personnes âgées occidentales, ainsi que dans le groupe ethnique amazonien des Yanomami, considérés non-influencés par les pratiques occidentales (médication, alimentation, hygiène...).

Comment caractériser ces espèces? La difficulté à les isoler du système gastro-intestinal nous a conduits à des efforts de séquençages d'ADN à la fois de microbiotes fécaux humains et de cultures

microbiennes. Grâce à ces données génomiques, obtenues dans notre laboratoire, avec l'aide de Guillaume Borrel (maintenant à l'Institut Pasteur) et de Paul W. O'Toole (University College Cork, Irlande), nous avons mis en évidence les caractéristiques très originales de ces archées. Quelques-unes de ces archées des microbiotes humains,

Ces archées favorisent les fermentations bactériennes, en particulier des fibres alimentaires

et en particulier *Methanomethylophilus alvus*, qui font partie de ce groupe, sont capables de coder génétiquement et de synthétiser un acide aminé rare, découvert en

2002: la pyrrolysine. Or celle-ci est fondamentale pour des enzymes dédiées spécifiquement à l'utilisation de la mono-, de la di- ou de la triméthylamine: cet acide aminé est directement impliqué au niveau du site actif de l'enzyme où il assure la spécificité vis-à-vis des méthylamines. Chez *Methanomethylophilus alvus*, ainsi que chez d'autres archées du groupe Methanomassiliicoccales, nous suspectons que d'autres protéines contiennent de la pyrrolysine, faisant de ces organismes des êtres vivants ayant potentiellement un code génétique étendu à un acide aminé supplémentaire.

Avec l'aide de Bernard Ollivier, à l'Institut de recherche et développement de Marseille, W. Ben Hania a tout récemment isolé et cultivé ●●●

LES ARCHÉES, DES ORGANISMES INTRIGANTS



▲ Yellowstone, aux États-Unis. Les archées ont été découvertes dans ce type de sources volcaniques.

Longtemps considérées comme un embranchement du règne des bactéries, les archées constituent aujourd'hui un domaine du vivant à part entière. Ces organismes unicellulaires sont

dépourvus de noyau et d'organites, comme les bactéries, mais certaines de leurs caractéristiques s'apparentent à celles des eucaryotes (les cellules disposant d'un noyau), comme la présence d'histones dans leur matériel génétique. Les archées se démarquent par des métabolismes qui leur sont propres, comme la synthèse de méthane, par la structure de leur membrane et de leur paroi cellulaire ainsi que par leur capacité à vivre dans des milieux extrêmes. Elles ont notamment été découvertes dans des sources chaudes volcaniques et des geysers, et on a longtemps pensé que ces habitats formaient leur niche écologique. On sait aujourd'hui qu'il s'en trouve partout : dans les océans, dans les sols et même dans le système digestif humain.

... en laboratoire une souche intestinale de *Methanomethylophilus alvus*. Nous avons pu montrer que cette archée est capable d'utiliser la triméthylamine en présence de dihydrogène. Ainsi, cette souche ne semble pouvoir utiliser que le méthanol, la mono-, di- et triméthylamine pour son métabolisme essentiel qu'est la synthèse de méthane.

Toutefois, les *Methanomassiliicoccales* intestinales ne semblent pas pour autant toutes capables d'utiliser la triméthylamine. Les individus porteurs naturellement de ces

Methanomassiliicoccales particulières (ayant les gènes nécessaires à l'utilisation de la triméthylamine) présentent un taux de triméthylamine, dans leurs selles, inférieur à ceux des individus dépourvus de ces archées (2). Une question fondamentale reste ouverte : ces sujets présentent-ils pour autant un taux de TMAO plus faible, limitant son effet délétère de promoteur de l'athérosclérose ? Membres naturels de notre microbiote intestinal, ces archées particulières sont peu nombreuses. Elles ne doivent leur survie qu'à des composés

spécifiques, tels que le dihydrogène, le méthanol et les méthylamines. En profitant de la triméthylamine fabriquée par des bactéries du microbiote, elles semblent nous rendre un grand service, en limitant la quantité de triméthylamine absorbable par notre organisme.

De nouvelles perspectives

Même si cela reste difficile techniquement, isoler et cultiver ces archées en laboratoire ouvre de nouvelles perspectives. Ces recherches n'en sont qu'à leurs débuts dans un champ thématique encore sous-exploré. Par leurs particularités encore sous-évaluées, les archées peuvent remplir des fonctions uniques et spécifiques. Certaines pourraient devenir des agents biothérapeutiques ou bio-préventifs (probiotiques ou « archébiotiques ») permettant de limiter des pathologies graves telles les maladies cardio-vasculaires ou la triméthylaminurie (3). Les archées, en particulier celles qui sont présentes naturellement dans notre microbiote, sont donc à considérer dans les développements de médicaments futurs. Un tel usage nécessite néanmoins de nombreux travaux, pour connaître leur réelle efficacité et ses conséquences. ■

(1) Z. Wang *et al.*, *Nature*, 472, 57, 2011.

(2) G. Borrel *et al.*, *ISME J.*, 11, 2059, 2017.

(3) J.-F. Brugère *et al.*, *Gut Microbes*, 5, 5, 2014.

Pour en savoir plus

La Recherche a publié

- Cécile Klingler, « Il y a un enjeu considérable à mieux comprendre le microbiote », entretien avec Karine Clément, n° 510, avril 2016.
- Cécile Klingler, « Nous ne pouvons pas vivre sans nos bactéries », entretien avec Philippe Langella, *Dossiers de La*

Recherche n° 41, novembre 2010.

- Cécile Klingler et Sophie Coisne, dossier « Bactéries, pourquoi elles sont indispensables au corps humain », n° 430, mai 2009.

À lire

- Ed Yong, *Moi, microbiote, maître du monde*, Dunod, 2017.
- Joël Doré, Philippe Marteau, *Le*

Microbiote intestinal : un organe à part entière, John Libbey, 2017.

- Pascale Cossart, *La Nouvelle Microbiologie, des microbiotes aux CRISPR*, Odile Jacob, 2016.
- Patrice Debré, *L'Homme microbiotique*, Odile Jacob, 2015.
- P. Kundu *et al.*, « Our Gut Microbiome : The Evolving Inner Self », *Cell* n° 171, décembre 2017.

- Stanislav Dusko Ehrlich, « Le microbiote intestinal humain influe sur la santé et la maladie », in *Comptes Rendus Biologies*, vol. 339, juillet-août 2016.

Sur le Web

- www.inra.fr Sur le site de l'Institut national de la recherche agronomique, un dossier sur le microbiote intestinal.

■ www.metahit.eu

Le site du projet européen sur le métagénome du microbiote intestinal humain.

- hmpdacc.org Le site américain du Human Microbiome Project.

■ www.archaeome.ami-hd.toile-libre.org

Jean-François Brugère délivre des informations sur les archées du microbiote.