



LA RÉVOLUTION MICROBIOTE

Ces bactéries de l'intestin qui améliorent
l'immunité, diminuent le risque cardio-vasculaire,
créent de nouveaux antibiotiques

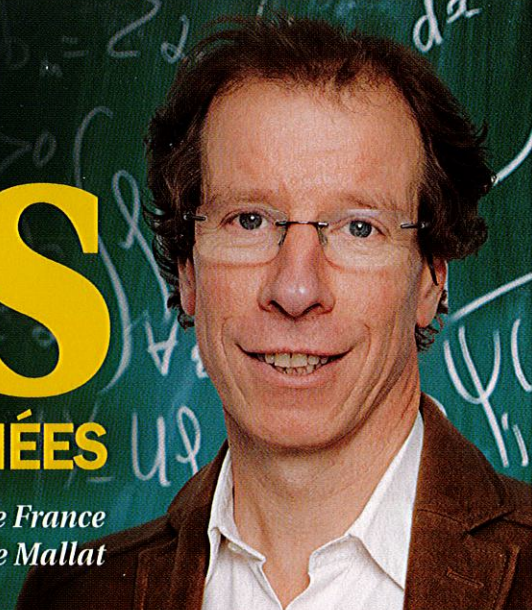
M 01108 - 532 - F: 6,40 € - RD



Maths

LA NOUVELLE SCIENCE DES DONNÉES

*Création de la chaire au Collège de France
avec Stéphane Mallat*



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.

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.

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, ●●●

... 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).

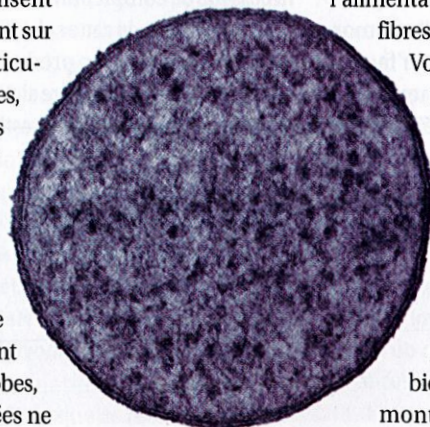
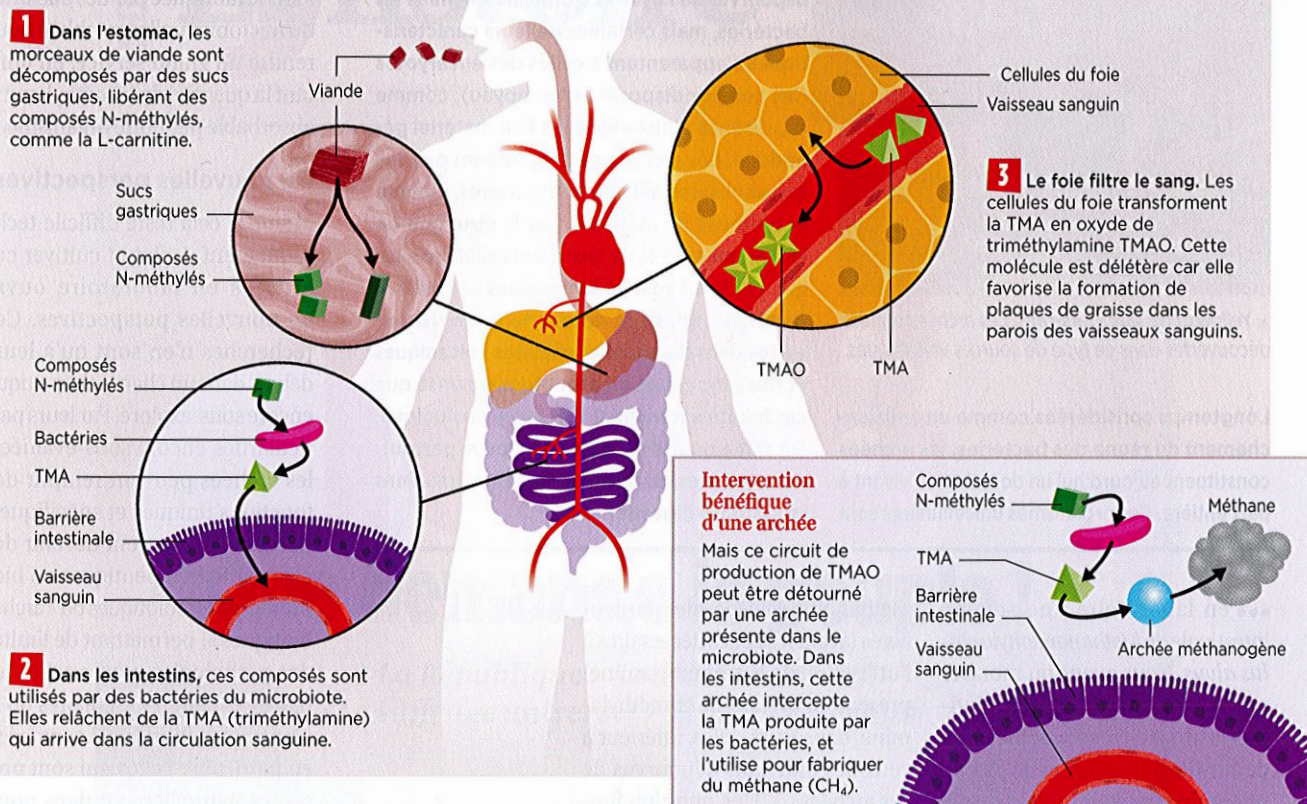


Fig. 1 Le circuit d'une molécule délétère



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

Methanomassiliococcales 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 « archéobiotiques ») 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.