
UN COUP D'OEIL
DES CHERCHEURS
SUR L'ACTUALITÉ
SCIENTIFIQUE

break'd!



AVRIL
2018

N.
04

MICROBIOLOGIE I

**N. 04
AVRIL
2018**

MICROBIOLOGIE I

PRÉFACE

LE COURAGE D'ÊTRE
DIFFÉRENT

p.1

ÉDITORIAL

MICROBIOTE INTESTI-
NAL ET BIOLOGIE:
PASSER
DEL'ASSOCIATION
A LA CAUSALITÉ

p.2

BREAK #1

ADAPTATION AU FROID:
LES BACTERIES
INTESTINALES PEUVENT
FAIRE LA DIFFÉRENCE

p.4

BREAK #2

DES ALLIÉS INVISIBLES
POUR UNE
CROISSANCE SAINE

p.6

BREAK #3

LES MICROBES
INTESTINAUX,
UN NOUVEAU
TRAITEMENT
ANTI-VIEILLISSEMENT?

p.8

BREAK #4

ÉTUDES DES MICROBES
INTERNES: DISTINGUER
LA MALADIE DU
TRAITEMENT

p.10

ACTIVITÉ BIOUTILS

LA COLORATION
DE GRAM

p.12

LE COURAGE D'ÊTRE DIFFÉRENT

Chères enseignantes,
chers enseignants,

Au nom du comité de rédaction, je suis sincèrement heureux de vous proposer la nouvelle édition de «*break'd!*», le premier mini-magazine pensé et conçu spécifiquement pour soutenir l'enseignement de la biologie moderne. C'est maintenant sa quatrième édition, la première d'une double publication sur la microbiologie. L'édition actuelle se concentre sur le rôle physiologique de notre microbiote intestinal. La prochaine édition traitera du problème de la résistance aux antibiotiques.

À l'ère de l'Internet, hyper-connectée, où sites web, médias et blogs bombardent littéralement les lecteurs d'informations scientifiques, pourquoi «*break'd!*» est-il différent? La réponse est simple et peut être expliquée en quelques points: (i) les articles que nous avons choisis sont sélectionnés sur la base de suggestions d'enseignants locaux, qui participent au comité de rédaction ou qui nous envoient leurs propositions. (ii) Les résumés des articles sont écrits directement par les scientifiques impliqués dans la recherche décrite (ou du moins dans le même domaine de recherche). (iii) Pour chaque édition de «*break'd!*», l'éditorial, rédigé par un chercheur de l'UNIGE, contextualise les quatre articles décrits et offre ainsi une bonne perspective pour aborder le contenu du mini-magazine. (iv) Et finalement l'aspect le plus important: «*break'd!*» n'impose pas son point de vue et le contenu des résumés n'est pas biaisé par la vision du comité de rédaction. Les chercheurs sont libres de discuter et d'expliquer, selon leurs connaissances et leurs désirs, les résultats et les implications de la recherche décrite de la manière la plus objective et exhaustive possible.

Ce qui rend le mini-magazine «*break'd!*» encore plus original, est l'opportunité de pouvoir discuter des articles décrits au cours de webinaires, menés en salle de classe et coordonnés par la plateforme BiOutils. Grâce à ces webinaires, l'auteur de l'éditorial peut être filmé en direct et diffusé en classe

afin d'interagir avec les étudiants sur le contenu du mini-magazine. De plus, des expériences de biologie expérimentale sont proposées par BiOutils dans chaque publication afin de donner la possibilité de mettre en pratique les sujets discutés.

En conclusion, «*break'd!*» est un magazine dont le format novateur vous permet de recevoir l'actualité de la recherche, décrite par les chercheurs eux-mêmes, sans imposer un point de vue éditorial ou une ligne pédagogique particulière. Ce magazine vous offre un soutien inégalable pour transmettre les dernières découvertes scientifiques aux générations futures.

Nous vous souhaitons une bonne lecture et vous invitons à ne pas manquer la prochaine édition qui traitera de la résistance aux antibiotiques, véritable menace de la médecine moderne.
Bonne lecture!

— Massimo Caine, coordinateur du projet
BiOutils & TheScienceBreaker



MICROBIOTE INTESTINAL ET BIOLOGIE : PASSER DE L'ASSOCIATION A LA CAUSALITÉ

Les médias parlent régulièrement du microbiote, un terme qui était encore inconnu il y a quelques années. Le terme de microbiote désigne l'ensemble des micro-organismes (principalement des bactéries) qui vivent en étroit rapport avec nous, sur la surface de notre peau, sur nos muqueuses et dans nos intestins. L'engouement du public et des médias pour le microbiote intestinal relève clairement - pour une certaine partie du moins - d'un effet de mode. Mais au-delà des efforts de vulgarisation et de communication, véhiculés par le livre incontournable de notre collègue Giulia Enders intitulé "Le charme discret de l'intestin", la découverte du microbiote intestinal va sans nul doute avoir un impact dans l'activité du médecin praticien, en ce qui concerne le diagnostic, la prévention et le traitement d'un nombre important de pathologies.

2 Notre microbiote d'origine se constitue dès notre naissance, puis atteint un équilibre lors de la petite enfance pour rester relativement stable durant de nombreuses années. Mais il peut changer de manière importante si l'on modifie son régime alimentaire, si l'on voyage dans d'autres régions du monde ou si l'on suit un traitement anti-infectieux à base d'antibiotiques.

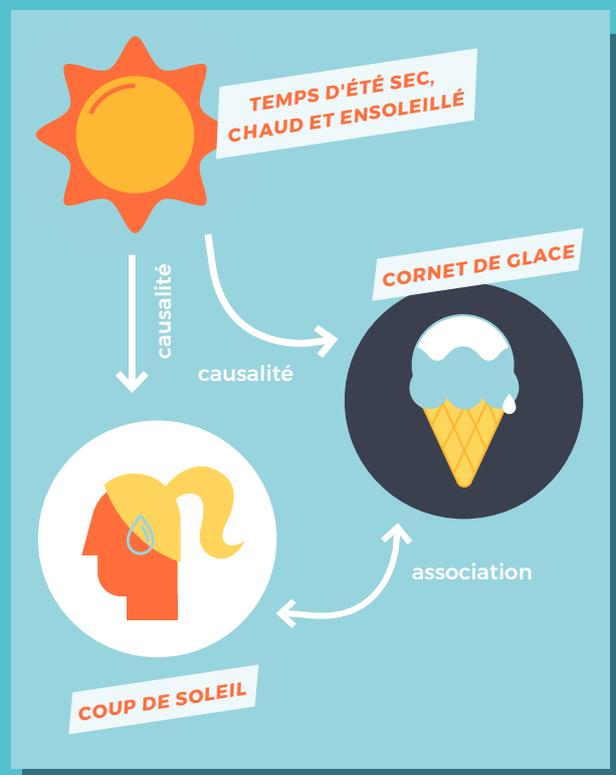
Il a été constaté lors de recherches cliniques que certaines maladies étaient associées à des changements de microbiote intestinal, générant un enthousiasme aussi contagieux que prématuré. Grâce à ces découvertes, nous pourrions ainsi réaliser le diagnostic précoce de ces maladies, voire les traiter en modifiant la composition du microbiote.

Plusieurs approches seraient envisageables, seules ou en combinaison: la consommation de prébiotiques (par exemple des polysaccharides exclusivement fermentés par certaines bactéries intestinales), de probiotiques (par exemple une suspension lyophilisée de *Lactobacillus spp*), de synbiotiques (combinaison de pré- et pro-biotiques), l'usage d'antibiotiques ou de bactériophages, voire même la transplantation de microbiote fécal (TMF). Toutes ces approches constituent différentes options, sans parler des aspects diététiques et de l'exercice physique (lifestyle).

Toutefois certaines preuves scientifiques sont incon-

tournables pour passer de l'association à la causalité, et justifier ces nouvelles approches diagnostiques ou thérapeutiques.

L'illustration suivante explique une association bien connue des enfants : les cornets de glace qui fondent sur les doigts sont clairement associés aux coups de soleil.



Tout adulte comprendra qu'il faut lier ces phénomènes à l'exposition aux rayons de soleil, rayons qui n'apparaissent pas dans l'association décrite ci-dessus mais qui expliquent de manière rationnelle ces événements. Les scientifiques diront que le cornet de glace fondant et les coups de soleil sont liés par un biais d'association. La recherche de la cause (l'exposition au soleil) permet donc de comprendre le phénomène et de prévenir certains de ces effets (les coups de soleil au moins !). La recherche aborde actuellement ces phases pour l'étude du microbiote: les associations doivent dorénavant être analysées pour vérifier leur permanence et en découvrir le(s) mécanisme(s).

Les publications présentées dans ce numéro illustrent très élégamment cette démarche : Le groupe de Prof. Trajkovski (voir *break #1*) a démontré un lien entre l'exposition au froid et une modification du microbiote digestif chez les souris. Une bactérie nommée *Akkermansia muciniphila* disparaît chez les souris exposées au froid. Ce changement pourrait leur permettre d'extraire davantage d'énergie de leurs aliments ou de diminuer leurs pertes de chaleur au froid. Le groupe de Prof. Trajkovski a donc administré spécifiquement *A. muciniphila* à des souris exposées au froid et démontré que cette bactérie les empêchait complètement de s'adapter, prouvant la causalité. Le travail de Dr. Schwarzer (voir *break #2*) s'est intéressé au fait que les jeunes souris élevées sans aucune bactérie (germ-free : un modèle qui n'existe pas dans la nature) ne parvenaient pas à se développer normalement. Les auteurs se sont inspirés d'observations faites sur un tout autre modèle, la mouche du vinaigre ! L'apport de *Lactobacillus plantarum* parvient à lui seul à favoriser la croissance de larves de *Drosophiles* nourries avec un régime pauvre en protéines. Leur pari fut gagnant puisque *L. plantarum* se révéla suffisant à lui seul pour permettre un développement normal des jeunes souris nourries avec un régime pauvre en protéines. Les auteurs souhaiteraient bien évidemment transposer ceci sur le problème majeur de la malnutrition infantile. Le lecteur peut s'imaginer que c'est un autre pari, à tenter bien sûr, mais sans garantie!

Le mécanisme même d'action de certains médicaments peut être revisité... Dr. Forslund (voir *break #3*) s'est intéressé aux résultats divergents de deux grandes études qui analysaient le microbiote digestif de patients diabétiques. Ils ont pu expliquer qu'une partie de ces divergences étaient dues à la prise d'un médicament antidiabétique, la metformine, par certains patients. Ceci indique clairement que les antibiotiques ne sont pas les seuls à affecter notre microbiote. Mais de manière plus importante, Dr. Forslund et collègues démontrent un effet de la metformine sur le microbiote à travers une régulation des acides gras à chaînes courtes, pas exactement ce que les jeunes médecins apprennent lors de leurs cours.

Enfin, une autre publication démontre l'usage élégant d'un modèle animal pour tester le vieillissement (voir *break #4*). Vous pensiez peut-être à l'éléphant ou à une tortue de mer qui peuvent devenir centenaires? Et bien non, ces auteurs ont jeté leur dévolu sur un petit poisson coloré (le « killi turquoise »), un vertébré dont la durée de vie n'est que de 4 mois (et qui blanchit lui aussi avec l'âge, sans parler des autres problèmes de sénescence...). L'ajout du contenu digestif de jeunes poissons dans l'eau de leurs congénères plus âgés s'est avérée bénéfique, puisque leur espérance de vie s'est accrue de près

d'un tiers! La déduction que se baigner dans l'eau du bain de ses jeunes enfants serait une source de jouvence demeure néanmoins hasardeuse, mais l'observation est fascinante !

L'analyse plus fine des relations entre notre microbiote et notre environnement révèle une foule d'observations intéressantes, dès lors que ces dernières dépassent l'association et recherchent les mécanismes sous-jacents. Gageons que vous ne vous exposerez plus au froid (ni ne boirez une tasse dans la piscine municipale) sans vous poser des questions sur le devenir de votre microbiote...

A PROPOS DE L'AUTEUR:

Nom

Jacques Schrenzel, MD

Position

Professeur associé, médecin responsable des Laboratoires de bactériologie et de recherche génomique

Institution

Université de Genève
Hôpitaux Universitaires de Genève
Genève, Suisse

ADAPTATION AU FROID : LES BACTERIES INTESTINALES PEUVENT FAIRE LA DIFFÉRENCE

Si l'on vous disait que notre corps contient des milliards de bactéries, vous penseriez certainement qu'on se moque de vous, mais c'est pourtant vrai ! Il est prouvé que les microbes colonisent toutes les parties du corps exposées à l'environnement extérieur (comme la bouche et la peau), la plupart se trouvant dans l'intestin. Les scientifiques désignent l'ensemble des micro-organismes présents dans notre tractus intestinal sous le nom de microbiote intestinal. Il est important de noter que le microbiote intestinal n'est pas un groupe fixe de micro-organismes, mais que sa composition peut varier selon plusieurs facteurs tels que l'alimentation, l'âge, la santé ou la prise d'antibiotiques.

4 Au cours des vingt dernières années, l'intérêt des scientifiques pour l'étude de l'interaction entre le microbiote intestinal et notre organisme s'est accru. Il est maintenant clair que le microbiote, aussi appelé "l'organe oublié", joue un rôle majeur sur notre état physiologique et pathologique. Le microbiote intestinal remplit des fonctions diverses, notamment pour l'apport d'énergie et d'informations nécessaires à la maturation du système immunitaire. Une corrélation a été établie entre un déséquilibre de la communauté microbienne, ou dysbiose, et le développement de différentes pathologies comme les maladies auto-immunes, les allergies, l'obésité et le diabète. Cependant, les mécanismes biologiques et les facteurs qui régissent les effets du microbiote sur le métabolisme humain sont encore mal compris.

Récemment, des chercheurs du laboratoire du Prof. Trajkovski ont décrit comment l'exposition au froid entraîne une modification spécifique de la composition du microbiote intestinal, favorisant l'absorption d'énergie. Après avoir exposé des souris de laboratoire au froid pendant 10 jours, ils ont détecté une augmentation de la consommation d'énergie et une diminution de la masse corporelle. Contre toute attente, malgré la stabilité de la dépense énergétique et de l'apport alimentaire, la perte de graisse a diminué au fil du temps, ce qui a poussé les chercheurs à étudier les effets d'une exposition prolongée au

froid. En particulier, en se concentrant sur la composition du microbiote intestinal, ils ont pu observer un passage du "microbiote chaud" au "microbiote froid" après 30 jours d'exposition au froid. En outre, la transplantation du "microbiote froid" chez des souris nées sans micro-organismes internes ou externes (appelées souris sans germes) a suffi à induire les changements métaboliques nécessaires pour rendre ces souris plus résistantes au froid. Les chercheurs ont démontré que les effets mentionnés ci-dessus ont été favorisés par le brunissement des dépôts de graisse blanche, provoqué en partie par le changement de la composition du microbiote.

De plus, ils ont examiné en détail l'effet de l'exposition au froid sur l'intestin. Après une exposition prolongée au froid, les chercheurs ont observé une augmentation considérable de la surface intestinale, améliorant ainsi la capacité des souris à tirer de l'énergie de la nourriture. Cette amélioration de l'absorption d'énergie explique la stabilisation de la masse corporelle des souris malgré l'augmentation de la consommation d'énergie lorsqu'elles sont exposées au froid. Étonnamment, ils ont également observé qu'une espèce de bactéries en particulier, *Akkermansia muciniphila*, est presque totalement absente du microbiote froid et que sa transplantation chez les souris conduit à la perte complète de leur capacité à améliorer l'absorption d'énergie et à augmenter la surface intestinale.

Il devient clair que la relation entre l'hôte et le microbiote intestinal joue un rôle central dans la régulation des conditions physiologiques et pathologiques. Dans leur publication, les chercheurs émettent l'hypothèse que la coévolution entre l'hôte et le microbiome ait pu jouer un rôle au cours des périodes de demande énergétique accrue, comme l'hiver, où des changements dans la composition du microbiote intestinal étaient nécessaires pour augmenter l'absorption calorique des aliments. Le groupe de Prof. Trajkovski a pu montrer que cette augmentation est en partie due à l'expansion de l'intestin. De plus, une souche du microbiote intestinal, *Akker-*

mansia muciniphila, inverserait certains des avantages de l'exposition au froid, représentant ainsi le premier exemple de symbiose capable d'affecter l'utilisation de l'énergie par l'organisme.

5

A PROPOS DE L'AUTEUR:

Nom
Daniele Guido

Position
Doctorant

Institution
Université de Genève
Genève, Suisse



Ce texte est une traduction du break «Cold adaptation: gut bacteria can make the difference» écrit à l'origine par Daniele Guido et publié sur TheScienceBreaker (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk024>). Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0



DES ALLIÉS INVISIBLES POUR UNE CROISSANCE SAIN

Il s'agit peut-être d'un souvenir de votre enfance: un cadre de porte dans la maison de vos parents marqué par une échelle de petits traits horizontaux, avec des dates et votre prénom écrit à côté de chaque trait. Plus la date était récente, plus le trait était haut. Ce simple graphique de croissance permettait de consigner votre taille à un âge donné et combien vous aviez grandi depuis la fois précédente. Vous avez probablement estimé comme allant de soi qu'au fil du temps, chaque trait était placé au-dessus du précédent, sans jamais vous demander comment tout cela marchait.

6 Aujourd'hui, nous savons que l'augmentation de la taille corporelle au cours de la période de croissance du nourrisson est le résultat des interactions entre la nutrition et les signaux hormonaux de l'organisme. Chez les mammifères, la croissance postnatale est contrôlée par l'Hormone de croissance qui ordonne aux tissus de produire le Facteur de croissance 1 semblable à l'insuline (insulin-like growth factor-1 ou IGF-1), qui favorise ensuite la croissance organique et systémique. Lorsque l'apport en nourriture se fait rare pendant une longue période ou que l'alimentation ne contient pas assez de nutriments (situations définies comme de la dénutrition chronique), les enfants cessent de grandir et finissent par être petits et maigres. Si nous revenons à notre parallèle avec le graphique de croissance du cadre de porte, cela signifierait qu'il y aurait plus de dates au même niveau. Dans certaines parties du monde, comme l'Afrique et l'Inde, la dénutrition infantile est une menace majeure pour la santé, en particulier à cause des conséquences à long terme qui incluent, en plus des retards de croissance, des déficits neurocognitifs. Cependant, il semblerait que la quantité et la qualité des aliments ne soient pas les seuls facteurs qui importent pour la croissance. Récemment, un groupe de recherche reconnu a suggéré que les bactéries contenues dans nos intestins, désignées sous le terme de microbiote intestinal, pourraient jouer un rôle important. Par conséquent, nous avons souhaité trouver une réponse à la question : Quelle est la contribution de

ce microbiote intestinal dans la croissance postnatale lors d'un régime alimentaire riche et lors d'une dénutrition chronique?

Pour étudier cela, nous avons examiné deux groupes de souris : des souris conventionnelles hébergeant un microbiote intestinal normal et des souris sans germes, qui sont dépourvues de toute bactérie vivante détectable. Des souris mâles juvéniles ont reçu un régime alimentaire riche, qui contenait tous les nutriments nécessaires en quantité suffisante, et nous avons suivi leur croissance jusqu'au début de l'âge adulte. Les souris conventionnelles présentaient un meilleur taux de croissance que leurs homologues sans germes. Cette différence n'était pas causée par des réserves de graisse plus importantes, mais plutôt par une croissance globale des organes et des os. En parallèle de cette différence physique, le microbiote augmentait également les taux du facteur de croissance IGF-1 dans les sérums des souris conventionnelles.

Après avoir établi le rôle crucial du microbiote pour une croissance optimale dans des conditions riches en nutriments, nous avons souhaité savoir s'il jouait le même rôle lors de dénutrition chronique. Pour tester cela, nous avons conçu un régime pauvre en protéines et en graisses, mais en fournissant aux souris la même quantité de calories grâce à l'ajout de glucides. Lorsque les souris mâles juvéniles ont reçu ce régime appauvri, nous avons observé que les souris sans germes ne grandissaient pas - elles étaient complètement atrophiées. Par contre, celles qui hébergeaient des bactéries ont continué à se développer, même si leur rythme de croissance était plus lent que celui des souris conventionnelles nourries avec un régime alimentaire riche.

En ce qui concerne la croissance de l'hôte et la colonisation bactérienne, notre laboratoire a déjà montré que certaines bactéries spécifiques de l'espèce *Lactobacillus (L.) plantarum* sont capables de favoriser la croissance des larves de drosophiles bénéficiant d'un régime alimentaire pauvre en protéines.

L. plantarum fait partie des bactéries productrices d'acide lactique que l'on trouve dans différents environnements comme le sol et les aliments fermentés, mais aussi dans le tractus intestinal des invertébrés et des vertébrés (y compris chez les souris et les humains). Nous nous sommes donc demandés: la bactérie unique qui favorise la croissance dans le modèle de la drosophile sera-t-elle capable de favoriser la croissance des souris sans germes atrophiées? Et dans quelle mesure? À cet effet, nous avons fourni aux souris sans germes la souche *L. plantarum* WJL, stimulant la croissance, et les avons soumises à un régime alimentaire appauvri. Nous avons observé que les souris mono-bactériennes se sont développées aussi bien que les souris conventionnelles avec un régime appauvri et que cette souche de *L. plantarum* a augmenté les taux du facteur de croissance IGF-1 dans les sérums au même niveau que ceux observés chez les souris conventionnelles.

Notre travail a ainsi démontré que le microbiote est nécessaire et que la souche bactérienne spécifique *L. plantarum* suffit à stimuler le taux de croissance des juvéniles. Sur la base de ces résultats, nous pensons que l'utilisation de souches bactériennes spécifiques, associées à un apport nutritionnel adapté, pourraient constituer une stratégie nouvelle et utile pour limiter les effets négatifs de la sous-nutrition chronique sur la croissance postnatale-une menace qui affecte encore plus de 160 millions d'enfants de moins de 5 ans dans les pays à revenu faible et moyen.



Ce texte est une traduction du break «Invisible allies for healthy juvenile growths» écrit à l'origine par Martin Schwarzer et publié sur TheScienceBreaker (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk028>). Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0

A PROPOS DES AUTEURS:

Nom

Martin Schwarzer, PhD

Position

Chercheur postdoctoral

Institution

**Ecole Normale Supérieure de Lyon
Lyon, France**

LES MICROBES INTESTINAUX, UN NOUVEAU TRAITEMENT ANTI-VIEILLISSEMENT ?



8

Notre monde est dominé par les microbes. Des communautés microbiennes variées colonisent pratiquement tous les espaces disponibles, jusqu'aux tréfonds des cavités corporelles. Il est ainsi fascinant de réaliser que chaque être humain comporte autant de bactéries que de cellules humaines, ce qui nous amène à remettre en question la signification même de ce qui constitue un être humain. Ces communautés de microbes propres à chacun, ou "microbiote", englobent les bactéries, mais aussi d'autres micro-organismes comme les champignons, les virus, les protistes et les Archaea. Au sein de notre organisme, le gros intestin est l'endroit le plus densément peuplé de microbes. Nos compagnons microscopiques ne sont pas simplement des passagers opportunistes, ils nous fournissent aussi des nutriments essentiels, façonnent notre système immunitaire et influencent même notre comportement.

Au cours des dernières années, le rôle du microbiote intestinal dans la santé et les maladies humaines a été éclairci. Bien que la composition du microbiote intestinal reste plutôt stable à l'âge adulte, des changements notables se produisent au cours du vieillissement. Dans l'intestin lui-même, la composition des communautés bactériennes diminue, passant d'une grande diversité chez les jeunes adultes à une plus grande homogénéité au fur et à mesure que les gens vieillissent. Cependant, on en sait peu sur le rôle causal joué par « nos » microbes dans le processus normal de vieillissement. Bien que les travaux du zoologiste russe Ilya Metchnikoff aient suggéré, il y a environ un siècle, un lien important entre les microbes intestinaux et la durée de vie, étonnamment peu de recherches ont été faites sur ce sujet depuis.

L'étude des changements dans la composition du microbiote au cours d'une vie est très difficile chez les humains compte tenu de l'espérance de vie relativement longue de notre espèce. Étudier cette question chez la souris nécessiterait des expériences de plusieurs années pour fournir une réponse - les souris de laboratoire vivant de 2,5 à 3 ans. C'est la raison pour laquelle nous avons sélectionné un poisson

naturellement éphémère, le killi turquoise africain, pour étudier l'influence des microbes intestinaux sur le processus de vieillissement. Le killi turquoise a des caractéristiques fascinantes et uniques. Ce sont les vertébrés dont la durée de vie est la plus courte en captivité, avec une durée de vie moyenne de 4 mois seulement. Pendant ce court laps de temps, ils atteignent la maturation sexuelle et subissent plusieurs changements liés à l'âge. Tout comme les êtres humains âgés, leur peau devient moins pigmentée, leur cerveau subit une neurodégénérescence et ils développent des cancers.

En exploitant la courte durée de vie de cette espèce, nous nous sommes demandé si les microbes intestinaux pouvaient avoir un effet de causalité sur le vieillissement et la durée de vie de cette espèce.

A PROPOS DES AUTEURS:

Nom

Dario Valenzano, PhD

Position

Professeur

Nom

Miriam Popkes

Position

Doctorante

Institution

**Max Planck Institute for Biology of Ageing
Cologne, Allemagne**



Ce texte est une traduction du break «Gut microbes as a novel anti-aging intervention?» écrit à l'origine par Dario Valenzano et Miriam Popkes et publié sur TheScienceBreaker (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk087>). Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0

Nous avons d'abord caractérisé la composition bactérienne du killi jeune et âgé et nous avons découvert que les intestins de ce poisson abritent un microbiote complexe, comparable à celui des mammifères en termes d'abondance et de composition. À l'instar des humains, en vieillissant, chaque poisson killi héberge moins d'espèces microbiennes et celles-ci peuvent être potentiellement pathogènes.

Nous avons cherché à savoir si les microbes associés au jeune poisson killi étaient globalement bénéfiques pour l'hôte. Pour tester cela, nous avons réalisé une expérience visant à "réinitialiser" la communauté microbienne de l'intestin du killi à un état de jeunesse. Les poissons d'âge moyen – comparable à celui d'un humain de 50 ans – ont été traités avec des antibiotiques afin d'éliminer la plupart de leurs propres bactéries résidentes. Nous avons ensuite réintroduit les "jeunes" bactéries en ajoutant dans l'eau le contenu intestinal entier de jeunes poissons. Comparativement aux groupes témoins de poissons n'ayant pas reçu de transfert ou ayant reçu des bactéries provenant de cohortes du même âge, les poissons traités avec des bactéries associées aux jeunes ont vécu plus de 30 % plus longtemps, ce qui prouve que les bactéries associées aux jeunes peuvent influencer activement la durée de vie de l'individu. Nous avons également vérifié si les bactéries intestinales provenant de jeunes donneurs pouvaient affecter la motilité des poissons, qui diminue normalement avec l'âge. Effectivement, les microbes intestinaux de jeunes individus ont induit une amélioration de la motilité jusqu'à un âge avancé. Il s'agit d'un résultat assez frappant, car il prouve pour la première fois que les bactéries associées aux jeunes peuvent moduler la physiologie de l'hôte vers un état plus sain et plus jeune.

Nous avons découvert qu'un individu qui avait reçu un transfert de microbiote de jeunes donneurs pouvait héberger la communauté bactérienne transférée même au cours du vieillissement. Par consé-

quent, le transfert bactérien était efficace puisque les bactéries des donneurs pouvaient s'établir dans les intestins des receveurs. De plus, ce résultat a suggéré que des bactéries spécifiques étaient probablement à l'origine de ces effets pro-longévité considérables. Des analyses plus poussées nous ont permis d'identifier un ensemble de genres bactériens clés associés de façon importante à un état de jeunesse, c'est-à-dire présents aussi bien chez les jeunes individus que chez les sujets à longue durée de vie. La persistance d'une composition microbienne jeune pendant le vieillissement de l'hôte a été associée aux signatures moléculaires d'une réponse accrue contre l'infection bactérienne, à la mobilisation des cellules immunitaires et aux modifications des composants clés de la matrice extracellulaire intestinale.

Sur la base de ces résultats, nous pouvons conclure que les bactéries commensales contribuent au vieillissement de l'hôte - au moins chez le poisson killi. Un transfert unique de microbiote jeune a non seulement conduit à une durée de vie beaucoup plus longue, mais aussi à un meilleur état de santé général au cours de la vieillesse.

Etant donné que le transfert de microbiote est déjà utilisé dans le domaine clinique pour des maladies spécifiques, ces résultats pourraient aider à étendre les interventions microbiennes vers de futures applications thérapeutiques ciblant un spectre plus large de troubles liés à l'âge.

ÉTUDES DES MICROBES INTERNES: DISTINGUER LA MALADIE DU TRAITEMENT

Chacun d'entre nous est composé de «jardins» intestinaux, où les microbes transforment la nourriture pour notre propre consommation. Nous avons évolué pour en tirer profit, mais comme nos invités sont des créatures unicellulaires égoïstes, une diplomatie tendue a toujours été indispensable. Etant donné que les communautés bactériennes présentes dans nos intestins jouent un rôle étonnamment important dans la croissance et le fonctionnement de notre organisme, lorsque leur "équilibre social" est perturbé leurs hôtes humains soigneusement adaptés en subissent les conséquences.

10 On a longtemps supposé que des communautés bactériennes déséquilibrées pouvaient augmenter le risque de diabète de type 2, maladie dans laquelle l'organisme ne parvient pas à s'adapter correctement aux pics de glycémie. Cela augmente ensuite les risques de nombreuses autres maladies, comme l'insuffisance cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux - par conséquent, comprendre l'influence du microbiote intestinal sur ces facteurs de risque représente un enjeu essentiel.

De nos jours, les machines modernes permettent de séquencer et de différencier l'ADN de communautés bactériennes composées de milliards de cellules. Notre équipe, au sein du consortium MetaHIT, s'y est attelée ainsi que deux autres équipes situées en Suède et en Chine. Chacune a rapporté comment les communautés bactériennes intestinales des diabétiques différaient de celles des volontaires en bonne santé. Ces deux études ont cependant divergé sur la nature exacte de ces différences et, dans notre propre cohorte de participants (du Danemark), nous avons observé une autre signature incompatible mais forte. Que faire?

La solution a consisté à tester systématiquement la présence d'un autre facteur (hormis le simple fait de savoir si le donneur était en bonne santé ou diabétique) qui pourrait prédire la composition de leur microbiome intestinal. De nombreux facteurs ont été enregistrés, la plupart ne montrant aucun effet.

Cependant, l'un d'entre eux est ressorti : les diabétiques recevant de la metformine, un médicament couramment utilisé contre le diabète, avaient des communautés intestinales très différentes de celles des diabétiques recevant un autre traitement ou des volontaires en bonne santé. Cela nous a amenés à suspecter qu'une grande partie des profils précédemment rapportés dans la composition bactérienne reflétait le traitement antidiabétique, plutôt qu'une propriété du diabète lui-même.

On a observé de larges différences très intéressantes entre les études chinoise et suédoise, quant à la probabilité que les diabétiques aient été traités à la metformine, et, de la même manière, des différences relatives aux bactéries affectées par un tel traitement. En tenant compte de ce facteur directement et en analysant également d'autres aspects pertinents (différences dans le recrutement des patients, des méthodes d'analyse et de l'approche), nous avons fusionné les trois bases de données d'information provenant de ces trois études et les avons analysées à l'aide de calculs informatiques. Nous avons pu observer une signature principale soutenue par toutes les données disponibles. Deux points principaux sont ressortis des résultats que nous avons recueillis. Premièrement, sans lien avec un traitement quelconque, les diabétiques semblent avoir dans l'intestin moins de bactéries capables de produire des acides gras à chaîne courte (AGCC) - comme le butyrate - à partir de fibres alimentaires. Il est de plus en plus reconnu que ces composés améliorent la santé de plusieurs façons, notamment : (i) en réduisant la résistance à l'insuline, (ii) en atténuant l'inflammation et (iii) en protégeant la muqueuse intestinale. Cette découverte semble donc fiable et de nombreuses équipes vont de l'avant pour essayer de l'utiliser dans la mise au point de traitements plus performants contre le diabète et d'autres maladies. Deuxièmement, lorsqu'une personne reçoit de la metformine, les changements dans son microbiote intestinal (prolifération de certaines souches spécifiques de la communauté bactérienne) sont associés à certains des effets secondaires les plus courants

de la metformine, comme les douleurs abdominales et les ballonnements. Si l'on considère les changements qui se produisent au sein de la communauté bactérienne, ces effets secondaires pourraient être évités par un traitement combiné avec des probiotiques. Plus intéressant encore, les variations dans la communauté bactérienne semblent augmenter le potentiel de production d'acides gras à chaîne courte. Cela suggère que certains des effets bénéfiques du médicament pourraient justement être dus aux changements induits dans la composition du microbiote intestinal!

Après la publication de nos résultats, l'équipe suédoise a réalisé une étude de suivi et a pu prouver qu'une telle médiation se produit effectivement. Elle a suivi des volontaires prenant de la metformine sur une longue période et a montré que si leur microbiote intestinal pré et/ou post- traitement était transféré dans des souris sans germes, c'est-à-dire sans microbiote, les sourisensemencées avec le microbiote intestinal post-metformine présentaient une meilleure tolérance au glucose. Cela démontre qu'il est possible de contrer le déficit de tolérance au glucose, qui est un point centrale du diabète.

Les résultats de notre étude ont ainsi confirmé que les changements du microbiote intestinal des patients diabétiques étaient principalement causés par la metformine et non la maladie. De plus, nous avons également fourni des éléments sur le fait que certains des effets bénéfiques du médicament se produisent indirectement grâce à son impact sur le microbiote intestinal.

Ces découvertes prouvent que, dans le cadre d'études cliniques, nous ne pouvons dorénavant plus ignorer les effets des traitements sur le microbiote. En outre, étant donné que le microbiote intestinal est constitué de communautés complexes, légèrement différentes chez chacun d'entre nous, de telles découvertes ouvrent la voie à de nouvelles applications innovantes et plus efficaces dans le domaine de la médecine personnalisée.

A PROPOS DES AUTEURS:

Nom

Sofia K. Forslund, PhD

Position

Responsable de groupe

Institution

**Max Delbrück Centre for Molecular Medicine
Berlin, Allemagne**

Nom

Oluf Borbye Pedersen, PhD

Position

Professeur

Institution

**Université de Copenhague
Copenhague, Danemark**



Ce texte est une traduction du break «Studies of the bugs within: telling sickness from cure» écrit à l'origine par Sofia K. Forslund et Oluf Borbye Pedersen et publié sur TheScienceBreaker (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk90>). Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0



LA COLORATION DE GRAM

La coloration de Gram est une méthode classique pour visualiser et identifier des bactéries. Colorez et observez!

L'expérience

La répartition des bactéries en Gram + et Gram - est un critère systématique important pour leur classification. Cette coloration est couramment utilisée en analyse médicale pour la détection de pathogènes. Elle permet de visualiser facilement les bactéries et de donner des informations sur leurs formes et sur leurs tailles.

Le principe repose sur la différence de structure au niveau de la paroi des bactéries. Elles sont d'abord colorées avec un colorant violet puis décolorées avec un mélange d'alcool/acétone. Les Gram + possédant une paroi beaucoup plus épaisse, vont garder la coloration, tandis que les Gram - vont être décolorées. Afin de visualiser les Gram-, une contre coloration à la fuchsine (colorant rose) va être effectuée. Plusieurs échantillons sont proposés, bactéries rondes et violettes, bâtonnets roses, flore de la bouche ou encore ferments lactiques. De quoi en mettre plein la vue!

Mots clés

Coloration de Gram, paroi bactérienne, frottis, yogourt, bactéries lactiques, analyses médicales.

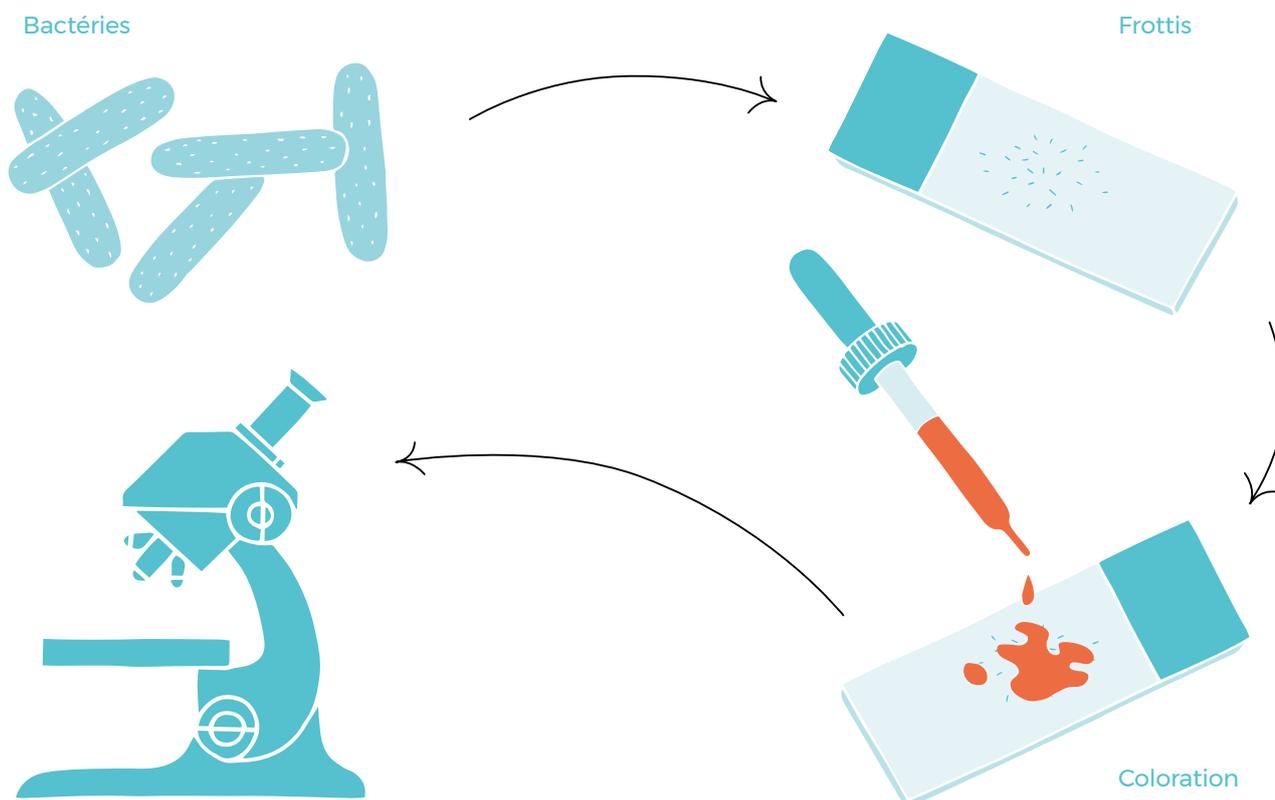
Pour aller plus loin...

Vous pouvez lire le protocole expérimental complet et réserver le matériel sur www.bioutils.ch/protocoles/5-la-coloration-de-gram

Matériel

- Colorant Violet de Gentiane
- Colorant Lugol
- Colorant Safranine
- Décolorant
- Pissette d'eau
- Lames de verre
- Ecouvillons
- Souche *Bacillus subtilis*
- Souche *Micrococcus luteus*
- Souche *Bacillus megaterium*
- Souche *Pseudomonas fluorescens*
- Souche *Escherichia coli*

12



Crédits

Le contenu de cette édition de *break'd!* a été édité par la plateforme de communication en Sciences de la vie BiOutils (Université de Genève), en collaboration avec la plateforme d'édition pour le grand public TheScienceBreaker (Université de Genève), et l'enseignant Dr. Pierre Brawand (Collège Rousseau, Département de l'instruction publique, Genève). Le design visuel du mini-magazine a été développé par le Laboratorio cultura visiva (Scuola universitaria professionale della Svizzera italiana, SUPSI). Le projet a été financé par le Fonds national suisse de la recherche scientifique (Agora).

Responsable de la publication

Prof. Patrick Linder, UNIGE

Comité éditorial

Massimo Caine, UNIGE
Dr. Karl Perron, UNIGE
Dr. Pierre Brawand, DIP

Sélection des articles

Massimo Caine
Dr. Karl Perron
Dr. Pierre Brawand

Rédaction des articles

Daniele Guido
Dr. Martin Schwarzer
Prof. Dario Valenzano
Miriam Popkes
Dr. Sofia K. Forslund
Prof. Oluf Borbye Pedersen

Édition des articles

Massimo Caine
Dr. Carlos Rivera-Rivera

Traduction des textes

TranslationBunny - Bunny Inc.
Aurélia Weber

Rédaction de l'éditorial

Prof. Jacques Schrenzel

Conception et réalisation graphique

Giancarlo Gianocca
Claudia Tambella
Laboratorio cultura visiva, SUPSI

Avec le soutien
du laboratoire
du Dr. Karl Perron
et de l'équipe
de BiOutils



Scuola universitaria professionale
della Svizzera italiana

SUPSI



