

# Les excréments se transforment en or à l'INRA

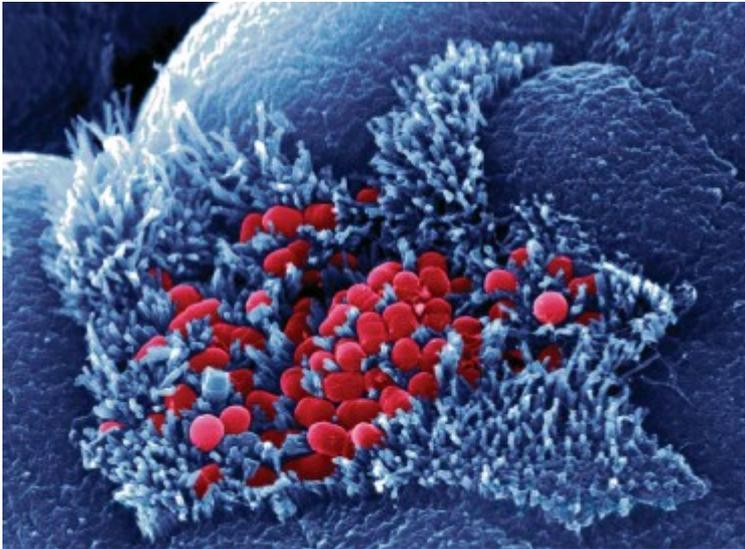
La flore intestinale passionne les chercheurs qui en explorent les liens avec des maladies comme l'obésité, les allergies ou certains cancers. Rencontre avec les robots, séquenceurs et ordinateurs qui aident les hommes à percer les secrets du microbiote.

---

Le Monde · 15 Feb 2017 · Jouy-en-josas (yvelines) florence rosier

---

Tout au long de la journée, le 3 février, il a été question d'« échantillons biologiques ». Des échantillons pullulants, pléthoriques, ultraprécieux. Mais on n'en a pas vu la couleur. Ce jour-là, l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) organisait une visite de presse sur son site de Jouy-en-Josas (Yvelines). Son objet: «Microbiote, la révolution intestinale ».



Le microbiote intestinal, c'est une colossale armée de l'ombre. Elle recrute les cent mille milliards de bactéries qui peuplent nos entrailles. Chacun de nous en abrite 200 à 250 espèces. « Vous en connaissez beaucoup, des nouveaux organes découverts dans le

corps humain ? », interroge Dusko Ehrlich, directeur de recherche à l'INRA. Or ce microbiote en est un gros. Pesant 1,5 à 2 kg, cette armée bienveillante assure une profusion de tâches vitales.

Depuis la nuit des temps, nous vivons en symbiose avec nos bactéries intestinales. Nourries et logées, elles nous font bénéficier de leurs vertus nutritives: elles sont une source majeure de vitamines K et B12, par exemple. Le 10 février, la revue Science en offrait un autre exemple. Une équipe américaine a découvert deux enzymes fabriquées par notre microbiote intestinal: l'une favorise la production d'un acide aminé, l'autre d'un acide gras «à chaîne courte ». Ce microbiote a aussi des vertus immunitaires et métaboliques. Il interviendrait enfin dans nos fonctions cognitives.

« Un travail de détective »

Mais qu'il se dérègle, et ce bon docteur Jekyll se transforme en Mister Hyde. D'où, pense-t-on, l'essor des maladies modernes liées à une inflammation chronique : obésité, allergies, cancers...

Revenons à Jouy-en-Josas, devant MétaGénoPolis, la « cité au-delà des génomes ». Un bâtiment bien terne. Cet antre abrite pourtant, depuis 2012, un « haut lieu de la recherche sur le microbiote », assure Dusko Ehrlich, pionnier de ce domaine.

A MétaGénoPolis, les chercheurs se font alchimistes. Ils transmutent l'ordure en or pur. Chaque année, 7 000 « échantillons biologiques » arrivent ici. La périphrase désigne... des fèces humaines. Celles-ci sont fractionnées en lots, puis congelées. Une partie est dirigée vers une plateforme, où l'ADN bactérien est extrait. Puis les gènes microbiens sont minutieusement séquencés. Prouesse inouïe : sur des puces de 2 cm de côté se logent 160 millions de nanopuits, où sont lus autant de petits fragments d'ADN. « En trois heures, 80 millions de séquences sont obtenues », précise un ingénieur. Vient ensuite l'analyse bio-informatique : l'un des nerfs de cette guerre intestinale. C'est elle qui repère les gènes du microbiote dotés de fonctions a priori intéressantes.

Ensuite, des robots entrent en jeu. Ils clonent les gènes du microbiote dans la bactérie *E. coli*, puis repiquent ces bactéries dans des puits pour explorer en détail leurs fonctions. Surtout, ils contribuent à la réalisation des tests sur des cellules humaines en culture. « Un travail de détective », résume Hervé Blottière, directeur de recherche à l'INRA. A la sortie, l'ordure est devenue or pur. L'analyse d'un échantillon est aujourd'hui facturée un peu moins de 1 000 euros. Les « clients » ? Des partenaires académiques, médicaux ou industriels.

Encore faut-il, ensuite, confirmer chez l'animal les fonctions des gènes détectées à MétaGénoPolis. C'est là qu'entre en scène un acteur historique de l'INRA : l'animalerie de rongeurs « axéniques », élevés dans des bulles stériles. Dépourvus de tout germe, ces animaux n'ont pas de microbiote.

Dans la salle d'expériences, Hayatte Mir, thésarde, manipule les souris à l'aide de gants et de bras en plastique insérés dans les incubateurs. Elle compare quatre groupes de souris. Dans l'un, le tube digestif des rongeurs a été colonisé par une bactérie modifiée qui produit un composé d'intérêt. Un autre groupe a connu le même sort, mais avec la bactérie naturelle qui ne produit pas ce composé. Chaque groupe est divisé en deux sous-groupes : l'un subit un stress chronique, l'autre pas. Quels seront les effets du composé sur la réponse ultérieure des souris, face à une situation stressante ? « L'enjeu est la prise en compte du microbiote dans le traitement des troubles anxio-dépressifs », explique Sylvie Rabot, responsable de cette animalerie.

#### 29 brevets déposés

MétaGénoPolis a été financé par le programme Investissements d'avenir, pour 19 millions d'euros. « Il a donc vocation à valoriser les recherches françaises sur le microbiote, mais aussi à créer des emplois », souligne Dusko Ehrlich. Ces cinq dernières années, 100 équivalents pleintemps ont été créés par les start-up du domaine, comme Enterome ou MaaT Pharma.

L'INRA a aussi déposé 29 brevets sur le microbiote. « Je n'avais jamais vu ça, confie Joël Doré, directeur de recherche à l'INRA. C'est un contexte de travail très stimulant. » Les deux tiers de ces brevets concernent des signatures moléculaires de « dysbioses », ou dérèglements du microbiote. Les autres portent sur des fonctions de gènes ou de molécules issues du microbiote. Par exemple, une enzyme qui transforme les aliments, une molécule impliquée dans le dialogue intestin-cerveau...

Certaines bactéries pourraient-elles constituer des probiotiques de nouvelle génération ? « Nous avons identifié une bactérie intestinale, *F. prausnitzii*, aux propriétés anti-inflammatoires et antidouleur. En cas de déficit, les patients souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin ont un risque accru de rechute. Chez des souris atteintes, l'administration de cette bactérie est protectrice », résume Philippe Langella, directeur de recherche à l'INRA. Cette stupéfiante alchimie de

l'excrément a été anticipée. « Un géant qui eût filtré ce cloaque eût eu dans son tamis la richesse des siècles », annonçait Victor Hugo

dans *Les Misérables* (1862). « Si notre or est fumier, en revanche, notre fumier est or. »