



## **Interview du Professeur Gérard Eberl, Directeur de l'unité de recherche microenvironnement et immunité de l'institut Pasteur**

---

- Bonjour Pr Eberl. Tout d'abord, je vous fais part de ma profonde gratitude pour m'accorder cette interview. Le colloque que vous avez organisé sur le microbiote à Paris en mars fut passionnant. Nous prenons conscience aujourd'hui de la place centrale du microbiote **dès la naissance**, ainsi qu'au sein de **nombreuses pathologies**, dont des maladies inflammatoires telles que allergies, autoimmunité, diabète ou cancer ou dégénératives telles que Alzheimer ou Parkinson. Pouvez-vous nous parler un peu de votre parcours, ainsi que de l'intérêt que vous avez développé pour les mécanismes de l'immunité au fur et à mesure de votre expérience ?

Lorsque j'étais étudiant, j'ai voulu faire de la physique. Néanmoins, mon professeur de biologie, une personne extraordinaire et passionnée, m'a transmis l'intérêt pour sa matière. Par la suite, la fascination pour l'immunologie m'a été transmise par mon directeur de thèse, Giampietro Corradin. J'ai donc effectué mon doctorat à l'université de Lausanne en 1996, et mes post-doctorats à l'Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer, dans le laboratoire de H. Robson MacDonald, puis à New York dans le laboratoire de Dan Littman.

J'ai intégré par la suite l'institut Pasteur en 2005, en créant mon laboratoire dédié au développement des tissus lymphoïdes. Depuis, le but de l'unité que je dirige est **de déchiffrer les mécanismes de l'immunité, selon que l'organisme soit sain ou perturbé, et l'influence sur l'immunité du microbiote.**

- La définition du microbiote intestinal est dorénavant bien connue. Pouvez-vous nous expliquer par quel mécanisme **le système immunitaire est « éduqué » par le microbiote**, et ceci dès la naissance ?

**70 à 80 % des cellules du système immunitaire habitent au sein des intestins.** L'éducation des globules blancs se fait au sein de « casernes », que l'on appelle les ganglions lymphatiques et *les plaques de Peyer*, très nombreux dans l'intestin. À la naissance, l'intestin du nourrisson est dépourvu de microbes, mais il se colonise très rapidement avec le microbiote de sa mère au contact de la flore vaginale, anale et épidermique. Par la suite, le système immunitaire se construit grâce à ces microbes. **C'est une période extrêmement importante de son éducation.**

Pendant les années (19)40, a été développée la théorie du SOI et du NON SOI, proposant que le système immunitaire doit absolument détruire tout ce qui est étranger à lui. Ceci, je pense, est fondamentalement faux : **notre système immunitaire est bien plus bien plus qu'une armée de cellules et de molécules tueuses...** Tout ce monde, le microbiote et le système immunitaire, vit généralement en symbiose plutôt qu'en guerre, et c'est là que réside la magnifique complexité du corps humain. Nous pouvons parler ici d'un véritable équilibre plutôt qu'une bataille sans discernement. Le corps est toujours à la recherche de cet équilibre que l'on appelle **l'homéostasie**, concept cher au physiologiste français du XIXe siècle, Claude Bernard.

- Pouvez-vous nous donner une définition de **la théorie de l'hygiène** ?

Cette théorie est basée sur la corrélation entre l'augmentation de l'hygiène (et donc la baisse des maladies infectieuses) et l'augmentation des maladies inflammatoires pendant le XXe siècle. L'augmentation du niveau d'hygiène se traduit par une diminution des contacts avec les microbes au cours de la vie. Seulement, l'hygiène excessive peut être délétère, car **notre système immunitaire DOIT être exposé aux microbes pour assurer son développement et son équilibre.** L'hygiène, découlant des recherches de Louis Pasteur, a bien évidemment sauvé des millions de gens dans le monde, mais **l'hygiène excessive** en a probablement tué de manière indirecte....

Il faut cependant rester vigilant, c'est-à-dire que rouler son bébé dans la boue peut le protéger des allergies, mais l'exposer à des pathogènes comme les vecteurs du choléra, du tétanos, les virus... L'hygiène est donc nécessaire, comme l'est l'exposition aux microbes, il nous reste à trouver le juste milieu.



La notion de terrain est également très importante, c'est-à-dire que différentes personnes vont réagir différemment aux microbes selon la nature de leur terrain\*, déterminé par leur génétique, leur mode de vie et leur histoire.

*- Que pensez-vous du rôle de **l'alimentation** (et de la nutrithérapie) dans l'immunité ?*

**L'alimentation est cruciale dans l'immunité.** En effet, le système immunitaire étant très important numériquement dans les intestins, **une alimentation déséquilibrée influencera largement le système immunitaire. Les fibres jouent un rôle fondamental**, de par leur rôle de prébiotiques, c'est-à-dire qu'elles vont nourrir nos bactéries intestinales qui vont en faire des substances essentielles à notre énergie et notre régulation immunitaire (les acides gras à chaîne courte). Par ailleurs, n'oublions pas que le microbiote participe à la synthèse des vitamines B5, B8, B12 et K, vitamines jouant un rôle dans l'inflammation, la coagulation, l'ADN (processus de division cellulaire), le système immunitaire, l'énergie, le renouvellement cellulaire, l'équilibre du système nerveux, etc....

*- Que pensez-vous du rôle des thérapies complémentaires ainsi que le futur **d'une médecine intégrative** ?*

**Les maladies chroniques et inflammatoires sont multifactorielles.** Il ne s'agit pas d'aborder uniquement le côté physiologique, certes primordial, mais également l'alimentation, l'environnement, les émotions...etc. La médecine intégrative est extrêmement intéressante car elle cherche à intégrer un maximum de paramètres. La part du microbiote est importante car elle est le reflet de plusieurs de ces paramètres. Aujourd'hui, la notion de médecine individualisée ou personnalisée est effectivement en pleine évolution.

*- Nous ne sommes qu'au début de découvertes fabuleuses sur le microbiote intestinal. Pourriez-vous nous donner votre avis sur le rôle du microbiote sur des pathologies telles que **Parkinson ou Alzheimer** ?*

**Les maladies de Parkinson et d'Alzheimer sont des pathologies dégénératives, potentiellement conséquentes de l'inflammation chronique.** C'est l'inflammation chronique, que l'on appelle de bas grade, qui est un problème majeur de notre mode de vie actuel. Le stress est également incriminé dans l'inflammation chronique et notre déséquilibre, car il régule aussi bien l'immunité que notre microbiote. **Le lien est donc possible entre ces maladies et le microbiote**, car l'inflammation chronique engendre une dysbiose intestinale et vice versa.

*- Plusieurs cellules au sein du microbiote interagissent pour maintenir **la bonne santé et l'immunité de l'organisme**. Vous tentez de déchiffrer le mécanisme par lequel cet équilibre qu'on appelle homéostasie est maintenu. Dans ce contexte, que pensez-vous de **l'influence de nos pensées et de notre environnement, notre alimentation sur l'intégralité de ce processus** ? L'épigénétique n'est-elle pas la révolution du 21<sup>e</sup> siècle ?*

**Les pensées et l'environnement psychologique ont une influence très importante sur notre système immunitaire.** Par exemple, une expérience a été menée au sein de souris sur lesquelles on a placé une fibre optique qui sensibilise leur circuit de la dopamine (circuit de la récompense). Lorsque le signal lumineux est allumé, qui stimule donc le circuit de la récompense et l'état de bonheur des souris, les chercheurs ont observé qu'elles **se défendaient beaucoup mieux contre l'infection bactérienne**. Ce que l'on appelle l'effet placebo (dont l'acteur principal est sans doute la dopamine) est un donc effet physiologique réel, et très important. La pensée positive et les techniques telles que la méditation ont probablement un effet très bénéfique sur le système immunitaire. Le système immunitaire et le système nerveux, spécialisés dans l'évaluation de notre physiologie et de notre environnement, se parlent donc constamment dans un but commun : la survie et le bien-être.

\* NB : Comme le disait Louis Pasteur, « le microbe n'est rien, le terrain est tout ».