

d'anticorps par les cellules B, ce système est absent chez les invertébrés. Sommes-nous donc, les vertébrés, mieux armés à nous défendre contre les pathogènes que les invertébrés ? Vivons-nous plus longtemps qu'eux ? Non, certaines palourdes vivent 250 ans... Pour M. McFall-Ngai, cette énorme diversité d'anticorps produite par le système immunitaire adaptatif permet de reconnaître une diversité tout aussi énorme de microbes, non pour les détruire, mais pour vivre avec. Grâce à cette multitude d'anticorps, les vertébrés toléreraient leur microbiote complexe – un luxe que la plupart des invertébrés ne peuvent s'offrir – et en contrôlèrent ses membres. En retour, la diversité microbienne nous enrichit de voies métaboliques que nous ne possédons pas, et nous permet de digérer de nouveaux aliments et de nous protéger contre d'autres microbes plus pathogènes.

Toutefois, lorsqu'un membre de ce microbiote devient plus agressif et tente de pénétrer nos tissus, la réponse immunitaire devient plus forte, puis diminue lorsque la pénétration est contenue, tel un ressort soumis à une force. Similaire à une relation proie-prédateur où la proie ne disparaît jamais totalement (le nombre de prédateurs diminue avec le nombre de proies), un équilibre dynamique s'établit entre microbes et système immunitaire.

Cet équilibre serait le fruit de millions d'années d'évolution. Au fil des générations, des microbes vivant en symbiose avec des organismes auraient été sélectionnés avec eux, de même que le système immunitaire qui contrôlerait leur présence dans l'organisme. Ainsi, dans ce nouveau modèle, le système immunitaire devient un élément fondamental de la construction de cet équilibre. Lorsque le système immunitaire est perturbé ou éliminé, l'équilibre s'altère ou s'effondre, et l'hôte soit devient la proie des microbes, soit développe des réponses immunitaires contre les microbes de l'intestin, entraînant des maladies inflammatoires chroniques telles que la maladie de Crohn.

Comment, alors, le système immunitaire distingue-t-il les « bons » microbes des « mauvais » ? Existerait-il deux types de réponses immunitaires, l'un qui maintiendrait l'homéostasie et l'autre qui défendrait l'organisme ? De fait, les réponses

immunitaires se déclinent en plusieurs types, que l'on classe sommairement en pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Mais ces propriétés tendent à se confondre selon le contexte. Ainsi, une population de cellules immunitaires, les cellules Th17, non seulement produit des inflammations dans l'intestin en réponse à des attaques bactériennes, mais joue aussi un rôle préventif anti-inflammatoire.

Ces cellules interviennent dans l'élimination des bactéries pénétrant l'intestin en recrutant des cellules – des phagocytes – qui engloutissent les intrus et les détruisent. Mais les cellules Th17 sont aussi très présentes dans l'intestin sain, en l'absence de pénétration microbienne détectable et de pathologie inflammatoire. De plus, nous avons montré que leur absence entraîne une pénétration bactérienne et une inflammation pathologique de l'intestin !

Les cellules Th17 préviennent donc la pénétration bactérienne en tout temps,

Le système immunitaire ne distingue pas les bons microbes des mauvais, mais s'active en proportion de leur action.

même lorsque nous sommes en bonne santé, et jouent ainsi un rôle préventif anti-inflammatoire. Lors d'une infection, elles sont sollicitées pour éliminer l'envahisseur ; le recrutement des phagocytes s'emballer alors et se traduit par la pathologie inflammatoire. Ainsi, les réponses immunitaires liées à l'homéostasie et à la défense se confondent. Comme d'ailleurs les concepts d'homéostasie et de défense...

Alors, comment l'organisme distingue-t-il les bons microbes des mauvais ? Là aussi, les notions se confondent. L'ami d'un jour peut devenir l'ennemi d'un autre jour. Les bactéries intestinales symbiotiques peuvent provoquer une péritonite si une blessure leur donne un accès à nos tissus. Les virus herpès que nous portons tous peuvent nous tuer lors d'une transplantation d'organe accompagnée d'un traitement immunosuppresseur visant à éviter le rejet de la greffe. À l'inverse, l'équipe de Herbert Virgin, de l'Université de Washington à Saint Louis, aux États-Unis, a montré en 2007 que ce même virus protège des

souris d'une surinfection par la bactérie *Listeria* grâce à la réponse immunitaire qu'ils induisent.

Ami ou ennemi ? Pour la plupart des microbes, ce statut dépend du contexte. En revanche, les pathogènes puissants sont toujours ennemis : c'est le cas des bactéries responsables de la peste et du choléra, ou du virus Ebola. Alors, comment fait le système immunitaire pour les distinguer ? Je pense qu'il ne les distingue pas. Tel le ressort tendu par la force, le système immunitaire s'active proportionnellement à la charge du microbe, à sa pénétration des tissus, aux dommages qu'il engendre, sans pour autant définir ce qu'est ce microbe. Nous, les hôtes, pouvons nous sentir très bien, bien, plus ou moins bien, ou mal, selon le degré d'engagement du système immunitaire. Parfois, en la présence de pathogènes puissants, la réponse immunitaire est violente et mobilise toute notre énergie, pour notre survie. Mais la plupart du temps, une fraction de cette énergie suffit au système immunitaire pour maintenir l'équilibre de l'hôte avec le monde microbien et assurer son homéostasie.

On voudrait sans doute que le système immunitaire nous garantisse un corps exempt de microbes et à l'abri du risque d'infection. La réalité est tout autre, car nous ne pouvons nous passer de nos microbes symbiotiques, qui nous apportent des compléments et des métabolites essentiels, nous protègent contre les agents pathogènes et participent à notre développement. Le système immunitaire a évolué en conséquence, afin de maintenir un équilibre entre ces microbes et nous, ou devrais-je dire, afin de maintenir notre équilibre, car nous sommes à la fois *Homo sapiens* et microbes...

Le risque fait donc partie de notre organisme, mais le risque le plus grand n'est pas forcément là où on l'attend. Vouloir se défaire de notre microbiote, stériliser à outrance, peut avoir des conséquences imprévues. Pour l'immunologiste Jean-François Bach, la recrudescence des maladies allergiques serait due à la baisse des expositions aux maladies infectieuses – une thèse connue sous le nom de théorie de l'hygiène. Il est assez ironique de constater que le risque infectieux est inversement proportionnel au risque allergique. L'équilibre est la clé, même dans l'hygiène. ■

Certains microbiotes intestinaux favorisent le développement de l'obésité et des pathologies associées, tel le diabète. Modifier leur composition pourrait aider à combattre ces maladies.

OBÉSITÉ

Philippe Gérard

la flore

L'obésité, fléau de notre temps, n'est pas seulement une question de mode de vie et de prédisposition génétique. Un acteur négligé jusque dans les années 1990 pourrait jouer un rôle crucial dans le développement de cette pathologie et de ses complications : le microbiote intestinal, l'ensemble des bactéries qui peuplent notre tube digestif.

Un individu est considéré comme obèse lorsque son indice de masse corporelle (le rapport de la masse et du carré de la taille) dépasse 30 kilogrammes par mètre carré. En 2005, environ 1,6 milliard d'adultes étaient en surpoids (indice supérieur à 25) dans le monde et, parmi eux, au moins 400 millions étaient obèses. En France, l'enquête nationale ObEpi a révélé que 15 % des individus étaient obèses en 2012 (contre seulement 8,5 % en 1997 !), auxquels s'ajoutaient 32,3 % en surpoids sans être obèses. L'obésité s'accompagne d'un risque accru de développer des maladies telles que le diabète, l'athérosclérose, des pathologies hépatiques ou encore certains cancers. Si

la modification du mode de vie au cours des dernières décennies, marquée par une alimentation plus riche et une diminution de l'activité physique, joue assurément un rôle dans le développement de l'obésité, s'il ne fait plus doute que des variants de certains gènes prédisposent à la maladie, il est maintenant admis que d'autres facteurs sont nécessaires pour expliquer l'augmentation constante de sa prévalence au cours des dernières décennies.

Parmi ces facteurs, l'implication du microbiote intestinal est une hypothèse apparue il y a une dizaine d'années. Depuis, de nombreuses études, la plupart fondées sur l'observation et l'utilisation d'animaux dépourvus de microbiote intestinal – des animaux dits axéniques –, ont montré la contribution de ce microbiote dans le développement de l'obésité et de pathologies associées. Plus récemment, des études effectuées chez l'homme ont confirmé que les personnes obèses hébergent un microbiote intestinal déséquilibré, ce qui ouvre la porte à de nouvelles stratégies visant à



intestinale mise en cause

L'ESSENTIEL

- Le microbiote intestinal de chaque individu est unique.
- Néanmoins, entre les personnes obèses et celles sans surpoids, on constate des différences dans sa composition.
- Des études chez la souris suggèrent que certaines bactéries favoriseraient le développement de l'obésité, tandis que d'autres en protégeraient.
- De nouvelles stratégies thérapeutiques sont envisagées, visant à favoriser la croissance de bactéries intestinales bénéfiques à l'aide de prébiotiques.

© Sebastian Kaulitzki/Shutterstock.com

moduler ce microbiote afin de prévenir ou traiter l'obésité et les pathologies associées.

Stérile *in utero*, le nouveau-né se retrouve à la naissance en contact avec des bactéries qui, rapidement, colonisent son tube digestif. Lors d'un accouchement par voie naturelle, le microbiote fécal maternel constitue la source principale de bactéries colonisatrices (on observe d'ailleurs des différences de microbiote entre enfants nés par voie basse ou par césarienne, mais aucun lien avec l'obésité n'a été observé à ce jour). Puis d'autres bactéries, provenant de la nourriture, de l'environnement ou du contact avec les parents, entrent en contact avec le nouveau-né et participent à la complexification progressive du microbiote de l'enfant. Ce n'est que vers l'âge de deux ans qu'un microbiote proche de celui de l'adulte est définitivement installé.

Un kilo de bactéries dans l'intestin

Chez l'adulte, la densité bactérienne est maximale dans le côlon distal, avec 10^{11} bactéries par gramme de selles. Au total, plus de 10^{14} bactéries colonisent notre tube digestif, c'est-à-dire dix fois plus que le nombre de cellules eucaryotes constituant le corps humain. Ces bactéries, environ

mille espèces différentes, représentent approximativement un kilogramme de notre masse corporelle. À cela s'ajoute la présence d'eucaryotes unicellulaires (des organismes constitués d'une cellule présentant un noyau) tels que des levures ou des protozoaires dont l'importance, en termes de quantité et de fonction, est encore mal connue.

Jusqu'aux années 1980, la caractérisation du microbiote intestinal était réalisée à l'aide des seules techniques de culture, qui ne prenaient en compte que 30 % environ des micro-organismes présents. Depuis, des outils moléculaires ont été développés et ont permis de montrer que trois grandes familles rassemblent la plus grande part des bactéries dominantes dans l'intestin : *Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*.

Au sein de ces familles, la plus grande partie des espèces observées dans le microbiote fécal d'un individu lui sont propres, même si un petit nombre d'espèces (quelques dizaines) pourraient constituer un cœur phylogénétique partagé par la plupart des humains. Enfin, si la composition du microbiote intestinal varie d'un individu à l'autre, le profil des espèces dominantes semble stable pour un individu donné, sur des échelles de temps allant jusqu'à plusieurs années.

Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions physiologiques dont les répercussions pour l'hôte sont, pour la plupart, bénéfiques. Parmi ces grandes fonctions, la fermentation des substrats disponibles dans le côlon, le rôle de barrière à la colonisation par les micro-organismes pathogènes, la synthèse de vitamines, le développement et la maturation du système immunitaire intestinal et les interactions avec les cellules épithéliales participent au maintien de la santé de l'hôte.

L'influence du microbiote intestinal sur la physiologie de l'hôte a en particulier été mise en évidence grâce à l'étude d'animaux dépourvus de microbiote intestinal. Des élevages de tels animaux dans des enceintes stériles existent depuis plus d'un demi-siècle. Les animaux présentent un certain nombre d'anomalies physiologiques qui peuvent être corrigées en quelques semaines par l'inoculation d'un microbiote complexe et, parfois, d'une seule espèce bactérienne. L'observation de ces animaux a ainsi permis d'établir l'importance du microbiote intestinal pour le bon fonctionnement des organismes hôtes. Elle a aussi révélé l'implication de ce microbiote dans un nombre croissant de maladies, dont l'obésité et les pathologies associées.

COMMENT LA FLORE INTESTINALE CONTRÔLERAIT LE

La quantité de graisse stockée dans l'organisme pourrait être liée à la composition du microbiote intestinal. C'est ce que suggère une étude menée en 2004 chez la souris. Colonisées avec le microbiote intestinal d'une souris normale, des souris sans germes, de masse grasse inférieure à la normale, se sont mises à grossir, même avec un apport alimentaire réduit. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer ce phénomène.

L'un d'eux est l'augmentation de la quantité de sucres simples absorbés par l'organisme. Certains sucres complexes ingérés ne sont pas digestibles par l'organisme. En revanche, les bactéries intestinales les coupent en sucres simples qui, eux, sont absorbés par les parois intestinales et rejoignent la circulation sanguine. Chez les souris sans germe qui viennent de recevoir un microbiote, l'afflux de sucres simples associé aboutirait à une augmentation de la synthèse des lipides dans le foie. La production de certains lipides – des

triglycérides – dans le foie serait ainsi accrue.

L'utilisation de ces sucres complexes par le microbiote intestinal aboutit aussi à la production d'acides gras à chaînes courtes (butyrate, acétate, propionate) qui constituent une source d'énergie pour notre corps (environ 10 % du total chez les omnivores, et jusqu'à 70 % chez les ruminants). Ces acides gras participent aussi à l'augmentation de la masse grasse des souris de l'expérience. Par ailleurs, l'inoculation du microbiote intestinal inhibe

sélectivement l'expression d'une protéine – Angptl4 (*Angiopoietin-like protein 4*) – dans les cellules qui tapissent l'iléum, la dernière partie de l'intestin grêle. La protéine Angptl4 est un inhibiteur d'une enzyme, la lipoprotéine lipase, nécessaire pour le stockage des graisses dans le tissu adipeux (l'ensemble des cellules grasses de l'organisme). La lipoprotéine lipase libère les acides gras de leurs transporteurs, ce qui leur permet d'atteindre les cellules grasses et d'y être stockés. Angptl4 circule dans le sang et empêche l'enzyme de libérer les acides gras, limitant ainsi leur stockage. En inhibant Angptl4, le microbiote favorise donc une activité plus élevée de la lipoprotéine lipase, et ainsi une augmentation du stockage de lipides dans les cellules grasses.

– P. G.



Sucres complexes ingérés

Dès 1983, Bernard Wostmann, de l'Université Notre Dame aux États-Unis, et ses collègues avaient observé que des rongeurs sans microbiote avaient besoin de 30 % de calories supplémentaires pour maintenir leur masse corporelle par rapport à des animaux normaux (avec microbiote). Cette observation était cependant passée inaperçue jusqu'à des travaux récents menés par l'équipe de Jeffrey Gordon, de l'Université Washington de Saint-Louis, aux États-Unis – la première à proposer une implication du microbiote intestinal dans le développement de l'obésité.

Les souris obèses ont un microbiote différent

En 2004, J. Gordon et ses collègues ont montré que la quantité de masse grasse présente chez des souris normales (donc avec microbiote) était supérieure de 42 % à celle de souris sans germes du même âge et de la même souche. De plus, la colonisation de ces souris axéniques par un microbiote intestinal aboutissait à une augmentation de 60 % de la masse grasse en deux semaines malgré une réduction de la prise alimentaire. Les biologistes ont proposé plusieurs mécanismes pour expliquer comment le microbiote intestinal

■ L'AUTEUR



Philippe GÉRARD est chercheur au laboratoire Micalis (UMR1319, Inra, AgroParisTech), à Jouy-en-Josas.

pouvait faciliter le stockage des graisses chez son hôte (voir l'encadré ci-dessous).

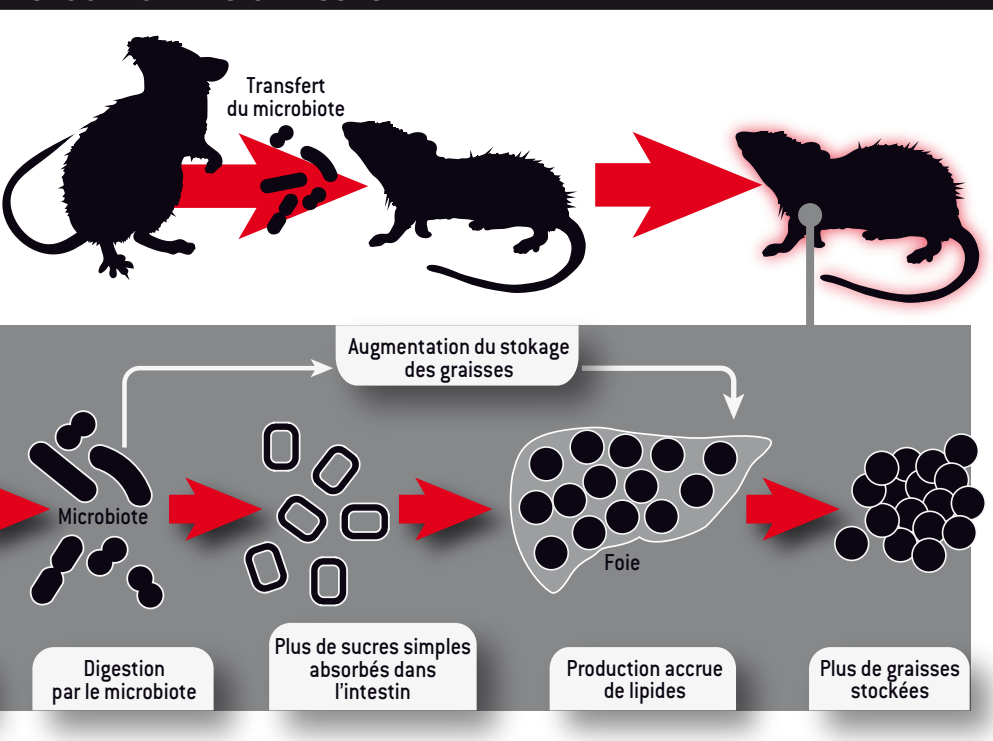
D'une façon ou d'une autre, le microbiote intestinal semblait être un élément clé du contrôle de ce stockage – ce que plusieurs travaux ont confirmé quelques années plus tard. J. Gordon et ses collègues ont observé non seulement que les souris axéniques avaient une masse grasse moins importante que leurs congénères non stériles, mais qu'elles restaient minces en réponse à un régime riche en graisses. Les souris avaient beau ingérer des lipides, elles n'en stockaient pas plus.

De même, notre équipe à l'Inra de Jouy-en-Josas a montré que, soumises à un régime riche en graisses, les souris axéniques prenaient trois fois moins de poids que les souris normales nourries de la même façon. De plus, leur métabolisme des sucres et des graisses était différent : les souris axéniques ainsi nourries présentaient moins de sucres et d'insuline dans le sang et régulaient mieux leur glycémie (la concentration de sucre dans le sang). Elles avaient aussi moins de lipides dans le sang et plus de cholestérol dans le foie. Ces résultats mettaient en évidence l'importance du microbiote intestinal dans la régulation des métabolismes glucidique et lipidique chez l'hôte.

Quelles étaient les bactéries intestinales responsables de ce phénomène ? Pour répondre à cette question, on a d'abord recherché si des souris génétiquement obèses (dont le gène de la leptine, une hormone régulant la satiété, avait été muté) hébergeaient un microbiote différent de celui de souris sauvages. La réponse fut positive : le microbiote des souris obèses présentait une proportion accrue de bactéries de la famille des *Firmicutes* et une plus faible proportion de *Bacteroidetes*, associées à une présence plus importante d'une autre famille, les *Archaea* méthanogènes. Il fallait donc à présent déterminer si les différences de composition du microbiote entraînaient des différences dans le métabolisme des aliments. Notamment, le microbiote des souris obèses extrayait-il de façon plus efficace l'énergie présente dans les aliments ? Plus le nombre de calories extraites est important, plus leur stockage sous la forme de graisse l'est aussi.

Là encore, la réponse fut positive. On a observé, d'une part, que le microbiote de souris génétiquement obèses présentait une plus grande proportion de gènes impliqués dans la digestion des sucres

STOCKAGE DES GRAISSES



© nemiza/shutterstock.com : Pour la Science

■ BIBLIOGRAPHIE

T. Le Roy *et al.*, Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice, *Gut*, vol. 62, pp. 1787-1794, 2013.

V. K. Rida *et al.*, Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice, *Science*, vol. 341, 1241214, 2013.

N. M. Delzenne et P. D. Cani, Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition, *Annual Review of Nutrition*, vol. 31, pp. 15-31, 2011.

P. Gérard et A. Bernalier-Donadille, Les fonctions majeures du microbiote intestinal, *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, vol. 42, pp. S28-S36, 2007.

complexes et, d'autre part, que le nombre de calories résiduelles présentes dans les fèces de ces souris était plus faible que celui de souris minces, signe que les souris obèses récupéraient plus d'énergie des aliments que les souris minces.

L'assimilation des sucres perturbée

Enfin, pour confirmer que des microbiotes distincts modulent de façon différente le métabolisme énergétique de l'hôte, les microbiotes de souris obèses ou de souris non mutées ont été transférés chez des souris sans germes. L'augmentation de la masse grasse s'est révélée plus importante chez les souris qui avaient reçu le microbiote de souris obèses : les souris receveuses avaient acquis des capacités de stockage des graisses comparables à celles de leurs donneuses obèses.

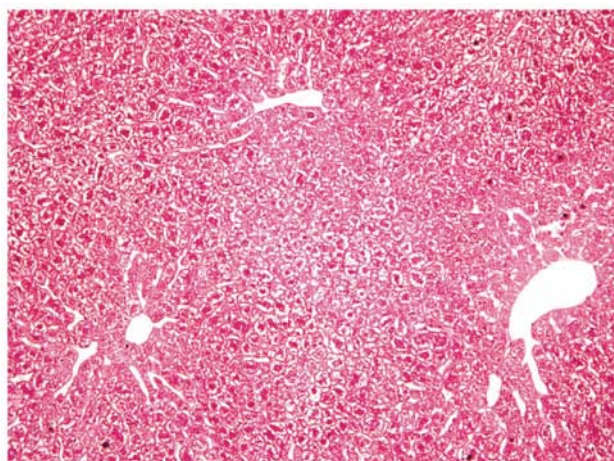
Plus récemment, notre équipe a observé que le type de microbiote implanté influe non seulement sur le développement de l'obésité, mais aussi sur les troubles métaboliques associés. Nous avons remarqué que lorsqu'on administre un régime riche en graisses à des souris normales, certaines, mais pas toutes, développent des troubles métaboliques fréquemment associés à l'obésité, tels qu'une résistance à l'insuline ou une stéatose hépatique – une lésion du

foie liée à une accumulation de graisse dans les cellules hépatiques.

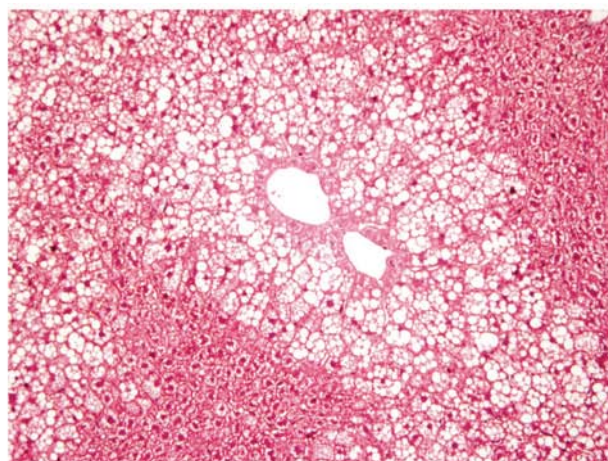
Afin de déterminer si le microbiote intestinal était responsable de ces réponses différentes au régime hyperlipidique, deux groupes de souris axéniques ont été colonisés soit avec le microbiote d'une souris qui avait développé une résistance à l'insuline et une stéatose hépatique, soit avec le microbiote d'une souris qui n'avait pas développé ces complications métaboliques (*voir l'encadré ci-dessous*). Les deux souris donneuses avaient suivi un régime riche en graisses pendant 16 semaines et avaient le même poids. Le groupe ayant reçu le premier microbiote a alors développé une hyperglycémie et une hyperinsulinémie (les concentrations de sucres et d'insuline dans le sang étaient plus élevées que la normale), signes d'un dysfonctionnement du métabolisme des sucres. En revanche, les souris ayant reçu le second microbiote présentaient une glycémie normale. Les premières souris avaient aussi développé une stéatose, contrairement aux secondes.

Ainsi, un nombre croissant d'études utilisant des animaux axéniques et des transplantations de microbiote ont montré que celui-ci peut être une cause du développement de l'obésité et des pathologies associées. Les bactéries responsables de ces effets restent peu connues. Néanmoins, des chercheurs de l'Université de Shanghai, en

TROUBLES MÉTABOLIQUES : LA FLORE INTESTINALE EST AUSSI IMPLIQUÉE



Le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans le développement non seulement de l'obésité, mais aussi des troubles métaboliques associés, telle une stéatose hépatique, une lésion du foie. C'est ce que les auteurs ont montré en implantant dans l'intestin de souris sans germes le microbiote soit d'une souris en bonne santé, soit d'une



souris présentant des troubles métaboliques, dont une stéatose hépatique. Contrairement aux premières (*à gauche*), les secondes ont développé une stéatose hépatique massive en réponse à un régime hyperlipidique, qui se traduit par l'accumulation de gouttelettes de lipides dans les cellules du foie (*à droite, en blanc*).

© Stephan Bouet, Atelier d'histologie, INRA

Le microbiote intestinal en cause dans l'inflammation chronique ?

L'obésité, comme ses complications métaboliques (résistance à l'insuline, diabète de type 2), est associée à une inflammation chronique peu intense. Cette constatation récente a conduit Patrice Cani, de l'Université catholique de Louvain, et ses collègues, à proposer un mécanisme liant le microbiote intestinal et cette inflammation systémique.

Leur hypothèse est que les lipopolysaccharides ou LPS, constituants de la paroi de certaines bactéries présentes dans l'intestin, agiraient comme un facteur déclenchant lors d'une alimentation riche en graisses. Les LPS sont parmi les

molécules les plus inflammatoires. En temps normal, ils sont libérés de façon continue dans l'intestin à la mort des bactéries. Ils sont alors absorbés par les parois intestinales, puis transportés dans l'organisme. Comportant une partie lipidique, ils

atteignent les régions cibles des lipides – le tissu adipeux. Ils sont alors reconnus par des cellules du système immunitaire – des macrophages – qui déclenchent une réaction inflammatoire. La concentration de LPS est cependant trop faible pour que l'inflammation soit détectable.

En revanche, plusieurs études ont montré chez la souris qu'un régime hyperlipidique, en altérant le microbiote intestinal, facilite l'absorption de LPS par la paroi intestinale et augmente sa concentration dans le sang. Cette

augmentation pourrait entraîner une réaction inflammatoire chronique dans tout l'organisme, telle celle observée dans l'obésité et ses complications.

Chez l'homme, le lien de cause à effet n'est pas établi, mais plusieurs études suggèrent que les LPS pourraient jouer un rôle dans l'apparition des troubles liés à un mauvais métabolisme. Notamment, la concentration de LPS dans le sang est plus élevée chez des individus présentant un diabète de type 2.

– P. G.

Chine, ont récemment isolé une bactérie candidate dans l'intestin d'un patient obèse. Implantée seule dans le tube digestif de souris axéniques, cette bactérie, nommée *Enterobacter cloacae* B29, les rend obèses en réponse à un régime hyperlipidique, ce dont seul un microbiote complexe s'était révélé capable jusqu'à présent.

À l'inverse, l'équipe de Patrice Cani, à l'Université catholique de Louvain, en Belgique, a montré que l'espèce *Akkermansia muciniphila* peut avoir un effet protecteur vis-à-vis de l'obésité. Cette bactérie, qui représente 3 à 5 % du microbiote intestinal chez une personne en bonne santé, se nourrit du mucus qui tapisse l'intestin. L'équipe avait observé que, soumises à un régime hyperlipidique, des souris avaient tendance à devenir obèses et que la proportion d'*Akkermansia muciniphila* dans leur microbiote diminuait fortement. Ils ont alors administré cette bactérie aux souris devenues obèses, ce qui a entraîné une perte de poids, en particulier de masse grasse, associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Et chez l'homme ?

Les études chez l'homme ont elles aussi confirmé que les proportions des grandes familles bactériennes dans le microbiote intestinal diffèrent entre personnes obèses et personnes minces. À commencer par la première étude du lien entre microbiote intestinal et obésité chez l'homme, réalisée en 2006 par l'équipe de J. Gordon.

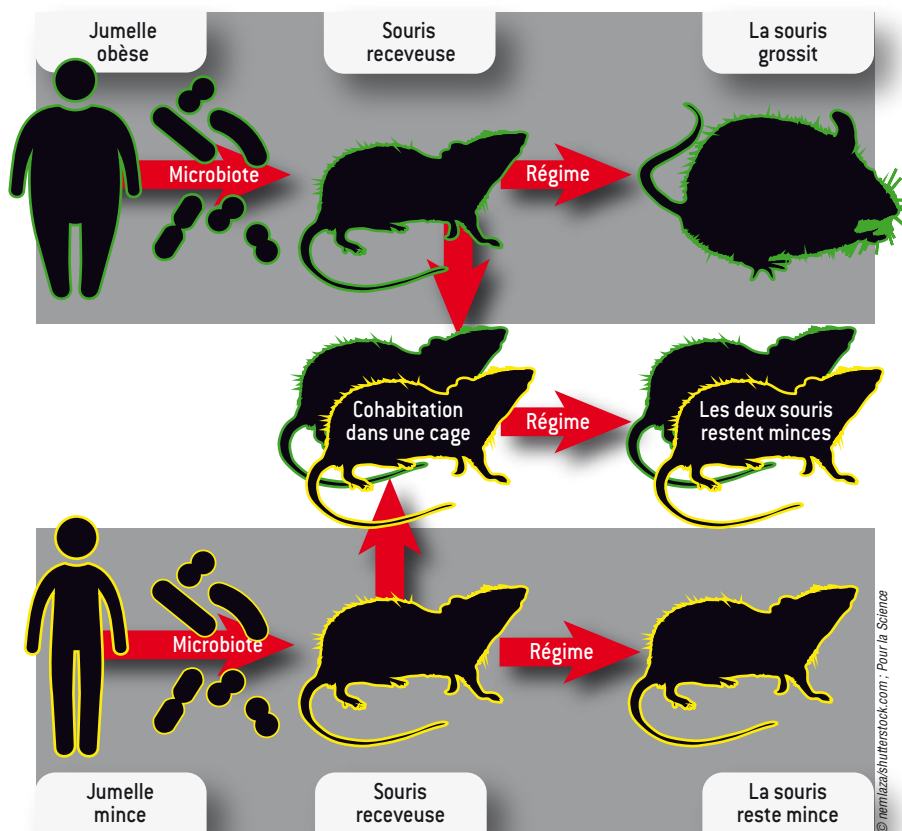
Les biologistes de l'Université Washington ont comparé le microbiote d'humains obèses et minces. Ils ont observé que les sujets obèses hébergeaient une moindre proportion de *Bacteroidetes* et plus de *Firmicutes* que les sujets minces, comme cela avait été décrit chez la souris. La composition du microbiote pouvait-elle changer lorsque les personnes obèses maigrissaient ? Pour le savoir, les biologistes ont soumis les 12 sujets obèses de l'étude à un régime hypocalorique, appauvri soit en lipides, soit en glucides. La perte de poids a permis de restaurer un profil bactérien similaire à celui des sujets minces, indépendamment du type de régime instauré. En outre, plus la perte de poids était importante, plus la proportion de *Bacteroidetes* dans leur microbiote augmentait. Ainsi, la proportion de ces bactéries dans le microbiote semblait liée au degré de surpoids. Avaient-elles un effet protecteur vis-à-vis de l'obésité ?

La réponse obtenue n'est pas claire : après cette première étude chez l'humain, de nombreux laboratoires ont à leur tour comparé le microbiote d'individus minces et obèses, et les conclusions étaient discordantes. Ainsi, une étude réalisée chez des vrais et des faux jumeaux adultes a confirmé que les sujets obèses présentaient une plus faible proportion de *Bacteroidetes* dans leur microbiote que les sujets minces. Mais cette fois, elle était associée à une plus grande proportion d'*Actinobacteria*, tandis que la proportion de *Firmicutes* ne différait pas entre obèses et non obèses. À l'inverse, d'autres études n'ont pas observé

de différence entre obèses et minces dans les proportions de *Bacteroidetes*, ou ont noté une plus grande proportion de cette population chez les individus obèses.

Plus récemment, une étude menée par le consortium international MetaHIT a porté sur une cohorte de 292 adultes danois comprenant 123 personnes non obèses et 169 obèses. Ce projet, coordonné par l'Inra, rassemblait 14 organismes de recherche et industriels européens (France, Allemagne, Danemark, Espagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni) et la Chine. Les chercheurs ont analysé le génome bactérien intestinal de ces individus grâce à une nouvelle technique, la métagénomique quantitative. Il ressort que deux groupes d'individus se distinguent selon le nombre de gènes microbiens différents de leur microbiote. Ainsi, environ un quart des individus sont « pauvres » en espèces bactériennes, avec un microbiome (l'ensemble des gènes du microbiote) constitué de moins de 500 000 gènes bactériens, tandis que le reste de la population héberge un microbiote plus diversifié comprenant 600 000 gènes en moyenne.

Et si l'on retrouve ces deux groupes aussi bien chez les individus obèses que chez les individus non obèses, les personnes pauvres en bactéries intestinales ont un risque plus important que les personnes riches en bactéries de développer des complications liées à l'obésité : diabète de type 2, problèmes lipidiques, hépatiques, cardiovasculaires, voire certains cancers... Par ailleurs, une intervention nutritionnelle



capables de coloniser les souris qui avaient reçu le microbiote de la jumelle obèse. Ces bactéries pourraient donc être responsables de la protection observée.

Ces résultats indiquent qu'il existe non seulement un type de microbiote capable de rendre obèse, mais aussi un microbiote capable de protéger contre le développement de l'obésité et susceptible de remplacer le microbiote obésogène. On pourrait donc imaginer, chez des patients obèses, de remplacer le microbiote intestinal existant par un microbiote capable de limiter le développement de l'obésité.

Soigner avec du microbiote ?

Ce procédé, nommé transplantation fécale, est appliqué depuis des décennies à des patients atteints d'infections récurrentes à *Clostridium difficile*, une bactérie responsable de colites potentiellement mortelles. Dans ce cas, la transplantation fécale se révèle trois à quatre fois plus efficace que les antibiotiques ! Chez des patients obèses, la méthode a été utilisée pour la première fois à l'hôpital de Groningen, aux Pays-Bas. Le microbiote intestinal de donneurs minces a été infusé à des donneurs obèses souffrant d'un syndrome métabolique (un ensemble de symptômes liés à un mauvais métabolisme). Bien que ce traitement n'ait eu aucun impact sur le poids des patients receveurs, leur sensibilité à l'insuline a été améliorée, avec des effets perdurant six semaines après l'infusion du microbiote.

Si cette méthode n'est probablement pas amenée à être généralisée dans le traitement de l'obésité et des pathologies associées, elle montre qu'une modification du microbiote intestinal peut améliorer, chez l'homme, des paramètres physiologiques liés à ces pathologies. De ce fait, de nouvelles stratégies visant à moduler le microbiote intestinal, en particulier nutritionnelles, pourraient voir le jour prochainement afin de combattre le développement de l'obésité. En particulier, l'utilisation de prébiotiques, c'est-à-dire de sucres complexes échappant à la digestion dans l'intestin grêle et favorisant la croissance ou l'activité des bactéries intestinales bénéfiques à notre santé, pourrait corriger les déséquilibres du microbiote associés à l'obésité et contribuer à une perte de poids, dans le cadre d'une prise en charge plus générale de la pathologie. ■

LE MICROBIOTE INTESTINAL D'UNE PERSONNE MINCE peut protéger une souris de l'obésité. C'est ce qu'une équipe a montré en 2013 en transférant le microbiote de couples de jumelles, l'une obèse, l'autre mince, dans l'intestin de souris sans germes. Soumises à un régime pauvre en graisse et riche en fibres, les souris ayant reçu le microbiote « obèse » ont grossi (*en haut*), contrairement aux autres (*en bas*). Mais quand les souris cohabitaient, aucune ne grossissait (*au centre*) : manger les crottes des souris à microbiote « mince » a protégé celles ayant un microbiote « obèse »...

ayant pour objectif de réduire l'indice de masse corporelle de patients obèses s'est révélée plus efficace chez ceux hébergeant un microbiote riche en bactéries.

L'ensemble de ces résultats ne permet donc pas d'établir un type de microbiote intestinal associé à l'obésité, mais suggère plutôt qu'une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques contribue à l'établissement, chez un individu, d'un microbiote spécifique, qui pourrait alors favoriser ou non le développement d'une obésité. Par ailleurs, ces résultats ne permettent pas de déterminer si les différences de microbiote observées chez l'homme sont les causes ou les conséquences de l'obésité.

C'est ainsi que l'idée de transférer des microbiotes humains à des souris axéniques est apparue. En effet, si le microbiote intestinal est la cause de la prise de poids chez certains individus obèses, leur microbiote devrait également être capable de rendre des souris obèses ! Encore une fois, l'expérience a été réalisée par l'équipe de

J. Gordon, en 2013. L'étude a été réalisée avec le microbiote de jumelles dont une seule des deux était obèse. Les microbiotes des sœurs jumelles ont donc été transférés à des souris axéniques. Les souris receveuses ont alors exprimé le même phénotype que les jumelles donneuses : les souris ayant reçu le microbiote de la jumelle obèse sont devenues obèses, tandis que celles ayant reçu le microbiote de la jumelle mince restaient minces. Plus étonnant encore, lorsque les souris ont été mises à cohabiter dans la même cage après le transfert de microbiotes, toutes les souris restaient minces. Comment expliquer ce phénomène ?

Les souris sont coprophages, c'est-à-dire qu'elles mangent leurs crottes et peuvent ainsi échanger leurs microbiotes. Et dans ce cas précis, le microbiote issu de la jumelle mince est capable de supplanter celui de la jumelle obèse et de coloniser l'ensemble des souris. En particulier, des bactéries de la famille *Bacteroidetes* et issues du microbiote de la jumelle mince se sont révélées

Actuellement
en kiosque

DOSSIER POUR LA SCIENCE

Le cri du cœur de Jane GOODALL

La plus célèbre
spécialiste des
chimpanzés ne veut
pas baisser les bras



DOSSIER POUR LA SCIENCE - PRIMATOLOGIE - PALÉONTOLOGIE - ÉTHOLOGIE - PSYCHOLOGIE

Leur avenir est entre nos mains

Nos cousins les grands singes



LE YÉTI A EXISTÉ !

Les humains l'ont
rencontré il y a
3 millions d'années

LES GORILLES

De nouvelles
preuves
de leur culture



N° 86 Janvier-Mars 2015

pouirlascience.fr

n° 86 - 120 pages - prix de vente : 6,95 €

www.pouirlascience.fr

Le site de référence de l'actualité scientifique internationale



Disponible sur

