

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.

L'AUTEUR



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

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

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

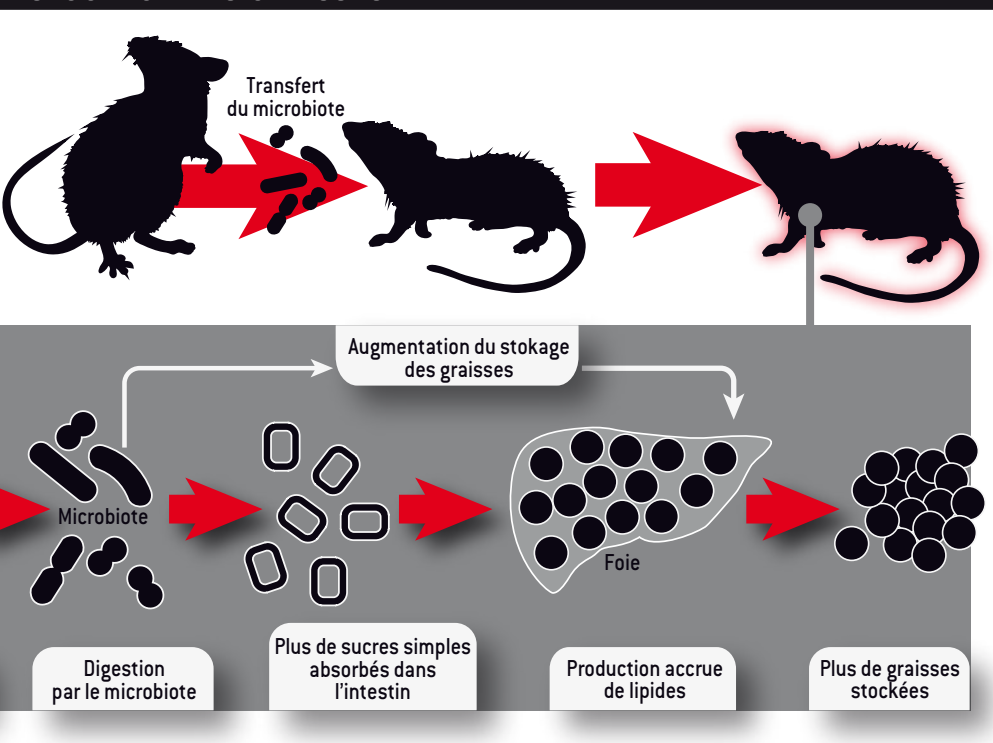
D'une façon ou d'une autre, le microbiote intestinal semblait être un élément clé du contrôle de ce stockage – ce que plusieurs travaux ont confirmé quelques années plus tard. J. Gordon et ses collègues ont observé non seulement que les souris axéniques avaient une masse grasse moins importante que leurs 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