

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).

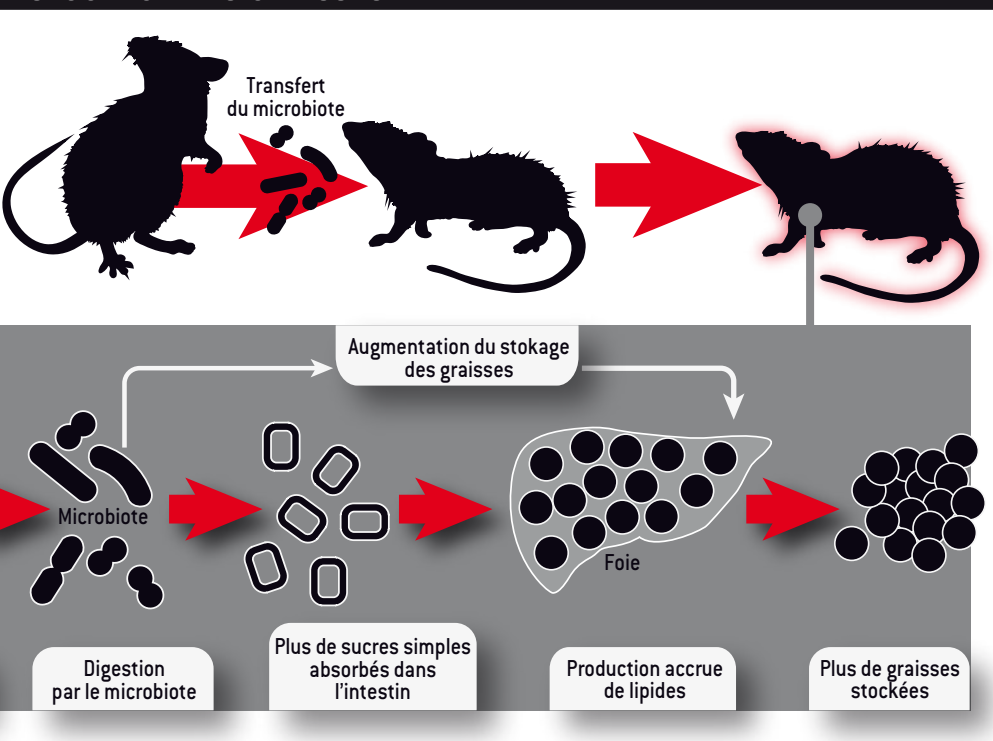
D'une façon ou d'une autre, le microbiote intestinal semblait être un élément clé du contrôle de ce stockage – ce que plusieurs travaux ont confirmé quelques années plus tard. J. Gordon et ses collègues ont observé non seulement que les souris axéniques avaient une masse grasse moins importante que leurs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



© remiaza/shutterstock.com : Pour la Science

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.

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.

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.

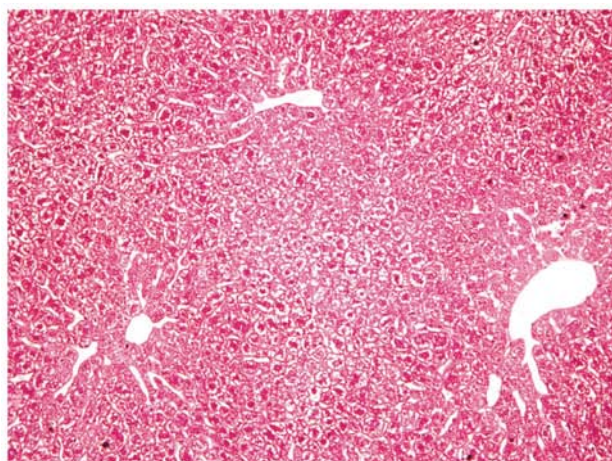
Plus récemment, notre équipe a observé que le type de microbiote implanté influe non seulement sur le développement de l'obésité, mais aussi sur les troubles métaboliques associés. Nous avons remarqué que lorsqu'on administre un régime riche en graisses à des souris normales, certaines, mais pas toutes, 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.

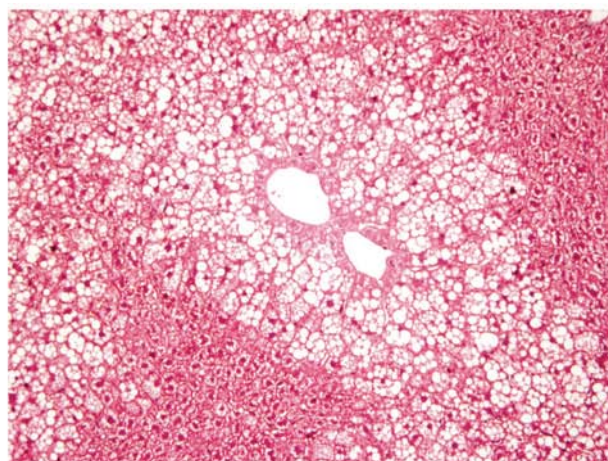
Afin de déterminer si le microbiote intestinal était responsable de ces réponses différentes au régime hyperlipidique, deux groupes de souris axéniques ont été colonisés soit avec le microbiote d'une souris qui avait développé une résistance à l'insuline et une stéatose hépatique, soit avec le microbiote 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 Buet, Atelier d'histologie, INRA