

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. Ridaura *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.

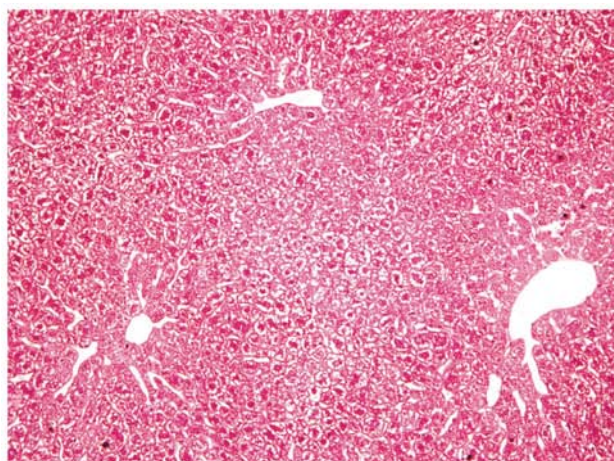
Plus récemment, notre équipe a observé que le type de microbiote implanté influe non seulement sur le développement de l'obésité, mais aussi sur les troubles métaboliques associés. Nous avons remarqué que lorsqu'on administre un régime riche en graisses à des souris normales, certaines, mais pas toutes,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

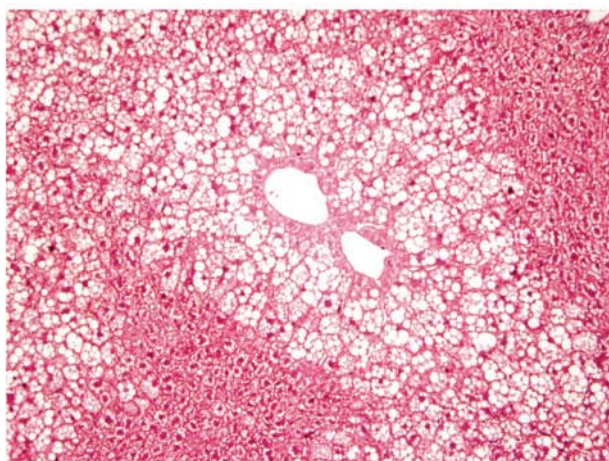
Afin de déterminer si le microbiote intestinal était responsable de ces réponses différentes au régime hyperlipidique, deux groupes de souris axéniques ont été colonisés soit avec le microbiote d'une souris qui avait développé une résistance à l'insuline et une stéatose hépatique, soit avec le microbiote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