

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.

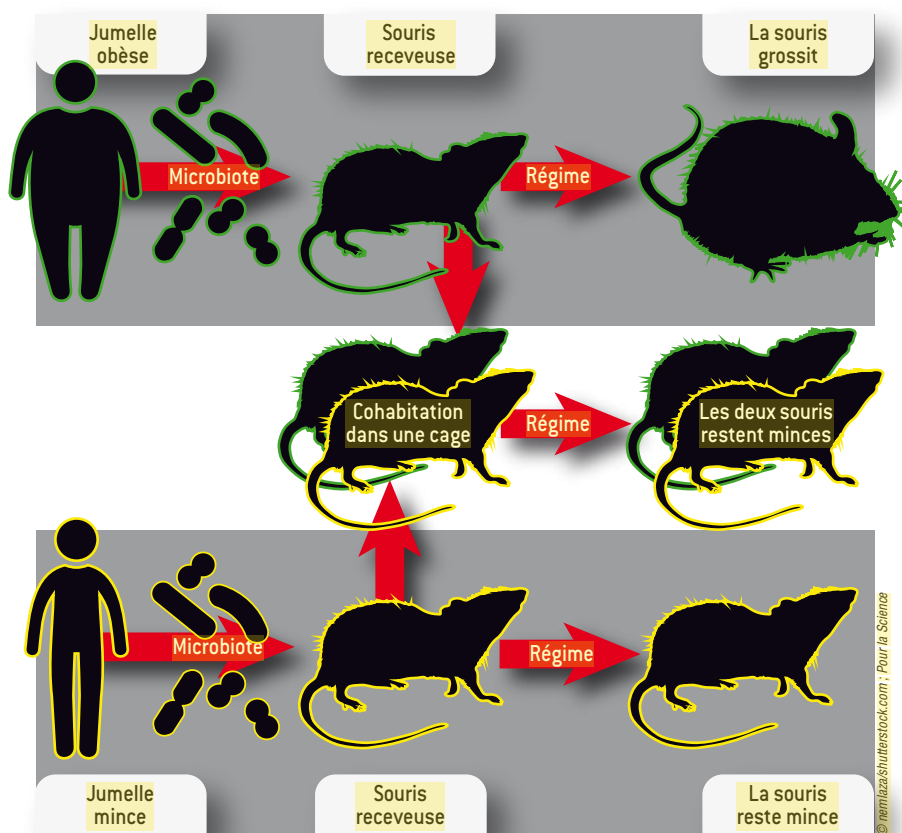
Les biologistes de l'Université Washington ont comparé le microbiote d'humains obèses et minces. Ils ont observé que les sujets obèses hébergeaient une moindre proportion de *Bacteroidetes* et plus de *Firmicutes* que les sujets minces, comme cela avait été décrit chez la souris. La composition du microbiote 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