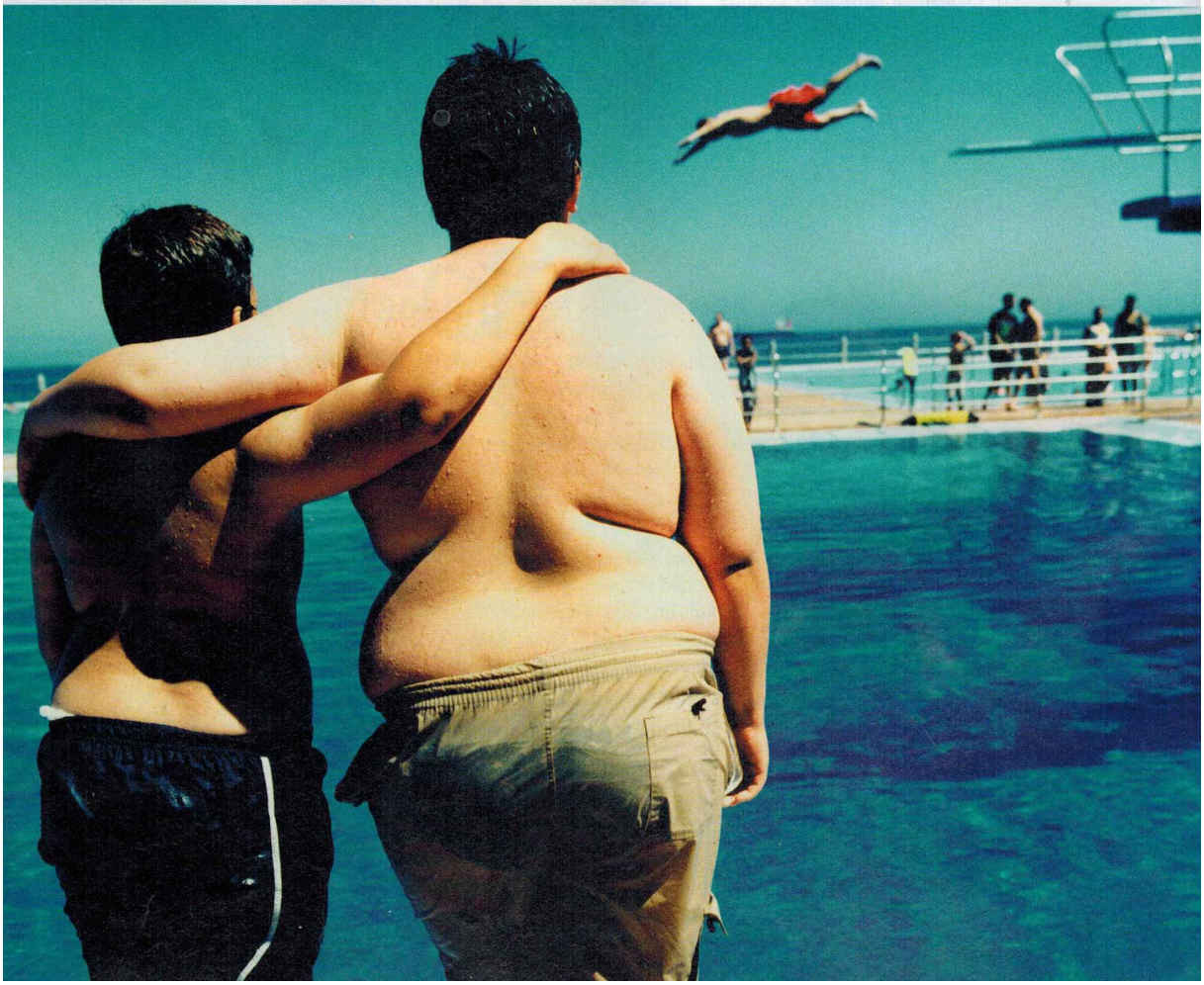
In *La recherche, mai 2009*

DOSSIER • III

EN DEUX MOTS La compréhension des mécanismes de l'obésité s'est profondément modifiée depuis cinq ans. À l'origine de cette évolution, une équipe américaine qui a montré que les bactéries intestinales avaient un impact sur le stockage des graisses de l'organisme. Ces micro-organismes pourraient aussi être impliqués dans les complications de l'obésité. D'où l'idée de traiter cette maladie en modifiant la nature de la flore bactérienne des patients.

Des alliées contre l'**obésité**

L'obésité peut-elle être traitée en absorbant certaines espèces de bactéries ? La question se pose dans quelques laboratoires et services hospitaliers, depuis la découverte du rôle de la flore intestinale dans la prise de poids.



Les bactéries présentes dans notre tube digestif peuvent-elles être à l'origine de l'obésité ? La question est provocante car, on le sait, l'augmentation de l'obésité observée dans le monde – et particulièrement dans les pays anglo-saxons et certains pays en transition économique – est liée à une alimentation déstructurée, trop riche en sucres et en graisses, doublée d'un manque d'activité physique. Ce mode de vie interagit par ailleurs de façon complexe avec des gènes de susceptibilités qui favorisent, par exemple, le stockage des graisses.

À ces facteurs bien connus il faut pourtant ajouter aujourd'hui l'impact des bactéries intestinales, depuis les travaux menés par l'équipe américaine de Jeffrey Gordon de l'université Washington, à Saint-Louis. Dans une très belle étude expérimentale réalisée en 2006, ces chercheurs ont fait grossir des souris minces simplement en leur transplantant la flore intestinale de souris obèses. Ce qui les a amenés à conclure, dans le magazine *Nature* : « *La manipulation des communautés microbiennes de l'intestin pourrait être une autre approche du traitement de l'obésité* [1]. »

La flore intestinale ou microbiote est composée de cent mille milliards de bactéries. Cet ensemble peut être assimilé à un organe à part entière qui participe à la digestion et réalise, pour l'organisme humain, des fonctions qu'il est incapable d'accomplir par lui-même, comme la dégradation de la cellulose des végétaux.

L'étude du lien entre cette flore et le poids a commencé dans les années 1980. Elle repose sur l'utilisation de souris normales et de souris dites axéniques, nées sans flore intestinale et maintenues en milieu stérile pour éviter toute contamination. En 1983, Bernard Wostmann et son équipe de l'université de Notre Dame, aux États-Unis, ont observé que des rongeurs dépourvus de bactéries intestinales devaient absorber 30 % de calories de plus que des souris normales pour maintenir leur masse corporelle. Mais les mécanismes n'ont commencé à être élucidés que récemment, grâce aux travaux de l'équipe de Jeffrey Gordon.

Transfert de flore

En 2004, celle-ci notait que des souris dépourvues de flore avaient une masse grasse inférieure de 42 % à celle des souris normales, alors qu'elles absorbaient un tiers de calories de plus [2]. L'équipe transféra le microbiote de souris normales à des souris axéniques : ces dernières virent leur masse grasse augmenter de 60 % en 14 jours, malgré une réduction de la prise alimentaire.

Comment expliquer cette prise de poids ? Pour Jeffrey Gordon et ses collègues, les bactéries intestinales ont un impact sur la régulation du stockage des graisses dans le tissu adipeux. Ils auraient en effet constaté que la mise en place de la flore intestinale chez la souris axénique provoque chez le rongeur une augmentation de l'activité d'une hormone favorisant le stockage des graisses, la lipoprotéine lipase (LPL). Son rôle est d'hydrolyser* les acides gras, ce qui leur permet d'être captés et stockés par les cellules adipeuses.

L'augmentation de l'activité de cette lipase serait liée à l'inactivation, par les bactéries intestinales, d'une molécule « signal » produite au niveau de l'intestin : le facteur FIAF (*Fasting-Induced Adipose Factor*). Ce dernier agit en effet comme inhibiteur de la lipoprotéine lipase. Sans lui, la lipase fonctionnerait à plein régime, et les cellules adipeuses constitueraient leurs réserves en triglycérides. D'ailleurs, lorsque l'équipe de Jeffrey Gordon a réduit chez la souris l'expression de FIAF, en inactivant son gène, les lipides se sont accumulés dans le tissu adipeux des rongeurs. Ils ont pris du poids. Toutefois, le lien entre le facteur FIAF, produit localement au niveau de l'intestin, et la constitution de réserves de graisses dans l'ensemble de l'organisme reste à confirmer par de nouvelles expériences, tout comme le mécanisme de suppression de FIAF par le microbiote intestinal.

Plus de *Firmicutes*

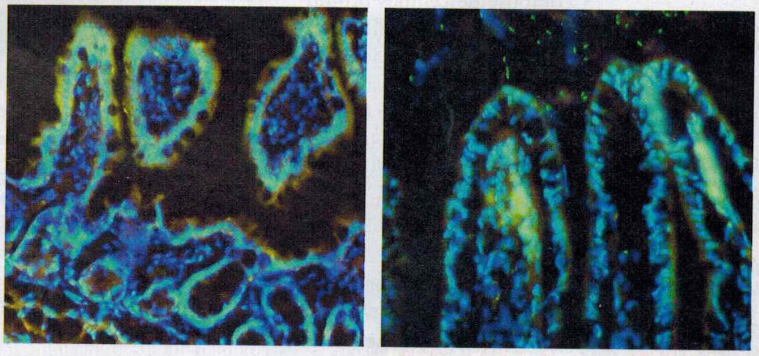
En 2006, l'équipe de Jeffrey Gordon s'est penchée sur la nature elle-même du microbiote [3]. Elle a transféré la flore intestinale de souris obèses à des souris axéniques. Ces dernières sont devenues obèses. Pour comprendre l'origine de ce phénomène, les chercheurs ont analysé les bactéries présentes chez les souris ⇨

Karine Clément est professeur de médecine à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et responsable de l'unité « nutriomique » de l'Inserm (U872)-université Paris-VI, les Cordeliers, Paris.

Joël Doré est directeur de recherche INRA et directeur adjoint au sein de l'unité écologie et physiologie du système digestif, à l'INRA, à Jouy-en-Josas.

* L'**hydrolyse** est la décomposition chimique d'une molécule par fixation sur cette dernière de molécules d'eau.

Fig.1 Un rôle dans les complications de l'obésité



L'INTESTIN D'UNE SOURIS soumise à un régime équilibré (à gauche) diffère de celui d'une souris suivant un régime gras (à droite). Dans le premier cas, peu de bactéries adhèrent à la paroi intestinale, tandis qu'elles sont nombreuses (points verts) chez la souris mal alimentée. Un régime trop gras modifie la composition des bactéries intestinales. Certaines ont, dans leur paroi, une molécule capable de déclencher un mécanisme responsable des complications de l'obésité.

© C. CHABO ET R. BURCELIN / INSERM

⇨ en surpoids et les souris minces, et ont noté une différence. On sait aujourd'hui que 85 % des bactéries intestinales appartiennent à deux grands groupes : les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* [4]. Or le rongeur obèse présente beaucoup plus de bactéries du premier groupe que le rongeur mince et relativement moins de bactéries du second groupe.

Ce phénomène ne semble pas spécifique de la souris : l'équipe a constaté cette différence de proportions entre *Firmicutes* et *Bacteroidetes* chez une douzaine d'hommes obèses. De plus, un régime hypocalorique induisant une perte de poids de 6 % a entraîné chez ces volontaires une modification du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes*, qui a tendu progressivement vers celui des sujets minces. Ce résultat n'a pas été observé chez des Écossais soumis à un régime [5]. Toutefois, l'ensemble des données obtenues sur l'homme et sur la souris suggère clairement une relation entre la composition du microbiote (son « profil ») et les variations pondérales.

Chose intéressante, les bactéries n'auraient pas uniquement une influence sur le stockage de l'énergie et la prise de poids. Elles pourraient aussi favoriser certaines complications de l'obésité (diabète, pathologies cardio-vasculaires, cancers…). Or ces dernières sont bien ce qu'il y a de plus préoccupant dans l'épidémie actuelle d'obésité, tant leur coût économique et humain est important. Les complications seraient liées à une inflammation chronique dite de bas-grade, entretenue par le tissu adipeux. L'obésité se caractérise en effet par un dysfonctionnement du tissu adipeux qui libère dans le sang une quantité accrue de molécules inflammatoires (interleukines, chémokines).

Outre les adipocytes, cellules spécialisées dans le stockage de lipides, le tissu adipeux est composé de cellules produisant des molécules inflammatoires, comme les macrophages. Ces derniers s'accumulent dans le tissu graisseux en proportion de son expansion. Avec la prise de poids, ils libèrent donc de plus en plus de molécules qui créent un état inflammatoire de bas-grade. D'ailleurs la perte de poids, connue pour améliorer des risques associés à l'obésité, entraîne une diminution de cette inflammation dans le sang et dans le tissu adipeux [6].

Les études menées par Rémy Burcelin, de l'Inserm, à Toulouse, suggèrent que le microbiote intestinal pourrait justement favoriser cette inflammation. En effet, la dégradation de certaines bactéries dans l'intestin entraîne la libération d'un constituant majeur de leur paroi, le lipopolysaccharide (LPS). Or, des perfusions de LPS ont provoqué chez la souris un état d'inflammation bas-grade typique de l'obésité. En outre, des études réalisées par l'équipe toulousaine sur l'homme ont montré qu'une augmentation des taux de LPS circulant dans le sang était associée à une consommation accrue de lipides au cours du repas [7].

Les études menées sur le lien entre flore intestinale et obésité ont ouvert un champ d'exploration totalement inédit. Et de nombreuses questions. Par exemple, la modification du microbiote chez l'homme est-elle responsable de l'obésité ou traduit-elle plutôt une adaptation de la flore microbienne à de hauts niveaux d'apports alimentaires ? Nous l'ignorons. Quant à la question de l'exploitation thérapeutique de ces résultats, elle reste posée. Afin de modifier la flore bactérienne d'une personne obèse, on peut en effet imaginer apporter dans son alimentation des prébiotiques (nutriments qui permettent le développement de certains groupes de bactéries), ou des probiotiques, autrement dit des bactéries vivantes ayant des effets bénéfiques pour la santé. Mais cette intervention permettrait-elle de moduler l'absorption énergétique ? Ce n'est pas certain.

Étude clinique

Pour le savoir, il faut affiner notre connaissance du microbiote et savoir comment il évolue avec les fluctuations du poids. Les agences françaises et européennes financent donc actuellement plusieurs programmes visant à caractériser précisément les composants bactériens du microbiote (lire « Notre seconde réserve de gènes », p. 31). C'est cette approche qui est menée par une très large étude française, le projet MicroObes, financée par l'Agence nationale de la recherche et réunissant un réseau d'experts en microbiologie, des cliniciens spécialistes de l'obésité et le Centre national de séquençage du génoscope-CEA, à Évry. Outre un séquençage précis des génomes combinés du microbiote intestinal humain, les cliniciens du réseau mènent une étude chez 50 personnes. Elle consiste à déterminer l'évolution de la nature du microbiote au cours d'une phase de perte de poids induite par un régime puis d'une phase de stabilisation. Parallèlement, les changements métaboliques, anthropométriques (masse grasse, tour de taille) et les paramètres inflammatoires sont mesurés de manière à pouvoir dresser une corrélation fine entre des profils du microbiote (ou des bactéries spécifiques) et les modulations métaboliques et inflammatoires observées lors des variations pondérales. Une étude clinique est enfin menée en Chine chez des sujets recevant une alimentation traditionnelle ou occidentale, afin de voir si le régime alimentaire modifie le profil du microbiote. ■■ K. C. et J. D.

Un changement de régime alimentaire entraîne une modification de la flore

[1] R. E. *Ley et al., Nature, 444,* 1022, 2006.

[2] S.H. Duncan *et al., Int. J. Obes, 32,* 1720, 2008.

[3] R. Cancello *et al., Diabetes, 54,* 2277, 2005.

[4] J. Amar *et al., Am. J. Clin. Nutr., 87,* 1219, 2008.

[5] F. Bäckhed *et al., PNAS, 101,* 15718, 2004.

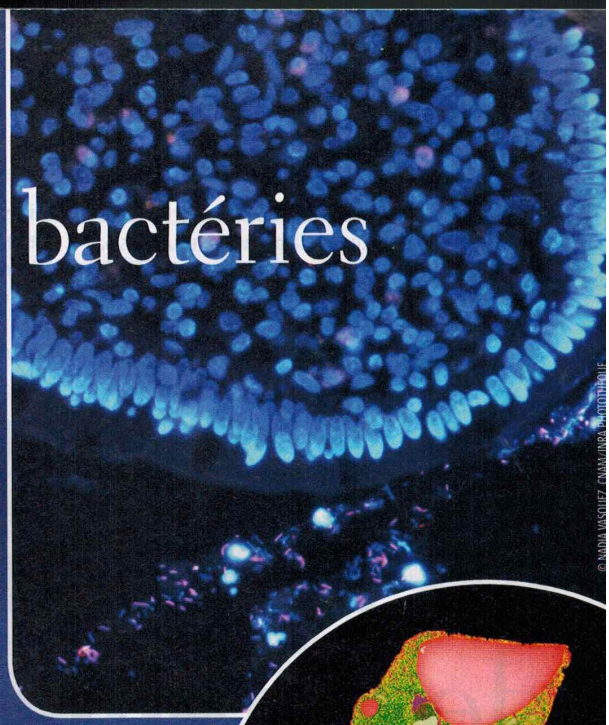
[6] P.J. Turnbaugh *et al., Nature, 444,* 1027, 2006.

[7] C. Manichanh *et al., Gut, 55,* 205, 2006.

DOSSIER • IV

Soigner par les bactéries

Le rôle bénéfique de certaines bactéries intestinales a été mis en évidence dans plusieurs maladies. Des essais cliniques sont en cours.



© NADIA VASQUEZ, CNAM/INRA PHOTOTHÈQUE

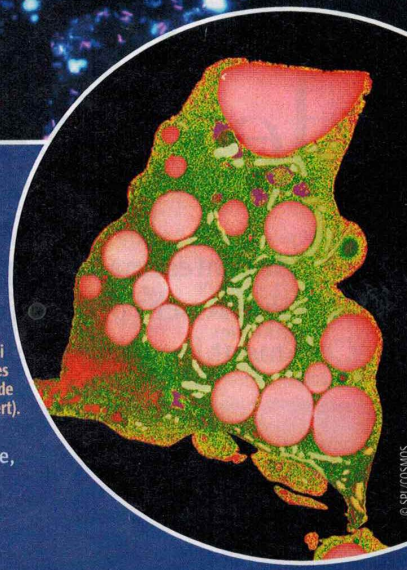
Des bactéries intestinales, à droite, côtoient la muqueuse de l'intestin d'un patient atteint de la maladie de Crohn, à gauche.

Maladie de Crohn

MALADIE : inflammation chronique du tube digestif, caractérisée par des douleurs abdominales et des diarrhées.

SUJETS DE L'ÉTUDE : l'homme et la souris.

OBSERVATION : l'utilisation de la bactérie intestinale *Fæcalibacterium* pourrait permettre de lutter contre la maladie de Crohn. Une équipe française a étudié la flore intestinale de patients ayant subi une ablation de la partie atteinte de leur tube digestif. Ceux qui n'ont pas fait de récidives présentaient un taux important de *Fæcalibacterium*. Ingérée par des souris atteintes de colites sévères, cette bactérie a limité la gravité de la maladie.



© SPL/COSMOS

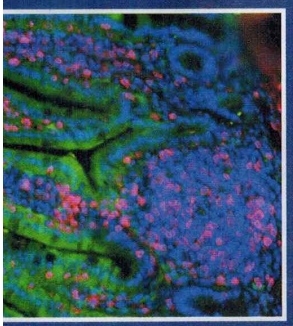
Cette coupe de tissus adipeux montre, en rose, les cellules qui accumulent les graisses, les adipocytes, entourées de tissu conjonctif (en vert).

Obésité

MALADIE : développement excessif du tissu adipeux, entraînant des complications : diabète, maladies cardio-vasculaires, etc.

SUJETS DE L'ÉTUDE : l'homme.

OBSERVATION : les hommes obèses présentent une flore bactérienne différente des hommes minces. Ils ont davantage de bactéries du groupe des *Firmicutes* et moins de bactéries du groupe *Bacteroidetes*. Soumis à un régime, ils présentent une flore bactérienne proche de celle des hommes minces. Rétablir le rapport entre ces bactéries pourrait-il permettre de traiter l'obésité ? Cela reste à déterminer.



Partie finale de l'intestin grêle, l'iléon (en vert) contient des cellules immunitaires (en rouge).

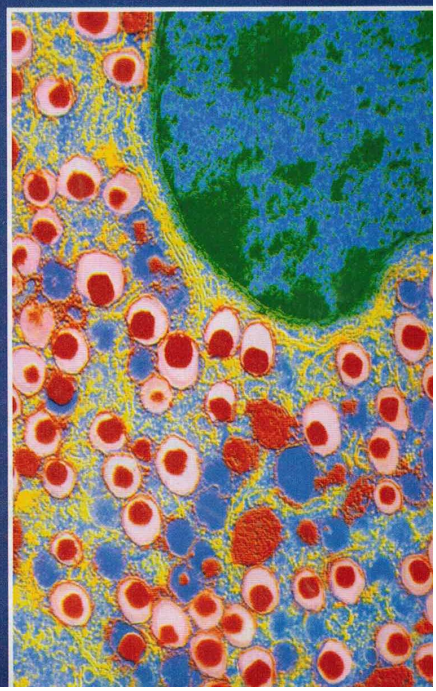
Allergies

MALADIE : réaction anormale de l'organisme au contact d'une substance.

SUJETS DE L'ÉTUDE : l'homme.

OBSERVATION : Des études épidémiologiques ont montré que les enfants allergiques présentaient, dans certaines allergies, une augmentation des bactéries *Clostridium* et, dans d'autres, une diminution des *Bifidobacterium*. Des résultats contestés.

© G. EBERL/ LAB. OF LYMPHOID TISSUE DEVELOPMENT / INSTITUT PASTEUR



Dans cette cellule du pancréas, sécrétrice d'insuline, le noyau, en bleu, est entouré de granules (en rose) remplies de l'hormone (points rouges).

Diabète de type 1

MALADIE : pathologie auto-immune où les cellules du pancréas sont détruites par le système immunitaire, diminuant la sécrétion d'insuline.

SUJETS DE L'ÉTUDE : la souris.

OBSERVATION : Une équipe américaine est parvenue à protéger du diabète des souris. Elle a travaillé sur des animaux mutants qui développent un diabète à l'âge adulte. Leur système immunitaire, incapable de reconnaître les bactéries, n'en a pas contrôlé le développement. Une nouvelle combinaison de bactéries s'est mise en place, et les souris n'ont pas développé de diabète, malgré leur prédisposition. Des lactobacilles pourraient être à l'origine de cet effet protecteur.