

MICROBIOTE OU FLORE INTESTINALE Il s'agit de l'ensemble des micro-organismes (bactéries, archées, champignons, virus) vivant dans l'intestin. Plus de 1000 espèces de bactéries sont présentes chez l'homme et plus de 160 par individu.

BACTÉRIES Organismes microscopiques unicellulaires dépourvus de noyau. Elles peuvent favoriser le bon fonctionnement de l'organisme ou au contraire perturber celui-ci.

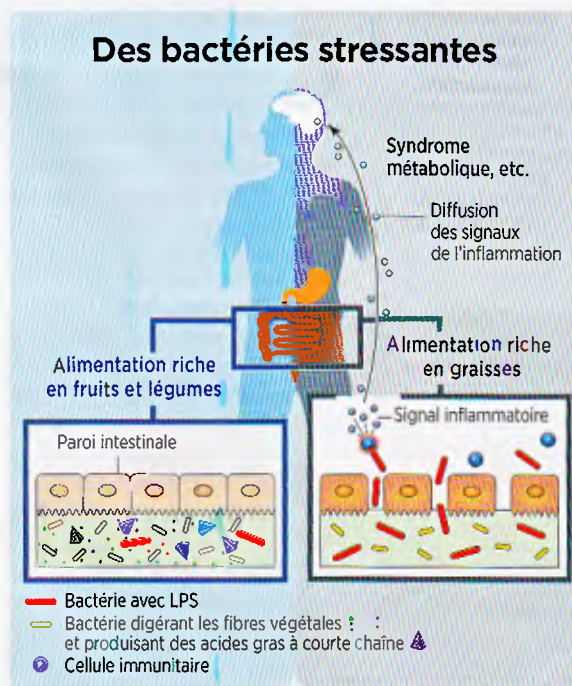
PROBIOTIQUE Bactérie ou levure ayant des propriétés bénéfiques pour l'organisme qui peut être ajoutée vivante à l'alimentation.

La flore intestinale influe sur notre appétit

Les bactéries présentes dans les intestins ont une action beaucoup plus importante que de simplement faciliter la digestion. Et si notre flore intestinale était responsable de troubles alimentaires comme l'anorexie et la boulimie ? Explications.

Par Pierre Kaldy

LONGTEMPS, L'ANOREXIE MENTALE ET LA BOULIMIE, ces deux dérèglements du comportement alimentaire, ont été considérées comme des symptômes d'un déséquilibre d'ordre psychologique. Mais la découverte faite par Serguei Fetissov et ses collègues de l'unité « Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau » de l'Inserm, à Rouen, pourrait bien bouleverser la donne. Les chercheurs ont en effet trouvé que, sous l'effet du stress, certaines bactéries (voir *lexique ci-dessus*) présentes dans notre système digestif pourraient modifier leur comportement et, de fait, influencer... sur le nôtre. L'ensemble de ces bactéries, au nombre de 100 000 milliards, forme ce que l'on appelle le microbiote intestinal (voir *lexique*). Réunies, elles pèsent autour de 1,5 kg et sont dix fois plus nombreuses que toutes les cellules de notre corps. Sous l'influence d'un stress,



Obésité et diabète de type II pourraient découler de l'inflammation provoquée par le passage de certaines bactéries avec LPS à travers la paroi intestinale quand celle-ci est rendue moins étanche par une alimentation déséquilibrée.

certaines produisent une protéine (ClpB) qui a une particularité étonnante que les chercheurs ont détaillée dans leur étude parue dans la revue *PLOS ONE* : elle mime l'hormone de la satiété, la mélanotropine. Autrement dit, elles pourraient envoyer au cerveau un message chimique régulant l'appétit. C'est du moins ce que laissent penser des travaux de l'Inserm sur une soixantaine de personnes souffrant de troubles alimentaires. Toutes possèdent, en effet, davantage d'anticorps reconnaissant à la fois l'hormone et la protéine bactérienne. Des expériences concordantes ont également été menées sur des souris. Exposées à des bactéries produisant la ClpB, ces animaux perdent rapidement du poids avant de réduire leur alimentation. De là à émettre des hypothèses sur les origines biologiques de l'anorexie, il n'y a qu'un pas qu'est prêt à franchir Serguei Fetissov :

BETTY LAJON



Anorexie, obésité, la faute à nos bactéries ?

100 000 milliards sont présentes dans l'intestin humain dont certaines produiraient des protéines impliquées dans le mécanisme de la satiété.

« Il y a dix ans, personne ne voulait entendre que le microbiote influe sur le comportement. Aujourd'hui, nous pouvons reconstituer un scénario pour l'origine microbienne des troubles alimentaires. » Le scénario serait le suivant : sous l'effet d'un stress psychologique (dû à une situation familiale difficile, par exemple), des bactéries du microbiote produiraient davantage de ClpB qui, en passant dans le sang, ferait chuter l'appétit.

Des antibiotiques contre les bactéries pathogènes

Ce nouveau stress perturberait en retour la muqueuse intestinale, qui deviendrait plus perméable aux bactéries. Le système immunitaire, stimulé par ce dérèglement, produirait des anticorps contre la ClpB qui affecteraient à leur tour durablement le comportement alimentaire. Une découverte qui ouvre, bien sûr, des pistes thérapeutiques. « Nous pouvons envisager un nouveau type de traitement pour les troubles du comportement alimentaire, confirme Sergueï Fetissov. Le patient pourrait être traité par antibiotiques afin d'éliminer en partie les bactéries pathogènes, puis il recevrait des bactéries bénéfiques, appelées probiotiques, pour protéger et consolider sa muqueuse intestinale. » Des tests devront bien sûr être menés pour vérifier ces hypothèses et spécifier la durée de ce traitement éventuel.

L'influence d'un autre composé bactérien, le lipopolysaccharide (LPS), est également progressivement mise au jour par les chercheurs et serait largement impliquée dans des pathologies comme l'obésité et le diabète de type II. « Le LPS, issu des bactéries dites à Gram négatif, est une molécule très inflammatoire, précise Nathalie Castanon de l'unité de psycho-neuro-immunologie et nutrition de l'Inra, à Bordeaux. Nous venons de montrer que son

PHOTO: P. HARRIS, S.P. / CORBIS / SYGMA / CONTRASTO / E. R. / 3 ANS

NEUROLOGIE

Le microbiote jouerait aussi un rôle dans l'autisme



Certains troubles autistiques seraient dus en partie à une substance bactérienne.

Le système nerveux pourrait, lui aussi, être directement influencé par notre microbiote. L'effet positif d'un probiotique sur le fonctionnement neurologique a en effet été récemment montré par l'équipe d'Elaine Hsiao à l'Institut de technologie de Californie. Les chercheurs ont amélioré plusieurs symptômes de l'autisme chez la souris en lui administrant une bactérie humaine, *Bacteroides fragilis*,

connue pour favoriser la cohésion de la paroi du côlon. Un régime d'une semaine de ce probiotique après le sevrage des souris a corrigé plusieurs troubles psychomoteurs, l'anxiété et l'absence de communication. Les chercheurs ont ainsi déterminé que ces troubles pouvaient être dus à une substance bactérienne diffusant dans le sang. Une molécule analogue a d'ailleurs été retrouvée

chez les personnes autistes, dont le système digestif est souvent perturbé et appauvri en bactéries productrices d'acides gras à courte chaîne. Par ailleurs, la consommation pendant deux mois d'un autre probiotique, *Lactobacillus casei*, a sensiblement réduit l'anxiété chez des patients atteints du syndrome de fatigue chronique dans une étude réalisée en 2009 par des chercheurs de Toronto, au Canada.

► passage dans le sang lors d'une alimentation de type occidental, riche en graisses saturées, induit la production de substances qui affectent le fonctionnement du cerveau chez la souris. Ce mécanisme pourrait expliquer les troubles anxieux et dépressifs qui accompagnent souvent l'obésité due à la "malbouffe". » L'organisme serait ainsi « intoxiqué » par des substances produites par le microbiote suite à l'altération de la perméabilité du côlon due à une alimentation déséquilibrée ou au stress (voir l'infographie p. 62). Le besoin de calmer cette

anxiété par la nourriture ou la boisson ne ferait que renforcer cet « effet boule de neige ». « On pensait que l'on était déprimé en raison de son obésité, mais l'inverse est probablement aussi vrai, ajoute Nathalie Castanon. Et agir grâce à des probiotiques pourrait offrir une nouvelle possibilité de casser ce cercle vicieux. »

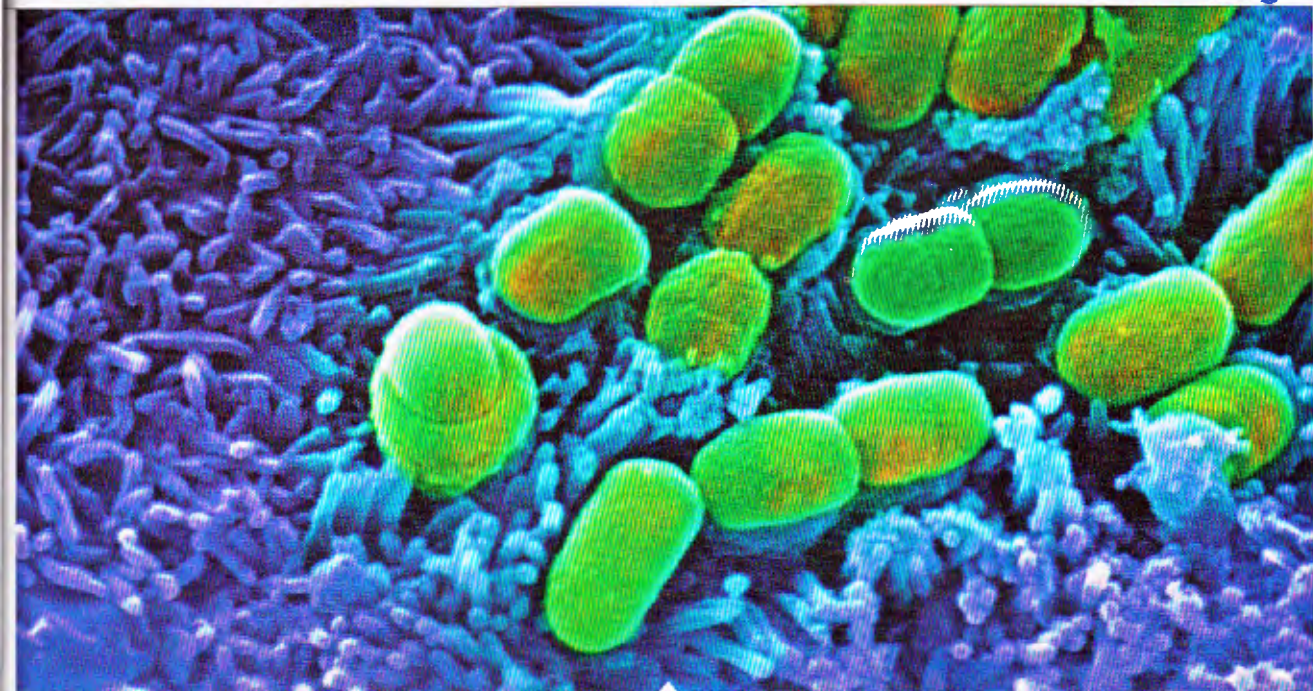
Un rôle plus direct des bactéries intestinales dans l'obésité était déjà apparu dès 2006 quand des chercheurs américains de l'université Washington de Saint Louis (Missouri) ont montré

que le transfert du microbiote de souris obèses à d'autres souris sans microbiote suffisait à les faire grossir anormalement. En 2013, une équipe franco-américaine est parvenue à montrer que c'était également le cas en utilisant des bactéries propres au système digestif humain. Ainsi, en ajoutant des éléments du microbiote de personnes minces chez les souris, les chercheurs les ont protégées de l'obésité.

Faible diversité bactérienne et syndrome métabolique

La recherche sur le génome du microbiote intestinal des personnes obèses effectuée avec le projet européen MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) a révélé qu'une faible diversité bactérienne caractérise les personnes à risque de contracter un syndrome métabolique, ensemble de troubles glycémiques, lipidiques ou vasculaires liés à l'obésité et qui peut notamment conduire à un diabète de type II. Enfin, une étude coordonnée par Karine Clément, de l'Institut de cardiométabolisme et de nutrition (Ican) et de l'université Pierre-et-Marie-Curie à Paris, vient de montrer que plus le régime alimentaire est riche en pommes de terre, sucreries et boissons sucrées de synthèse, plus les personnes en surpoids présentent des marqueurs d'inflammation métabolique et un microbiote appauvri.

Peu diversifié, le système intestinal des personnes obèses ou souffrant d'un diabète de type II semble aussi manquer singulièrement de certaines bactéries bénéfiques. Une famille d'entre elles, les *Christensenellaceae*, est capable, à elle seule, de corriger la transmission de l'obésité chez la souris lorsqu'elle est ajoutée au microbiote. Cela a été révélé dans une vaste étude menée par des chercheurs américains de l'univer-



STEFANIE SCHULLER/SPUR/AFANE

La bactérie « *Escherichia coli* » (ici en vert sur des villosités intestinales) porte du LPS, molécule qui jouerait un rôle dans les troubles psychiques liés à l'obésité.

sité Cornell (Ithaca, État de New York), publiée cette année, qui a comparé plus de 400 jumeaux obèses ou non. Une autre bactérie, *Akkermansia muciniphila*, rare chez les souris obèses, avait déjà été associée à une amélioration du métabolisme et à une réduction de l'inflammation par l'équipe de Patrice Cani à l'Université catholique de Louvain (Belgique), en 2013. Et ce pouvoir thérapeutique de certaines bactéries avait aussi été suggéré dès 2012 par la première transplantation de matière fécale d'un volontaire mince à des patients atteints d'un syndrome métabolique. L'expérience, réalisée par l'équipe de Fredrik Bäckhed à l'université de Göteborg

(Suède), a permis de corriger temporairement leur glycémie élevée à jeun.

Une alimentation riche en fibres change le microbiote

Le point commun de toutes ces bactéries bénéfiques ? Elles sont capables de digérer dans le côlon certains sucres complexes composant les fibres végétales. Elles produisent alors des acides gras à chaînes courtes, tels que le butyrate, l'acétate ou le propionate. Or le butyrate est la source d'énergie privilégiée des cellules épithéliales du côlon qui forment normalement une paroi étanche aux bactéries. De plus, ces petits acides gras, qui diffusent facile-

ment, sont aussi connus pour leur puissant effet anti-inflammatoire sur le système immunitaire. Plus étonnant encore, ils vont stimuler — par l'intermédiaire des nerfs vagues et spinaux innervant les intestins — la production de glucose, comme l'ont montré Gilles Mithieux et son équipe Nutrition et cerveau de l'Inserm, à Lyon. « Cette production de glucose réduit la sensation de faim et le besoin d'accumuler de l'énergie par l'organisme, précise le chercheur, ce qui fait perdre du poids aux animaux. » Adopter une alimentation riche en fibres produit un changement rapide et profond du microbiote en faveur de bactéries capables de réguler l'appétit. « On sait depuis longtemps que la consommation de fibres végétales réduit les risques d'obésité, de diabète et de troubles cardio-vasculaires, conclut le chercheur. L'explication de cet effet bénéfique réside probablement pour une bonne part dans ces bactéries. » Manger des fruits et des légumes pour conserver la santé ? Le slogan est bien connu mais un détour par notre microbiote permet désormais de comprendre pourquoi. ■

OBÉSITÉ

Les effets désastreux des édulcorants

Les édulcorants de synthèse dérégleraient le microbiote, selon une étude publiée en 2014 par des chercheurs Israéliens de l'Institut Weizmann dans *Nature*. Chez des souris recevant ces édulcorants, le microbiote se trouve en effet modifié et induit une glycémie (taux de sucre dans le sang) plus élevée à jeun. Chez l'homme, la consommation régulière de ces succédanés de sucre serait associée à une augmentation de la glycémie et à l'obésité. Ces résultats, joints au fait que la commercialisation des édulcorants a coïncidé avec l'explosion du nombre d'obèses, font dire à ces scientifiques que les édulcorants peuvent avoir exacerbé l'épidémie... qu'ils étaient censés prévenir.