

La modification du microbiote intestinal a-t-elle un avenir dans la prise en charge de l'obésité ?

RÉSUMÉ : L'obésité résulte d'une interaction gène-environnement. Depuis quelques années, l'implication de facteurs comme le microbiote intestinal, jouant un rôle dans le contrôle de la balance énergétique et l'inflammation de bas grade, est évoquée. Des modifications qualitative et quantitative du microbiote intestinal ont été décrites suggérant même que celles-ci auraient un rôle plus important dans la pathogenèse de l'obésité que des variations du génome humain. Ces découvertes récentes laissent à penser que modifier le microbiote intestinal de patients obèses pour obtenir une diversité bactérienne "normale" qualitativement et quantitativement pourrait être une approche thérapeutique dans la prise en charge de ces patients.



→ J. LEMALE

Service de Gastro-Entérologie
et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.

Les causes de l'obésité sont multiples, principalement d'ordre génétiques. Au cours de ces dernières décennies, l'expansion de l'environnement obésogène a favorisé l'expression phénotypique des individus dont les enfants prédisposés à une obésité. Les progrès sur la connaissance du microbiote avec le développement des techniques de métagénomique ainsi que les programmes internationaux (MetaHIT, *Human Microbiome Project*) ont permis de mieux connaître quantitativement et qualitativement le microbiote intestinal et d'en comprendre les liens avec des pathologies tels que l'obésité.

Microbiote et facteurs environnementaux : implication dans la prise de poids ?

Le fœtus et l'enfant à la naissance ont un intestin dépourvu de micro-organismes, il existe une colonisation progressive dès la rupture des membranes fœtales

avec les bactéries maternelles fécales et vaginales. L'alimentation des premiers mois de vie influence également le microbiote. Les enfants avec un allaitement maternel ont une prédominance de bifidobactéries alors que les enfants avec un allaitement artificiel ont un microbiote plus riche en *Clostridium* [1]. On considère que l'équilibre de la flore intestinale est atteint vers la 3^e année de vie ; le microbiote est alors proche du microbiote adulte.

Chez l'adulte, le microbiote colique est relativement stable avec normalement un rapport firmicutes/bactéroidetes (F/B) de 10/1. Après la prise d'une antibiothérapie, la flore intestinale retrouve sa composition initiale en 1 à 2 mois. Cependant, en cas d'agressions répétées, une altération durable pourrait se produire, entraînant alors une dysbiose (c'est-à-dire une modification des grands groupes bactériens). On sait que le rapport F/B est modifié en cas de prise de traitements comme les anti-acides ou les antibiotiques. Cette dysbiose pourrait ainsi être responsable de

REVUES GÉNÉRALES

Microbiote

troubles fonctionnels intestinaux, et il n'est pas exclu qu'elle favorise aussi la survenue de maladies génétiquement déterminées comme l'obésité [2].

Chez l'animal, un article récent montre que des souris nourries après le sevrage avec une alimentation contenant des doses infrathérapeutiques d'antibiotiques (ATB) ont une augmentation de leur masse grasse avec une altération du métabolisme des acides gras à courtes chaînes (AGCC) et des fonctions hépatiques (augmentation de la synthèse des gènes impliqués dans la lipogenèse et la synthèse des triglycérides) par rapport aux souris nourries sans ATB. La composition du microbiote des souris nourries avec ATB est différente avec une augmentation des firmicutes [3]. Chez l'enfant, Trasande *et al.* ont montré qu'une antibiothérapie au cours des 6 premiers mois de vie était associée à une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) à 10 et 38 mois par rapport aux enfants n'ayant pas reçu d'antibiotiques [4].

Implication du microbiote dans l'obésité

1. Dans la modification de la balance énergétique

D'un point de vue physiologique, les nutriments non digérés arrivant au niveau du côlon sont utilisés par les micro-organismes du microbiote qui produisent des métabolites comme les AGCC. Ces derniers, une fois absorbés, sont des substrats régulateurs du métabolisme de l'hôte.

Chez l'animal, les premiers travaux ont montré que des souris élevées de façon classique avaient une masse grasse plus importante que des souris axéniques (*germ-free*) et cela malgré un apport énergétique moindre. De plus, les souris axéniques à la naissance colonisées par une flore de souris normale développent

une masse grasse plus importante et une diminution de la sensibilité à l'insuline 2 semaines plus tard par rapport aux souris restées axéniques [5]. La prise de poids de ces souris peut être expliquée par l'augmentation de l'absorption du glucose par l'intestin et la disponibilité de l'énergie via la fermentation des AGCC ainsi que par l'augmentation de l'insulinémie.

Chez l'homme adulte obèse, la composition du microbiote intestinal est modifiée. Des différences qualitatives du microbiote ont été notées avec une augmentation des firmicutes et une diminution des *Bacteroides* (rapport F/B de 100/1) par rapport aux sujets normopondéraux. Au-delà de ces différences, il apparaît surtout que la diversité bactérienne intestinale des obèses est réduite [6]. D'un point de vue quantitatif, il existe dans le génome microbien des adultes obèses une plus grande proportion de gènes impliqués dans l'extraction de l'énergie à partir de l'alimentation via une augmentation de la fermentation colique et de gènes codant pour des enzymes spécialisées dans la dégradation de polysaccharides non digestibles [7].

2. Dans l'inflammation de bas grade

L'obésité est caractérisée par un état inflammatoire de bas grade en rapport avec la production de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux. Le microbiote intestinal participerait également à cet état inflammatoire via les *Toll-like receptor* (TLR) présents sur les cellules dendritiques ou l'épithélium digestif au contact direct des bactéries intestinales. Ces récepteurs reconnaissent notamment les lipopolysaccharides (LPS), produites par la lyse des bactéries de type bacilles Gram négatif. Le couple TLR ligand joue un rôle important dans le développement d'une réaction inflammatoire en favorisant la production de cytokines pro-inflammatoires. Un travail chez la souris a d'ailleurs

montré qu'une augmentation de la consommation de lipides entraînait une augmentation des concentrations circulantes de LPS (endotoxémie) avec augmentation du poids corporel et de l'état inflammatoire [8].

3. Dans la production d'hormones digestives contrôlant la balance énergétique

Au cours d'un repas, les cellules intestinales entéroendocrines sécrètent des incrétines comme le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), jouant un rôle essentiel dans l'homéostasie glucidique et la sécrétion d'insuline. La sécrétion du GLP-1 dépend de l'interaction des glucides et lipides avec les cellules endocrines du tube digestif. La sécrétion de GLP-1 est diminuée chez l'obèse par rapport à des sujets témoins et cela pourrait être en rapport avec le microbiote intestinal. Chez l'animal, la modification du microbiote par des prébiotiques (fructo-oligosaccharides [FOS]) augmente la quantité de bifidobactéries qui favorisent la multiplication au niveau du côlon des cellules produisant du GLP-1 [9]. La sécrétion d'incrétines apparaît alors dépendante de la composition du microbiote.

Modification du microbiote intestinal dans l'obésité : implications thérapeutiques ?

L'objectif thérapeutique de la modification du microbiote intestinal de patients obèses est d'instaurer un changement de ses fonctions métaboliques et de diminuer l'inflammation de bas grade (*fig. 1A et 1B*).

1. Diète

La modification du microbiote intestinal dans le but d'améliorer la santé des individus est un concept largement développé par l'industrie alimentaire.

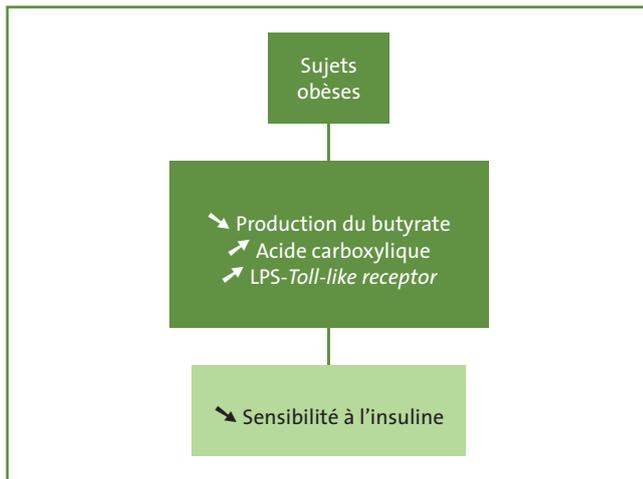


FIG. 1A : Relation microbiote/métabolisme chez l'obèse.

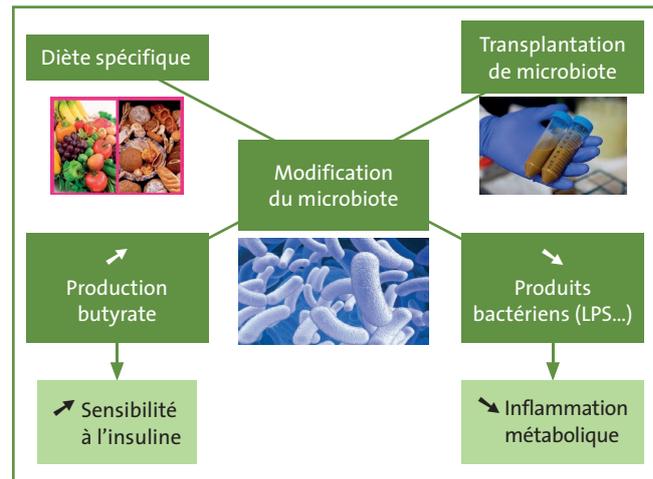


FIG. 1B : Relation-modification du microbiote/métabolisme de l'hôte.

Beaucoup de travaux scientifiques accordent d'ailleurs un énorme impact au rôle joué par la nutrition sur le microbiote. Wu *et al.* ont mis en évidence qu'il était possible de classer les individus, bien qu'ayant un microbiote intestinal différent, selon trois entérotypes, indépendants du genre, de l'IMC et de la nationalité, se différenciant par la composition en espèces bactériennes et leurs implications fonctionnelles [10]. Une alimentation riche en graisses et protéines animales et pauvre en fibres est rattachée à l'entérotype *Bacteroides*, alors qu'une alimentation riche en glucides et pauvre en viande et lait correspond à l'entérotype *Prevotella*. Le troisième entérotype *Ruminococcus* n'est pas bien distinct et souvent rattaché au groupe *Bacteroides*; il pourrait s'agir d'un entérotype de transition.

Après la mise en place d'un régime pauvre en protéines animales et riches en fibres chez des individus ayant un entérotype *Bacteroides*, le microbiote change rapidement dans les 24 premières heures, mais l'identité de l'entérotype reste stable au moins les 10 premiers jours du régime. Les entérotypes reflètent donc les habitudes alimentaires du long terme. L'intérêt de leur connaissance reste à déterminer. Les études futures permettront de

savoir si l'entérotype *Bacteroides* est associé à une incidence plus élevée de maladie comme l'obésité et si une intervention diététique prolongée, spécifique peut le modifier. Par ailleurs, plusieurs facteurs diététiques comme l'aspartame entraînent des modifications importantes du microbiote sans pour autant en changer l'entérotype. On peut alors penser que les changements du microbiote secondaires à la prise répétée d'un aliment pourraient favoriser la survenue d'une obésité chez des individus génétiquement prédisposés.

Par ailleurs, Cotillard *et al.* ont montré qu'une faible diversité bactérienne chez l'obèse était prédictive d'une moins bonne perte de poids après intervention diététique par rapport aux individus ayant une diversité "normale" [11]. Ainsi, le développement de tests moléculaires rapides permettant de connaître la richesse de la flore des patients pourraient se développer dans le futur pour proposer des traitements personnalisés.

2. Probiotiques

L'influence des probiotiques au niveau du microbiote intestinal dépend de leur capacité d'adhésion aux colonocytes et de leur résistance à un pH acide.

À ce jour, les études chez l'homme sur l'administration des probiotiques dans l'obésité sont très limitées et plutôt décevantes. Les travaux sur *Lactobacillus gasseri*, bactérie censée limiter la prise de poids, ont eu des résultats contradictoires.

3. Prébiotiques

L'effet des prébiotiques est actuellement plus prometteur chez l'homme. Ainsi, l'adjonction de FOS dans l'alimentation limiterait la prise de poids et l'augmentation de la masse grasse en cas de régime riche en lipides [12]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cet effet.

Dans les prochaines années, des essais cliniques sur des traitements combinés probiotiques/prébiotiques/antibiotiques devraient se développer chez les patients obèses.

4. Transplantation de microbiote intestinal chez l'homme

Chez l'homme, la transplantation du microbiote intestinal d'un individu sain vers un individu malade est un concept déjà ancien, les premières références remontant au IV^e siècle en Chine où une suspension de selles d'individus

REVUES GÉNÉRALES

Microbiote

POINTS FORTS

- ➔ La prise répétée d'une antibiothérapie dans les premières années de vie responsable d'une dysbiose pourrait favoriser l'augmentation de la masse grasse chez des sujets génétiquement prédisposés.
- ➔ Les habitudes alimentaires influencent le profil et la stabilité du microbiote.
- ➔ Aucune étude chez l'homme n'a actuellement retrouvé une efficacité des probiotiques dans la prise en charge des patients obèses.
- ➔ La transplantation du microbiote intestinal d'individus sains est une perspective intéressante dans le traitement de certains patients obèses.

en bonne santé était préconisée dans le traitement des diarrhées prolongées. Ce n'est qu'en 1958 que le Dr Ben Eiseman a publié 4 cas relatant du succès de la transplantation de selles humaines "normales" chez des patients atteints d'une infection digestive létale. En raison du risque de transmission d'infection et de réticences hygiéniques, la poursuite de ce type de travaux a été limitée jusqu'à il y a une dizaine d'années.

Deux travaux récents majeurs ont relancé les perspectives du développement de ce type de thérapeutique. Un premier essai contrôlé randomisé sur la transplantation de microbiote dans les infections à *Clostridium difficile* a montré une efficacité dans le rétablissement d'une flore plus diversifiée, restaurant ainsi un rapport B/F "habituel" et empêchant l'émergence d'un germe ou groupe de germes pathogènes [13]. Un deuxième essai thérapeutique a consisté à infuser dans l'intestin grêle de 9 patients ayant un syndrome métabolique un mélange de selles fraîches de donneurs minces. Chez 4 d'entre eux, une amélioration significative de la sensibilité périphérique à l'insuline était notée en rapport avec une augmentation de la diversité microbienne [14]. De plus, l'augmentation d'*Eubacterium halii*, bactérie productrice de butyrate pourrait améliorer l'insulinorésistance (action métabolique et indirectement anti-inflammatoire).

Ces travaux bien que préliminaires offrent des perspectives thérapeutiques intéressantes. Plusieurs points restent cependant en suspens :

- Quelle est l'efficacité d'une transplantation du microbiote intestinal à long terme ?
- Quelle serait l'efficacité des infusions de selles répétées ?
- Qui transplanter ? Avec quels donneurs ?
- Que penser d'une infusion de selles dans l'intestin grêle alors que la majorité des travaux portent sur l'étude du microbiote colique ou fécal ?

Conclusion

Les progrès, ces dernières années, dans la connaissance du microbiote intestinal ont permis de mieux appréhender la physiopathologie et les complications de l'obésité. Les essais à visée thérapeutique – jusqu'à maintenant testés chez l'animal de laboratoire – commencent à se développer chez l'homme avec quelques cas rapportés récents de transplantation de microbiote intestinal efficace dans le traitement de l'insulinorésistance.

Dans les années à venir, on peut penser que des tests moléculaires permettront de définir rapidement et facilement le microbiote des patients. Ainsi, en fonction de la diversité de leur génome bactérien, facteur influençant l'efficacité de

l'intervention diététique et la survenue de complications métaboliques, de leur entérotipe, chaque patient obèse pourrait avoir une prise en charge spécifique.

Bibliographie

1. PENDERS J, THIJS C, VINK C *et al.* Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 2006;118:511-521.
2. AJSLEV T, ANDERSEN C, GAMBORG M *et al.* Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes*, 2011;35:522-529.
3. CHO I, YAMANISHI S, COX L *et al.* Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature*, 2012;488:621-626.
4. TRASANDE L, BLUSTEIN J, LIU M *et al.* Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes*, 2012.
5. BACKHED F, DING H, WANG T *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS*, 2004;101:15718-15723.
6. YATSUNENKO T, REY FE, MANARY MJ *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012;986:222-227.
7. TURNBAUGH PJ, LEY RE, MAHOWALD MA *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006;444:1027-1031.
8. CANI PD, AMAR J, IGLESIAS MA *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007;56:1761-1772.
9. CANI PD, HOSTE S, GUIOT Y *et al.* Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *Br J Nutr*, 2007;98:32-37.
10. WU G, CHEN J, HOFFEMAN C *et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 2011;334:105-108.
11. COTILLARD A, KENNEDY SP, KONG LC *et al.* Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 2013;500:585-588.
12. CANI PD, JOLY E, HORSMANS Y *et al.* Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*, 2006;60:567-572.
13. VAN NOOD E, VRIEZE A, NIEUWDORP M *et al.* Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013;368:407-415.
14. VRIEZE A, VAN NOOD E, HOLLEMAN F *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 2012;143:913-916.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.