



Le microbiote et la santé humaine : focus sur les maladies métaboliques



Karine Clément

Professeur de nutrition (INSERM, Université Paris VI, APHP) et directrice de l'ICAN (Institut de Cardiométabolisme et Nutrition)

Résumé

Composé d'environ 10 000 milliards de cellules, le corps humain abrite une population microbienne 10 fois plus importante et très variée. L'équilibre entre l'homme et son microbiote est essentiel au maintien de la santé et du bien-être. Le microbiote intestinal est d'ailleurs considéré aujourd'hui comme un organe à part entière effectuant la liaison entre des facteurs environnementaux (externes) et la biologie de l'hôte. Il assure des fonctions essentielles tout au long de la vie. Un déséquilibre du microbiote intestinal a été mis en évidence dans une grande variété de maladies humaines, métaboliques, cardiovasculaires ou immuno-inflammatoires. Ainsi, récemment, le Pr. Clément et son équipe ont contribué à montrer que les personnes obèses qui avaient une diversité bactérienne réduite présentaient plus de facteurs de risque (dyslipidémie, inflammation de bas grade) et les réduisaient moins avec un régime restrictif riche en fibres que des personnes obèses dont la diversité bactérienne était préservée.

Le microbiote, qu'est-ce que c'est ?

Le microbiote, anciennement désigné par les termes de "flore intestinale", désigne **l'ensemble des bactéries qui peuplent notre tube digestif** : elles ne sont pas moins de 100 000 milliards, soit 10 fois plus nombreuses que les cellules de notre corps ! Ces bactéries sont notamment l'interface clé de nos cellules avec les aliments.

Chaque individu adulte abrite entre 160 et 200 espèces de bactéries différentes et son microbiote est unique, comme une empreinte digitale.

Les fonctions principales de ce microbiote sont multiples, ce qui explique pourquoi il est considéré aujourd'hui comme un **organe à part entière** :

- > Il assure la dégradation des grosses molécules telles que les fibres dans le côlon.
- > Il produit des vitamines (B, K) et des acides gras à chaîne courte, sources d'énergie.
- > Il assure le maintien de l'intégrité et de l'étanchéité de la barrière intestinale.
- > Il régule la maturation et la stimulation du système immunitaire.

Mais ce qui suscite actuellement plus particulièrement l'intérêt des chercheurs, c'est **le rôle du microbiote dans l'obésité et les maladies métaboliques qui en découlent** (comme le diabète par exemple), leur impact sur la santé publique étant considéré aujourd'hui comme très alarmant.

Microbiote et obésité : le modèle animal

Depuis le début des années 2000, de nombreuses études se sont intéressées au rôle du microbiote dans l'obésité et les maladies métaboliques qui lui sont associées chez l'animal.

En 2004, une équipe américaine a transféré des microbiotes de souris normales à des souris dépourvues de microbiote (nées et élevées en milieu stérile)¹. Deux semaines plus tard, elle observait une diminution de la prise alimentaire des animaux mais une augmentation de la masse grasse et une résistance à l'insuline, d'où l'hypothèse suivante : le microbiote permettrait aux souris d'extraire davantage d'énergie à partir de l'alimentation mais favoriserait le stockage des graisses dans le tissu adipeux.

En 2006, d'autres chercheurs ont transféré des microbiotes de souris obèses à des souris dépourvues de microbiote². Celles-ci sont devenues obèses. Cette étude confirme qu'au moins chez la souris, le microbiote aurait bien pour effet de réguler le stockage des réserves énergétiques. Des molécules complexes (par exemple les lipopolysaccharides), produites par certaines bactéries, pourraient contribuer à l'obésité via leur accumulation dans la circulation sanguine et le déclenchement consécutif d'un état inflammatoire, d'autant que chez les rongeurs en surpoids ont été observés des changements de perméabilité intestinale facilitant le passage de ces molécules dans le sang des animaux³.

Mais qu'en est-il chez l'Homme ?

Etudier le microbiote humain : un défi

70% des bactéries intestinales ne sont pas cultivables en laboratoire, car elles sont anaérobies strictes (la présence d'oxygène les tue). Différentes techniques moléculaires ont donc dû être développées en vue d'identifier, à partir d'un prélèvement fécal, les gènes bactériens présents.

Aujourd'hui, une nouvelle discipline que l'on appelle la « **métagénomique quantitative** » et qui s'appuie sur des séquenceurs de gènes à haut débit, analyse en quelques jours plusieurs milliards de courts fragments d'ADN, pour reconstituer l'empreinte génétique très précise des espèces présentes dans le microbiote de l'individu et leurs proportions respectives.

En 2010, le programme européen MetaHIT, coordonné par l'INRA, a produit le premier catalogue global de gènes établi à partir du métagénome intestinal de 124 individus européens, dans lequel 3,3 millions de gènes bactériens sont décrits⁴.

En 2011, on découvre que la population se répartit, comme pour les groupes sanguins, **en trois groupes de composition bactérienne homogène, dits entérotypes**⁵. Indépendants de l'origine géographique, ils seraient en revanche **associés aux habitudes alimentaires au long cours**. Ainsi, une alimentation riche en protéines et graisses animales est souvent associée à l'entérotipe dominé par le genre bactérien *Bacteroides*, quand une alimentation riche en fibres, fruits et légumes l'est davantage à l'entérotipe *Prevotella*.

Perte de diversité bactérienne : un risque accru de complications liées à l'obésité

S'il est possible de classer les sujets en fonction de ces trois « profils », **le microbiote reste caractérisé par sa grande diversité génétique** (entre 200 000 et 800 000 gènes par métagénome).

On savait déjà que les proportions des différentes grandes lignées bactériennes n'étaient pas les mêmes chez les sujets minces et chez les sujets obèses. Plus récemment, on a constaté dans plusieurs études que pour une partie des sujets obèses, la diversité bactérienne était réduite, une diminution qui a été **associée à des dysfonctionnements métaboliques plus marqués** comparativement à des sujets obèses à la diversité bactérienne préservée. Parmi ces dysfonctionnements : une insulino-résistance et un taux de triglycérides sanguins plus élevés.

Dans une étude portant sur 292 adultes danois, les sujets ayant perdu leur diversité bactérienne étaient également ceux qui avaient pris le plus de poids sur une période de neuf ans⁶.

L'impact d'une intervention diététique

Dans une étude menée en 2013 par Karine Clément et son équipe, 49 patients français obèses et en surpoids ont été soumis à un régime réduit en calories pendant 6 semaines (pauvre en graisses mais enrichi en fibres, protéines et glucides à faible index glycémique), suivi de 6 semaines de stabilisation⁷. Sur l'ensemble des sujets, une perte de poids moyenne de 5% du poids initial a été constatée, ainsi qu'une amélioration des paramètres métaboliques et inflammatoires. Les sujets qui présentaient initialement une faible diversité génétique du microbiote ont vu cette diversité augmenter. Néanmoins, l'intervention a été moins efficace chez ces sujets (moindre diminution du taux de triglycérides).

L'ensemble des signes cliniques liés à l'obésité pourraient être corrigés, ou encore mieux prévenus, par la détection précoce de l'altération du microbiote et grâce à des recommandations nutritionnelles adaptées.

Perspectives

Le microbiote, stéthoscope et traitement moléculaire de demain ?

La connaissance croissante de la nature, du fonctionnement et du rôle du microbiote humain peut nous laisser envisager dans un avenir proche :

- l'utilisation de nouveaux tests diagnostiques fiables pour détecter les individus à risques
- l'adoption d'une médecine et d'une alimentation préventive et personnalisée

Une nouvelle offre de soins pour une meilleure santé des patients ?

- Le microbiote constitue une interface clé entre les aliments et le corps humain. Son rôle est d'abord protecteur (maintien de l'intégrité et de l'étanchéité de la barrière intestinale, régulation du système immunitaire, etc).
- Mais sa composition a un retentissement majeur sur le surpoids, l'obésité et les complications métaboliques associées.
- Une faible diversité génétique du microbiote constitue un phénotype à risque car les dysfonctionnements métaboliques associés à l'obésité sont alors plus marqués, par rapport aux personnes dont le microbiote présente une bonne diversité génétique.
- Il est possible de modifier la diversité du microbiote en ajustant les apports alimentaires.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Bäckhed F, Ding H, Wang T *et al.* 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101(44):15718-23.
- ² Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA *et al.* 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 444(7122):1027-31.
- ³ Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T *et al.* 2009. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 58(8):1091-103
- ⁴ Qin J, Li R, Raes J *et al.* 2010. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 464(7285):59-65
- ⁵ Arumugam M, Raes J, Pelletier E *et al.* 2011. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011 May 12;473(7346):174-80
- ⁶ Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J *et al.* 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 500(7464):541-6.
- ⁷ Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC *et al.* 2013. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 500(7464):585-8

POUR EN SAVOIR PLUS

- Karine Clément et Joël Doré, « Nos bactéries prédisent notre tour de taille », *La Recherche*, mai 2014, p. 50.
- <http://tinyurl.com/inramicrobiote> : un dossier grand public de l'INRA sur le microbiote intestinal.
- Gérard Corthier, *Bonnes bactéries et bonne santé*, Editions Quae, 2011.

Contact presse :

Vivactis : Houney Touré-Valogne : h.toure-valogne@vivactis-publicrelations.fr - Tél. : 01 46 67 63 55
 FFAS : Justine Dyon - j.dyon@alimentation-sante.org - Tél. : 01 45 00 90 99



Fonds Français pour l'alimentation et la santé

42 rue Scheffer - 75116 PARIS - 01 45 00 92 50 - www.alimentation-sante.org