

Impact des probiotiques dans l'obésité : effet anti-inflammatoire ou métabolique ?

Corinne GRANGETTE,

*Institut Pasteur de Lille, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, CNRS UMR8204,
Equipe Bactéries Lactiques et Immunité des Muqueuses (BLIM)*

Les progrès de l'antibiothérapie, de la vaccination et l'amélioration des conditions de vie ont relégué les maladies infectieuses au second plan de la mortalité et de la morbidité. A l'inverse, les maladies chroniques, touchant près de 36% de la population en France (rapport de l'état de santé de la population en France, DREES 2017), constituent un nouveau défi de santé publique, d'autant plus que l'allongement de l'espérance de vie entraîne une augmentation de la prévalence de ces pathologies. Ces maladies chroniques non transmissibles sont notamment associées à la rupture du dialogue entre l'hôte et son microbiote. Le microbiote intestinal, anciennement dénommé « flore intestinale » est en effet constitué d'une importante population microbienne représentant un équilibre subtil entre un grand nombre de bactéries commensales et bénéfiques pour la santé (symbiotes) et d'une quantité plus minime de bactéries potentiellement néfastes (pathobiontes) ^[1]. Cet équilibre ou symbiose est sous l'influence d'un certain nombre de facteurs, tel que des facteurs génétiques, la façon dont le microbiote s'est implanté à la naissance, des facteurs environnementaux dont les régimes alimentaires et l'environnement familial, la prise de médicaments notamment d'antibiotiques et des facteurs comportementaux tels que le stress.

La modification de la barrière intestinale s'observe dans un grand nombre de pathologies, dont l'obésité, favorisant la translocation de bactéries potentiellement pathogènes et ainsi exacerbant le statut inflammatoire de l'hôte ^[2]. A l'inverse certaines bactéries jouent un rôle clé dans le fonctionnement de l'épithélium, le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et la régulation de la balance immunitaire. Le microbiote peut également influencer le métabolisme lipidique et le contrôle de la prise alimentaire (satiété) en produisant divers métabolites tels que des acides gras chaînes courtes (AGCC) et en métabolisant le cholestérol et les acides biliaires. De plus l'intestin en étroite interaction avec le microbiote est en contact étroit avec le système nerveux central, c'est l'axe intestin-cerveau. En conséquence, toute rupture de l'homéostasie intestinale notamment la diminution de la diversité microbienne et des changements de composition du microbiote (appelés dysbiose) ont des conséquences sur la santé et le bien-être de l'individu et peut conduire à l'apparition de pathologies chroniques dont l'obésité et les troubles associés tel que le diabète de type 2. Un lien de causalité entre la dysbiose et la pathologie a été établi en modèle animal, montrant que le transfert du microbiote de sujets obèses confère le phénotype obèse à des animaux sans germes ou axéniques ^[3]. Prendre en compte le microbiote intestinal dans le traitement de ces pathologies est devenu un front de science majeur au niveau national et international, ouvrant des perspectives intéressantes au développement de bactéries probiotiques, qui selon l'OMS, sont des « micro-organismes vivants qui, ingérés en quantité suffisante, confèrent des effets bénéfiques pour la santé de l'hôte ». L'alternative thérapeutique par les probiotiques connaît un engouement cette dernière décennie, étant donné le caractère « naturel » et l'innocuité d'un tel traitement.

L'équipe que j'anime à l'Institut Pasteur de Lille a une longue expertise dans les applications santé des bactéries lactiques avec un intérêt particulier pour l'étude de leurs propriétés anti-inflammatoires, conduisant à la sélection de souches très prometteuses dans le contexte des maladies inflammatoires chroniques intestinales ^[4]. Compte-tenu de l'état inflammatoire de bas grade associé à l'obésité, nous nous sommes intéressés récemment à sélectionner des souches capables de protéger des souris de l'obésité induite par un régime hyperlipidique. Nous avons pu mettre en évidence l'effet protecteur d'un mélange de deux souches contenant un *Lactobacillus rhamnosus* et un *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* ; mettant en évidence les capacités de ce mélange à réduire très significativement la prise de poids, le développement de la masse grasse et de l'insulino-résistance, la stéatose hépatique et les perturbations métaboliques associées à l'obésité. Nous avons décortiqué les mécanismes d'action mettant en avant la capacité du mélange probiotique à bloquer le recrutement de macrophages et l'inflammation au niveau du tissu adipeux, à restaurer la dysbiose du microbiote notamment l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* et à activer des récepteurs aux AGCC impliqués dans l'induction de réponse satiétogènes. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication ^[5] et ont été valorisés par un brevet en partenariat avec la société Vésale Pharma.

Afin de pouvoir disposer de plus de critères de sélection des souches pour l'obtention d'efficacité maximale, nous avons par la suite développé divers modèles *in vitro* permettant de mettre en évidence leurs propriétés immuno-modulatrices, leurs capacités à restaurer la barrière intestinale et à activer l'induction de peptides entéro-endocrines impliqués dans la satiété. Ces travaux ont été soutenus par la Société PiLèJe dans le cadre d'une thèse CIFRE. Le criblage d'une large collection de souches a ainsi permis de sélectionner d'autres

souches protectrices contre l'obésité soit en administration individuelle ou en mélange. Nous avons pu mettre en évidence un effet bénéfique pouvant être corrélé par une modification du profil des acides biliaires et aussi par une activation potentielle de la sensibilité à la leptine au niveau de l'hypothalamus.

Ces travaux se poursuivent par l'étude des capacités des probiotiques à limiter les rebonds lors de régimes répétés (effet yoyo). Nous élargissons également nos travaux à l'étude de bactéries commensales isolées de microbiote humain, à priori mieux adaptées à exercer des propriétés fonctionnelles au sein du tractus intestinal (collaboration E. Maguin, INRA).

1. Doré, J. et al. *The human gut microbiome as source of innovation for health: Which physiological and therapeutic outcomes could we expect?* *Thérapie* 72, 21-38 (2017).
2. Cani, P.D. et al. *Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance.* *Diabetes* 56, 1761-1772 (2007).
3. Ridaura, V.K. et al. *Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice.* *Science* 341, 1241214 (2013).
4. Foligne, B. et al. *Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria.* *World J Gastroenterol* 13, 236-243 (2007).
5. Alard, J. et al. *Beneficial metabolic effects of selected probiotics on diet-induced obesity and insulin resistance in mice are associated with improvement of dysbiotic gut microbiota.* *Environ Microbiol* 18, 1484-1497 (2016).