



ATTENTION: sous embargo jusqu'au 16 novembre, 17h, heure locale

L'EFFET INATTENDU DU MICROBIOTE INTESTINAL CONTRE L'OBÉSITÉ

Au cours des dernières années, les scientifiques ont découvert que le microbiote (à savoir l'ensemble des micro-organismes, essentiellement des bactéries, vivant dans nos intestins) joue un rôle essentiel dans notre corps. D'une part, il affecte le fonctionnement de nos organes, d'autre part il a un impact sur la manière dont les calories sont absorbées et sur le développement des cellules adipeuses. Des chercheurs de la Faculté de médecine de l'Université de Genève (UNIGE) ont réussi à démontrer que l'absence de microbiote chez les souris a un effet inattendu contre l'obésité. En effet, cette absence déclenche un mécanisme métabolique surprenant : le tissu adipeux blanc – qui, en présence excessive, entraîne l'obésité et une résistance à l'insuline – est transformé en cellules semblables à du tissu adipeux brun (que l'on appelle « tissu adipeux beige »), protégeant le corps contre le surpoids et ses conséquences néfastes. Ces travaux, publiés dans *Nature Medicine*, pourraient déboucher sur de nouveaux traitements contre l'obésité.

Les mammifères possèdent deux types de graisse : le tissu adipeux brun, dont la fonction principale est de brûler des calories afin de produire de la chaleur, et le tissu adipeux blanc, utilisé pour stocker l'énergie. Chez un être humain en bonne santé, le tissu adipeux blanc constitue environ 25% de notre masse corporelle. Or, en cas d'excès de graisse blanche, celle-ci contribue à développer une résistance à l'insuline et favorise le diabète. La graisse brune, en revanche, augmente la sensibilité à l'insuline et freine l'obésité.

En cas d'exposition au froid ou à l'exercice, des cellules semblables à de la graisse brune – la graisse beige – peuvent se développer à l'intérieur du tissu adipeux blanc ; un phénomène connu sous le nom de « brunissement ». Bien que l'origine de ces cellules beiges semble identique à celle de la graisse blanche, leur fonction est différente : plus le développement de graisse beige à l'intérieur du tissu adipeux blanc est important, plus le nombre de calories brûlées est élevé. Cela donne à penser que la stimulation du développement de graisse beige pourrait constituer une solution pour réduire l'obésité et limiter la résistance à l'insuline.

Le rôle inattendu de la flore intestinale

Ce n'est que récemment que les scientifiques ont commencé à comprendre la relation entre la flore intestinale et son hôte humain. Un nombre croissant d'études souligne désormais son impact sur la régulation de multiples voies métaboliques, reliant ainsi entre eux le tractus gastro-intestinal, la peau, le foie, le cerveau et de nombreux autres organes.

Aujourd'hui, les chercheurs de la Faculté de médecine de l'UNIGE démontrent que la flore intestinale a également un impact direct sur l'obésité : chez les personnes obèses, le microbiote possède une composition particulière, différente de celle des personnes ayant un poids normal. En effet, des souris dépourvues de germes (nées et vivant dans des conditions stériles, donc sans microbiote), à qui l'on transplante de la flore intestinale venant de personnes obèses, ont tendance à développer une obésité et une résistance à l'insuline. « Après avoir observé que le microbiote peut déclencher

l'obésité, nous avons supposé que son appauvrissement pouvait influencer la sensibilité à l'insuline, en modifiant la quantité de ces différents types de graisse et l'équilibre entre ceux-ci », explique Mirko Trajkovski, auteur principal de l'étude et professeur au Département de physiologie cellulaire et métabolisme. Pour confirmer leur hypothèse, les chercheurs ont nourri trois groupes de souris avec une alimentation riche en calories : des souris dépourvues de germes, des souris normales et des souris traitées au préalable avec des doses élevées d'antibiotiques, qui ont eu pour effet de supprimer entièrement leur microbiote. Tandis que les souris normales, bénéficiant d'une alimentation riche en calories, développaient une obésité et une résistance à l'insuline, les deux autres groupes gardaient un poids normal, présentaient une sensibilité renforcée à l'insuline et toléraient mieux le glucose. Leur quantité de graisse blanche avait diminué considérablement, alors que celle des graisses brunes avait augmenté.

Réduire l'obésité en créant de la graisse beige supplémentaire

Les scientifiques ont observé que l'appauvrissement du microbiote – soit par l'administration d'antibiotiques, soit chez des souris dépourvues de germes – stimule le développement du tissu adipeux beige à l'intérieur du tissu adipeux blanc, de la même manière que l'exposition au froid ou à l'exercice. Mais comment cela fonctionne-t-il ? Tout cela est lié à un type de cellules spécifiques, appelées macrophages. Les macrophages sont des composants essentiels du système immunitaire qui remplissent de nombreuses fonctions métaboliques, y compris le remodelage tissulaire. Ils expriment différents programmes fonctionnels, en réponse à des signaux micro-environnementaux, par un processus appelé « polarisation ». Les macrophages polarisés sont généralement classés en deux groupes principaux : M1 et M2, ce dernier étant capable d'agir sur les tissus adipeux et d'augmenter la production de graisse beige. En cas d'appauvrissement du microbiote, le nombre de cellules immunitaires, appelées éosinophiles, augmente à l'intérieur de la graisse blanche. Celles-ci sécrètent de petites protéines de signalisation (cytokines de type 2), agissant sur la polarisation des macrophages. Grâce à ces protéines, les macrophages M1 se transforment en macrophages M2 qui, eux, activent le brunissement de la graisse blanche et réduisent l'obésité.

« Chez la souris, l'effet des antibiotiques perdure quelques semaines après le traitement », soulignent Nicolas Suarez-Zamorano et Salvatore Fabbiano, les premiers co-auteurs de cette étude. « Bien que le traitement de l'obésité par antibiotiques à fortes doses est irréaliste – en raison surtout du risque de résistance, nous souhaitons explorer des moyens alternatifs de suppression ou de modification du microbiote et identifier les gènes bactériens responsables de ce phénomène. Nous pourrions ensuite cibler uniquement ceux-là, sans avoir à appauvrir l'intégralité du microbiote », explique Mirko Trajkovski. Afin de rechercher des traitements cliniques efficaces contre l'obésité, les scientifiques utiliseront des antibiotiques particuliers ainsi que des bactériophages, une sorte de virus ne tuant que des souches bactériennes spécifiques. La possibilité d'une transplantation de flore intestinale d'une personne de poids normal à une personne obèse, dont le microbiote a été appauvri au préalable, sera également étudiée.

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Service de communication

24 rue du Général-Dufour
CH-1211 Genève 4

Tél. 022 379 77 17
media@unige.ch
www.unige.ch

contact

Mirko Trajkovski

+41 22 379 5256

Mirko.Trajkovski@unige.ch