

# Implication des bactéries intestinales dans le contrôle de l'appétit

Sergueï O. Fetissov

Laboratoire Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau, Inserm UMR 1073,  
Université de Rouen Normandie, Faculté de Médecine et Pharmacie, 22 Boulevard Gambetta, 76183 Rouen, France

Auteur correspondant : Sergueï O. Fetissov, [Serguei.Fetissov@univ-rouen.fr](mailto:Serguei.Fetissov@univ-rouen.fr)

Reçu le 28 novembre 2016

**Résumé** – Les animaux perçoivent des sensations alternatives de faim et de satiété, qui constituent le rythme journalier de l'appétit et déterminent leur comportement alimentaire. Chez l'Homme, ce rythme inclut, environ 20 minutes après l'ingestion d'un repas, la survenue de la satiété d'une durée d'environ 5 heures suivie de la faim qui déclenche la recherche et la prise de nourriture. Les mécanismes moléculaires sous-jacents à ces cycles d'appétit comprennent la sécrétion d'hormones intestinales de satiété et l'activation correspondante des voies cérébrales anorexigènes et de récompense à l'alimentation. Des études récentes ont montré que les bactéries intestinales peuvent interférer avec les mécanismes moléculaires de l'hôte qui régulent l'appétit aussi bien au niveau intestinal qu'au niveau cérébral. En particulier, la dynamique de croissance stable des bactéries intestinales, déterminée par des facteurs indépendants de l'hôte tels que le temps nécessaire à la réplication de l'ADN bactérien et le *quorum sensing*, coïncide avec les cycles d'appétit de l'hôte. Intégrer la biologie bactérienne dans la régulation par l'hôte du métabolisme énergétique apparaît donc comme une stratégie nouvelle prometteuse pour comprendre le contrôle de l'appétit dans les conditions normales et pathologiques.

**Mots clés** : Appétit / microbiote intestinal / croissance bactérienne / homéostasie énergétique / axe intestin-cerveau

**Abstract** – Involvement of gut bacteria in appetite control.

Animals perceive alternating feelings of hunger and satiety, which constitute their daily rhythms of appetite and drive their feeding behavior. In humans, these rhythms include the onset of satiety about 20 min after meal ingestion and a duration of satiety of about 5 h followed by hunger, triggering food seeking and intake. Molecular mechanisms underlying such appetite cycles involve secretion of intestinal satiety hormones and corresponding activation of the brain anorexigenic and feeding reward pathways. Recent studies showed that gut bacteria can interfere with the host molecular mechanisms regulating appetite at both the intestinal and central sites. In particular, the stable growth dynamics of gut bacteria, determined by host-independent factors such as the time necessary for bacterial DNA replication and quorum sensing, coincide with the host appetite cycles. Integrating the bacterial biology into the host regulation of energy metabolism therefore appears as a new promising strategy to understand the control of appetite in normal and pathological conditions.

**Key words**: Appetite / gut microbiota / bacterial growth / energy homeostasis / gut-brain axis

## Introduction

Il est devenu à la mode d'impliquer les bactéries intestinales dans diverses fonctions physiologiques et maladies chroniques. Toutefois ce thème de recherche ne s'est épanoui que récemment après plusieurs décennies où il intéressait peu. Entre 2007 et 2016, le nombre de publications recensées dans PubMed citant le microbiote intestinal (ou la microflore intestinale, terme utilisé auparavant par la communauté scientifique) a augmenté d'un facteur 10. Cette situation, caractérisée par le faible intérêt dévolu il y a dix ans aux bactéries intestinales par des disciplines autres que la microbiologie ou l'immunologie, s'explique par les concepts dominants de mécanismes régulateurs indépendants chez les bactéries intestinales et chez l'hôte, ces interactions étant alors envisagées principalement à travers le prisme du système immunitaire maintenant le microbiote sous contrôle. Pourtant des communications sporadiques apparaissaient à propos d'un lien possible entre le microbiote intestinal d'une part et la physiologie et le comportement de l'hôte d'autre part, appuyées sur les idées suggestives du Prix Nobel 1908 Ilya Metchnikov, mais elles n'attirèrent pas l'attention avant le travail original de Jeffrey Gordon et ses collègues qui montrèrent qu'un lien de causalité pouvait associer la composition du microbiote intestinal à l'obésité (Backed *et al.*, 2004; Ley *et al.*, 2006; Turnbaugh *et al.*, 2006). Il n'est donc pas inconcevable que les bactéries intestinales puissent interférer avec la régulation par l'hôte de son métabolisme énergétique, y compris pour contrôler l'appétit. La présente revue récapitule les points essentiels discutés récemment en détail par l'auteur dans un article conceptuel (Fetissov, 2017).

En fait, la vie des animaux est dominée par des sensations alternées de faim et de satiété, principales motivations involontaires du comportement relié à la prise de nourriture. Les deux sensations sont d'origine viscérale, c'est à dire qu'elles impliquent le tractus gastro-intestinal sécrétant des molécules qui atteignent le système nerveux. Le cerveau intègre les signaux périphériques liés à la faim et à la satiété pour générer le comportement motivé nécessaire à l'obtention, l'ingestion et la digestion des aliments. L'intestin de tous les animaux (à l'exception des animaux expérimentaux axéniques) contient d'abondantes bactéries soumises au comportement alimentaire de leur hôte pour recevoir les nutriments nécessaires au maintien de leur population. L'intestin représente donc une niche écologique stable pour les bactéries qui y habitent, et celles-ci dépendent de la physiologie de leur hôte pour maintenir leurs processus physiologiques de base tels que leur alimentation et leur reproduction (Dethfeslen *et al.*, 2007; Turnbaugh *et al.*, 2007; Sekirov *et al.*, 2010).

Les interactions complexes entre les bactéries intestinales et leur hôte ont été interprétées comme symbiotiques (Bäckhed *et al.*, 2005; Gilbert *et al.*, 2012; Bukharin & Perunova, 2014). En effet, les contributions bactériennes à la physiologie de l'hôte vont de la digestion des fibres de l'alimentation et de la production de vitamines au fonctionnement correct du système immunitaire, et même jusqu'à la provision de la machinerie ribosomique en éléments nécessaires à la synthèse des protéines (Hooper *et al.*, 2012; Fergus *et al.*, 2015; Sonnenburg *et al.*, 2016). L'accumulation des données sur les effets du microbiote intestinal sur la fonction et le comportement cérébraux représente un autre aspect intrinsèque de ces interactions (Cryan & Dinan, 2012). Toutefois le rôle des bactéries intestinales dans la régulation de l'appétit de l'hôte a, jusqu'à une date récente, reçu peu d'attention.

Comprendre comment le corps génère et régule l'appétit a une importance fondamentale pour le traitement de conditions pathologiques chroniques telles que l'obésité ou l'anorexie-cachexie, au cours desquelles la régulation normale a disparu. L'épidémie actuelle d'obésité et le nombre croissant d'individus affectés de désordres du comportement alimentaire reflètent le manque de thérapies efficaces et soulignent notre compréhension insuffisante des causes sous-jacentes aux altérations de l'appétit (Aigner *et al.*, 2011; Gautron *et al.*, 2015). Réciproquement, plusieurs études ont révélé des dysbioses du microbiote intestinal dans l'obésité et l'anorexie (Turnbaugh *et al.*, 2006; Armougom *et al.*, 2009). De telles associations pourraient refléter non seulement des modifications du microbiote secondaires à la malnutrition, mais suggèrent un rôle causal des bactéries intestinales dans la régulation altérée du métabolisme énergétique et peut-être du comportement alimentaire (Fetissov & Déchelotte, 2011; Rosenbaum *et al.*, 2015). Effectivement, notre étude récente révèle que les protéines bactériennes intestinales peuvent influencer sur le contrôle de l'appétit chez l'hôte selon la phase de croissance bactérienne (Breton *et al.*, 2016).

## Dynamique de croissance bactérienne induite par les nutriments

De même que les voies moléculaires régulent le métabolisme énergétique chez l'hôte, le microbiote intestinal est sujet à des modifications à court et à long terme. Les changements à court terme quotidien incluent des fluctuations du nombre de bactéries tandis que ceux à long terme concernent essentiellement la composition du microbiote. Il est possible qu'un lien fonctionnel existe entre les variations de nombre et de composition des populations de bactéries intestinales

et la régulation de l'appétit de l'hôte à court et long terme, respectivement.

Les bactéries qui vivent et prospèrent en communautés sont capables de réguler elles-mêmes leur taux de croissance et la taille de leur population. La duplication bactérienne entraîne une croissance exponentielle, la vitesse de division étant déterminée par le temps nécessaire à la réplication de l'ADN et à la division cellulaire. Si l'apport de nutriments est régulier, maintenant la machinerie cellulaire de division en état de marche (Wang & Levin, 2009), il faut environ 20 minutes à des bactéries telles qu'*Escherichia coli* (*E. coli*) pour se dupliquer après l'apport de nutriments. Lorsque la multiplication bactérienne atteint un niveau d'environ  $10^9$  cellules/ml, la population entre dans une phase stationnaire, caractérisée par le maintien du nombre des bactéries pendant plusieurs heures. Par conséquent, plus la population initiale est grande, plus le temps qu'il faut pour atteindre la phase stationnaire est court et *vice versa*. La phase stationnaire est suivie par une phase de déclin, caractérisée par une diminution progressive du nombre des bactéries due au processus naturel de lyse cellulaire (Rice & Bayles, 2008). Les mécanismes moléculaires responsables de l'entrée en phase stationnaire impliquent la production d'auto-inducteurs, des signaux bactériens servant au *quorum sensing*, i.e. aux communications inter-bactéries (Keller & Surette, 2006).

Selon la dynamique de croissance, la production de  $10^9$  nouvelles cellules bactériennes en 20 minutes requiert une population initiale d'au moins  $10^9$  cellules, chaque bactérie se divisant en 20 minutes. Ce nombre de cellules par génération sert de masse critique pour l'induction de la phase stationnaire, puisque des nombres initiaux d'*E. coli* plus grands donnent le même accroissement d'environ  $10^9$ /ml du nombre de bactéries après apport de nutriments *in vitro* (Breton *et al.*, 2016). Dans un volume confiné, la densité bactérienne atteint quand même ces limites,  $10^{12}$ /g de cellules, comme dans le côlon. Ce phénomène a aussi été reproduit *in vivo* chez le rat, où la phase stationnaire des bactéries intestinales est induite 20 minutes après l'infusion de nutriments dans le gros intestin (Breton *et al.*, 2016). La croissance bactérienne induite par les nutriments (y compris celle du microbiote intestinal) montre donc une dynamique spécifique, définie par les propriétés intrinsèques d'une population bactérienne.

## Rythmes diurnes des microbiotes intestinaux et alimentation de l'hôte

La croissance bactérienne et les facteurs rythmiques dus à l'hôte, y compris l'apport régulier de nourriture,

sous-tendent les fluctuations diurnes de la composition bactérienne décrites ces dernières années sous le terme de rythmes circadiens du microbiote intestinal (Thaiss *et al.*, 2014; Zarrinpar *et al.*, 2014; Leone *et al.*, 2015; Liang *et al.*, 2015). En effet, l'analyse métagénomique a révélé que toutes les bactéries chez la souris et chez l'Homme subissent des changements rythmiques circadiens, environ 20 % des espèces montrant une fluctuation diurne de leur abondance relative (Thaiss *et al.*, 2015). Un lien bidirectionnel entre les mécanismes d'horloge hypothalamique et la composition du microbiote suggère un effet de l'illumination solaire sur la physiologie des bactéries intestinales (Leone *et al.*, 2015; Liang *et al.*, 2015). Les rythmes bactériens peuvent aussi être entraînés par la distribution prévalente de nourriture journalière; changer le pattern d'alimentation entre les phases jour/nuit modifie la fluctuation diurne des espèces bactériennes (Thaiss *et al.*, 2014; Zarrinpar *et al.*, 2014). Les altérations imposées du rythme circadien sont accompagnées, de changements inducteurs d'obésité dans le microbiote intestinal ce qui a des conséquences pratiques. Inversement, l'obésité entraîne une augmentation de la prise alimentaire pendant la phase de repos. Par exemple, alors que les rats Zucker obèses mangent davantage pendant leur repos diurne, ce qui sous-tend leur hyperphagie (Fetissov & Meguid, 2010), une hyperphagie nocturne est souvent observée chez les humains obèses, c'est ce qu'on nomme le « syndrome d'alimentation nocturne » (Stunkard *et al.*, 1955). On soupçonne donc l'implication d'un microbiote dysbiotique dans une suralimentation à contretemps, sur la base de paramètres métaboliques améliorés chez les rongeurs obèses, après ciblage de leurs bactéries intestinales par des antibiotiques (Cani *et al.*, 2008; Rajpal *et al.*, 2016) ou chez les humains obèses après chirurgie bariatrique (de Zwaan *et al.*, 2015; Tremaroli *et al.*, 2015). Une association entre les rythmes diurnes d'alimentation et la composition du microbiote pourrait donc être responsable des exigences métaboliques différentes pendant les états d'activité et de repos. L'amplitude du pic de l'abondance bactérienne relative sur 24 h dans des échantillons fécaux humains est d'environ 50 % (Thaiss *et al.*, 2014), ce qui indique un taux de turnover élevé de la population bactérienne intestinale.

## Besoins en énergie des bactéries intestinales

Le microbiote intestinal de même que les bactéries résidant dans les autres niches de l'organisme dépendent entièrement des nutriments et de l'eau fournis par l'hôte. Certains nutriments ingérés peuvent être utilisés directement par les bactéries intestinales,

comme par exemple dans la partie haute de l'intestin, mais la majeure partie des bactéries intestinales (situées dans le gros intestin) reçoivent des restes d'aliments déjà digérés et absorbés (à l'exception des fibres non digestibles). Lorsque la prise alimentaire commence et que de la nourriture entre dans la cavité orale, des nutriments présents dans la circulation et les tissus, ainsi que de l'eau, sont libérés dans la lumière intestinale *via* la phase céphalique de réponse à l'ingestion (Power & Schulkin, 2008), ce qui indique que les animaux nourrissent leurs bactéries intestinales en sécrétant des nutriments dans l'intestin chaque fois qu'ils mangent; même pendant les périodes de jeûne, le corps continue à sécréter ces nutriments. Si l'on considère la remarquable stabilité à long terme de la communauté bactérienne intestinale, les bactéries intestinales doivent être capables de réguler leur propre balance énergétique, c'est à dire d'utiliser les mécanismes de l'hôte pour leurs besoins énergétiques.

Les bactéries intestinales constituent un organe métaboliquement actif qui pèse entre 1 et 2 kg chez les humains. En calculant combien d'énergie cet organe pourrait consommer, on peut déterminer sa part des exigences quotidiennes en énergie de l'hôte. La croissance induite par les nutriments dans une population bactérienne dense comme celle du côlon aboutit à la simple duplication des bactéries. Cette duplication est coûteuse en énergie, elle demande 1 mol d'ATP pour 10,3 g de cellules (Hempfling & Mainzer, 1975). Puisque l'hydrolyse complète de l'ATP génère  $\Delta G^\circ = -10,9$  kcal/mol, on peut estimer en gros qu'un gramme de bactéries intestinales a besoin de 1Kcal (4,18 Kj) d'énergie pour sa duplication. En conséquence pour dupliquer 1–2 kg de bactéries intestinales, les besoins en énergie seraient de 1000–2000 Kcal. Ces derniers chiffres représentent environ la moitié de l'énergie quotidienne utilisée par un individu sain, selon son âge, son sexe et son niveau d'activité physique. Heureusement, grâce au *quorum sensing*, la division bactérienne est limitée dans un volume confiné et la totalité des  $10^9$ /ml nouvelles bactéries formées dans 1000 ml de gros intestin est de seulement environ 1,0 g. La croissance bactérienne dans le côlon, après chaque apport de nutriments par un repas, consommera environ 1 Kcal. Toutefois, pour la consommation quotidienne d'énergie par les bactéries intestinales, cette valeur devrait être augmentée des besoins en énergie des bactéries en division dans différentes parties de l'intestin et multipliée par le nombre de repas, de collations, ainsi que d'autres facteurs apparentés non alimentaires.

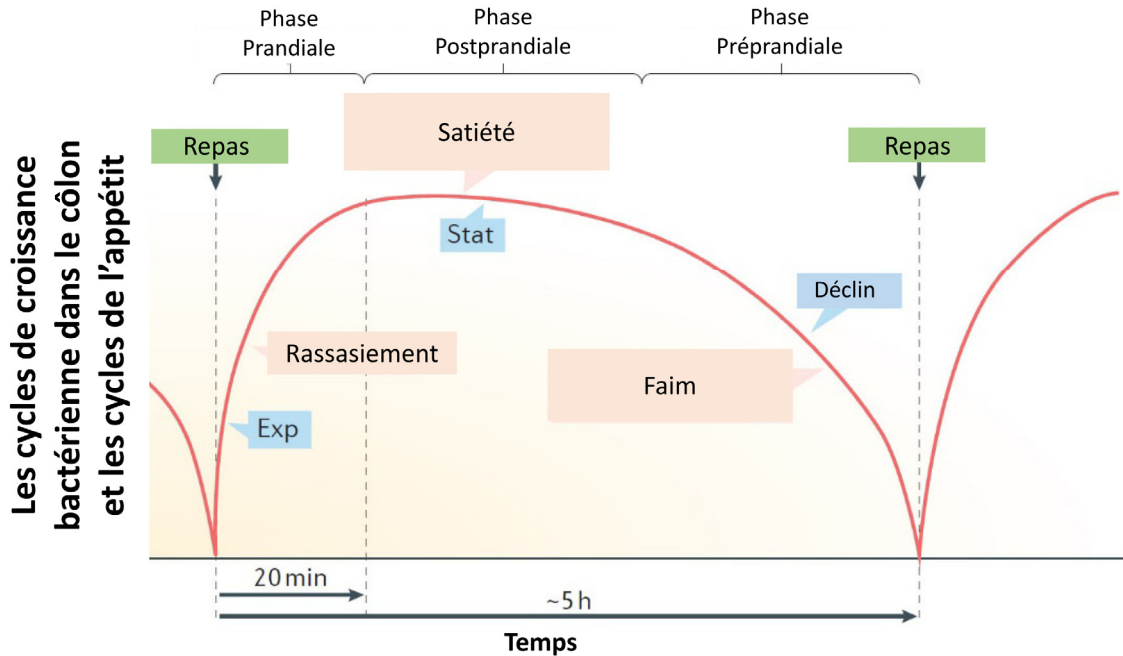
Pour calculer exactement les besoins énergétiques des bactéries intestinales, d'autres travaux sont nécessaires, centrés sur leur turnover journalier, puisque 15 g de bactéries évacuées chaque jour dans les

fèces humaines ne devraient représenter qu'une fraction des bactéries perdues, par rapport à celles qui sont lysées dans le tractus gastro-intestinal. Une diminution de 27 % du taux métabolique (consommation en oxygène) présentée par les souris axéniques pourrait indiquer la contribution approximative du microbiote intestinal à la balance énergétique totale chez la souris (Bäckhed, *et al.*, 2004). L'exemple du rôle constitutif des bactéries intestinales dans la consommation d'énergie illustre ainsi qu'elle devrait être prise en compte dans l'équilibre énergétique de l'hôte. En conséquence, des changements de dynamique de la croissance bactérienne, par exemple une croissance excessive, seront accompagnés par des exigences énergétiques accrues de ces bactéries, ce qui pourrait conduire à une augmentation d'appétit de l'hôte.

### Modèle du contrôle de l'appétit fondé sur la dynamique de croissance bactérienne

Afin de trouver l'énergie nécessaire au maintien stable d'une population bactérienne, le microbiote intestinal doit être lié aux mécanismes responsables chez l'hôte de l'obtention d'énergie. Pour optimiser cet objectif, la dynamique de croissance bactérienne doit être synchronisée au comportement alimentaire de l'hôte ainsi qu'à ses sensations de faim et de satiété.

Une des questions clés à propos des mécanismes qui contrôlent l'appétit est celle de savoir pourquoi nous commençons à nous sentir rassasiés après 20 minutes de consommation alimentaire, alors que les aliments ingérés n'ont pas encore été digérés ni absorbés. La réponse la plus probable pourrait impliquer la distension de l'estomac et la libération accrue des hormones intestinales de satiété, qui activent les voies anorexigènes du cerveau. En effet la dynamique typique des niveaux plasmatiques des hormones intestinales satiétogènes (*glucagon-like peptide 1* et peptide tyrosine-tyrosine, PYY) chez l'Homme comporte un accroissement environ 15-20 minutes après un repas, selon les intervalles de l'essai mis en œuvre. Une dynamique similaire est présente chez le rat (Anini *et al.*, 1999). Cet accroissement ne peut être la conséquence directe de la stimulation des récepteurs de nutriments à la surface des cellules entéroendocrines par la nourriture ingérée puisque, chez les rongeurs comme chez l'Homme, plusieurs heures de transit intestinal sont requises et que, pendant ce temps, la plus grande partie des nutriments est absorbée par l'intestin grêle. La seule manière, par laquelle les nutriments pourraient activer les cellules entéroendocrines de l'intestin distal peu de temps après un repas, serait que le signal soit délivré directement dans la lumière intestinale. Un tel réflexe sécrétoire a été découvert il y a plus de cent



**Fig. 1.** Modèle du contrôle de l'appétit basé sur la dynamique de croissance des bactéries. Ce modèle hypothétique lie les phases de croissance bactériennes aux cycles d'alimentation de l'hôte. Pendant l'alimentation normale, la phase de croissance exponentielle (Exp) des populations bactériennes, induite dans le côlon par le repas, devrait se terminer après 20 minutes, un délai habituellement associé à la sensation de plénitude et à l'activation des voies de la satiété. Lorsque la taille de la population bactérienne décline après le repas (Déclin) par suite de la lyse naturelle et de l'élimination des bactéries, la sensation de satiété décline également provoquant le renouveau de la sensation de faim et le début du repas suivant. L'intervalle entre les repas chez les humains en bonne santé, nourris régulièrement et spontanément, dure environ 5 à 6 heures (Chapelot *et al.*, 2000). Ce délai correspond à la durée de la phase bactérienne stationnaire (Stat) et au commencement de la phase de déclin accélérée par les conditions dans les viscères. Un nouveau repas réenclenche le cycle de croissance bactérienne, résultant dans le maintien de la population bactérienne intestinale. Figure modifiée d'après Fetissov, *Nat Rev Endocr*, 2017.

ans par Ivan Pavlov (1902) mettant en œuvre une alimentation simulée chez le chien. Pavlov a montré ainsi qu'une sécrétion intestinale abondante démarre 1 à 3 minutes après un repas ou son anticipation. Si des nutriments présents dans les sécrétions intestinales, ou dans le 'jus de l'appétit' selon les termes de Pavlov, peuvent activer immédiatement les cellules entéroendocrines, ils vont également déclencher une croissance bactérienne qui va durer exactement 20 minutes dans le gros intestin, exactement comme *in vitro* dans une culture bactérienne riche.

La superposition de la dynamique de croissance bactérienne induite par les nutriments avec la perception de la satiété induite par un repas ou avec les concentrations plasmatiques des hormones intestinales de satiété, en particulier le PYY, est frappante. Cette superposition suggère que la dynamique de croissance bactérienne est peut-être liée causalement à la signalisation de satiété induite par un repas. La relation inverse est improbable, étant donné que la dynamique de croissance bactérienne est un caractère intrinsèque des populations de bactéries régulées par

le *quorum sensing*. Les phases bactériennes de croissance exponentielle prandiale courte et postprandiale stationnaire longue s'accordent temporellement, semble-t-il, aux phases de comportement alimentaire de l'hôte, prandiale et postprandiale, respectivement. Par conséquent un modèle théorique de contrôle de l'appétit de l'hôte par l'homéostasie des bactéries intestinales peut être proposé, dans lequel la dynamique spécifique de la croissance bactérienne est responsable des alternances de faim et de satiété chez l'hôte (Figure 1). Ce modèle doit être considéré avec précaution car, bien que les fluctuations circadiennes du contenu fécal en bactéries soient corrélées au comportement alimentaire, l'effet direct d'un repas spontané isolé sur la croissance bactérienne reste à démontrer.

Du point de vue du maintien de l'homéostasie énergétique bactérienne, la phase de croissance stationnaire devrait refléter l'état d'entropie maximum d'une communauté bactérienne caractérisée par l'absence de besoin immédiat d'un apport de nutriments. Les molécules produites par les bactéries

pendant la phase stationnaire pourraient envoyer vers l'hôte des signaux d'équilibre énergétique, qui seraient convertis en sensation de satiété. Inversement, une phase de déclin de la population bactérienne intestinale pourrait être accompagnée par une chute des signaux liés à la phase stationnaire, et serait perçue par l'hôte comme un déficit en énergie et une sensation de faim. De plus, les bactéries en croissance pourraient envoyer à l'hôte les signaux d'anticipation de la phase stationnaire, c'est-à-dire préparer l'hôte à l'assimilation de nutriments, par exemple en régulant la sécrétion d'insuline. Le statut énergétique d'une population bactérienne pourrait donc entraîner une activation alternée des voies de signalisation de la faim et de la satiété.

En dépendant de l'occurrence de la phase stationnaire, les populations bactériennes qui résident dans les différents compartiments du tractus gastro-intestinal pourraient apporter des contributions spécifiques au contrôle de l'appétit. En fait, étant donné le nombre relativement restreint des bactéries dans le tractus digestif supérieur, la phase de croissance stationnaire pourrait ne pas être atteinte, à cause de la lyse et de l'élimination. Dans le gros intestin, cependant, de nombreuses bactéries prolifèrent et arrivent rapidement en phase stationnaire après un repas. Par conséquent, la division des bactéries dans la partie haute du tractus digestif, induite par les nutriments, transmet plus probablement des signaux seulement pendant la phase de croissance exponentielle, qui peut être associée à une libération aiguë d'hormones caractéristiques de cette partie haute, telle que la cholécystokinine (Gerspach *et al.*, 2011). Par contre, dans le gros intestin, les bactéries intestinales pourraient envoyer des signaux pendant les deux phases, exponentielle et stationnaire, toutes deux responsables, respectivement, de la libération aiguë et à long terme des hormones intestinales.

## Intégration de la croissance bactérienne intestinale

Du point de vue de la coévolution des animaux et de leur microbiote (McFall-Ngai *et al.*, 2013), les animaux ont probablement développé leurs voies de signalisation moléculaire de la faim et de la satiété en s'adaptant aux signaux chimiques des bactéries. Dans cette relation symbiotique, les interactions entre le microbiote et l'hôte ne devraient pas être conflictuelles, mais au contraire, être à la base d'une physiologie de la régulation du métabolisme énergétique surpassant celle de l'organisme. Le modèle homéostatique courant de l'alternance faim/satiété est fondé sur l'activation de voies orexigène et anorexigène cérébrales qui dépendent du statut énergétique du corps (Schwartz

*et al.*, 2000). Si l'on considère les données liant les bactéries intestinales à la régulation par l'hôte de son comportement alimentaire, un nouveau modèle intégratif du contrôle de l'appétit peut être proposé, qui incorpore la dynamique de croissance des bactéries intestinales aux voies moléculaires de l'hôte assurant le contrôle homéostatique de l'appétit.

Selon ce modèle, les sites centraux répondant aux signaux de contrôle de l'appétit à court et long terme pourraient intégrer aussi bien des signaux dérivés de l'hôte que des signaux venant des bactéries, c'est à dire qu'ils répondront aux besoins homéostatiques de ces deux compartiments. L'intégration du contrôle à court terme pourrait avoir lieu dans l'intestin, où les systèmes sensoriels sont activés par les nutriments délivrés par l'hôte en réponse à l'ingestion de nourriture, aussi bien que par les signaux issus des bactéries pendant leurs différentes phases de croissance. L'hypothalamus et les autres sites centraux pourraient intégrer les signaux circulants émis par le stockage d'énergie par l'hôte et par le statut énergétique de la communauté bactérienne, et être en partie assistés par les anticorps dirigés contre les protéines bactériennes qui croissent avec les hormones de faim et de satiété (Tennoune *et al.*, 2014).

Ce nouveau modèle pourrait aider à résoudre des problèmes conceptuels hérités du modèle d'un système fermé, autorégulateur, piloté par un rétrocontrôle. Par exemple, une apparente inaptitude des sites centraux à répondre homéostatiquement aux signaux dérivés de l'hôte, durant les altérations chroniques de la balance énergétique de l'hôte, s'observe dans l'obésité. En fait, l'augmentation de l'appétit et de la consommation de nourriture dans l'obésité ne peut être expliquée par une déficience en énergie puisque, au contraire, de l'énergie en excès est disponible. Un rôle constitutif des bactéries dans la régulation de l'homéostasie énergétique de l'hôte pourrait élucider cette contradiction. Dans l'obésité, les signaux émis par les bactéries de l'intestin pourraient dominer les signaux dérivés de l'hôte, permettant ainsi aux bactéries intestinales de maintenir leur propre homéostasie énergétique malgré la divergence avec les besoins énergétiques de l'hôte. Par exemple, les signaux bactériens de l'intestin pourraient être en compétition avec des niveaux plasmatiques élevés des signaux anorexigènes de l'obésité, tels que la leptine (Maffei *et al.*, 1995), alors que la modification du microbiote intestinal par des prébiotiques stimule la sensibilité à la leptine chez les souris obèses (Edward *et al.*, 2011). Cette possibilité est en accord avec une théorie de la compétition génétique entre l'hôte et son microbiote pour les sources de nourriture (Alcock *et al.*, 2014). Des données récentes ont aussi souligné le rôle du microbiote intestinal qui empêche le maintien du poids après un régime restrictif chez l'obèse (Thaiss *et al.*, 2016).

## Conclusion

Cette revue propose une nouvelle approche à un problème physiologique ancien qui concerne les mécanismes du contrôle de l'appétit en faisant intervenir la biologie bactérienne intestinale sur les voies moléculaires de l'hôte qui régulent la faim et la satiété. L'idée clé de ce concept est que la dynamique de croissance du microbiote intestinal induite par les nutriments pourrait participer quotidiennement à la régulation de l'appétit de l'hôte de façon à maintenir l'homéostasie bactérienne. L'énergie nécessaire à la multiplication microbienne pourrait constituer une part importante des besoins énergétiques quotidiens d'une personne en bonne santé et pourrait éclairer les mécanismes qui sous-tendent l'augmentation de l'ingestion alimentaire chez certains obèses. Ces mécanismes moléculaires incluent des signaux chimiques dérivés des bactéries qui informeraient l'hôte du statut énergétique du microbiote intestinal, lequel a un rôle constitutif dans la régulation de l'appétit à court terme. De plus, la composition du microbiote pourrait être un facteur déterminant dans la régulation fine du métabolisme énergétique de l'hôte (particulièrement sur le long terme), qui inclurait des changements immunitaires spécifiques. Ce nouveau modèle implique que la présence d'un microbiote intestinal "sain" est nécessaire pour assurer la régulation optimale de l'appétit de l'hôte aussi bien à court terme qu'à long terme. Déterminer les espèces bactériennes cruciales, caractéristiques d'un microbiote sain ou dysbiotique, et les mécanismes de leur activité est un thème de recherche brûlant. Le modèle intégratif du contrôle de l'appétit pourrait servir de guide pour les études futures sur l'implication de signaux bactériens dans la régulation de l'homéostasie énergétique de l'hôte.

**Conflits d'intérêt :** L'auteur est un des cofondateurs de TargEDys SA (<http://www.targedys.com/>).

## Références

- Aigner, M., Treasure J., Kaye W., Kasper S. and The WFSBP Task Force on Eating Disorders (2011). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry*, 12, 400-443.
- Alcock, J., Maley C.C., Aktipis C.A., (2014). Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays*, 36, 940-949.
- Anini, Y., Fu-Cheng X., Cuber C.J., Kervran A., Chariot J., Rozé C. (1999). Comparison of the postprandial release of peptide YY and proglucagon-derived peptides in the rat. *Pflügers Archiv*, 438, 299-306.
- Armougom, F., Henry M., Vialettes B., Raccach D., Raoult D., (2009). Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in lactobacillus in obese patients and methanogens in anorexic patients. *PLoS One*, 4, e7125.
- Bäckhed, F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J. I., (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 15718-15723.
- Bäckhed, F., Ley R. E., Sonnenburg J.L., Peterson D.A., Gordon J.I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307, 1915-1920.
- Breton, J., Tennaoune N., Lucas N., François M., Legrand R., Jacquemot J., Goichon A., Guérin C., Peltier J., Pestel-Caron M., Chan P., Vaudry D., do Rego J.C., Liénard F., Pénicaud J., Fioramonti X., Ebenezzer I.S., Hökfelt T., Déchelotte P., Fetissov S.O., (2016). Gut commensal *E.coli* proteins activate host satiety pathways following nutrient-induced bacterial growth. *Cell Metab*, 23, 1-11.
- Bukharin, O. V., Perunova N. B., (2014). *Microsymbiocenosis*. Ekaterinburg, UrDepart RAS.
- Cani, P.D., Bibiloni R., Knauf C., Waget A., Neyrinck A.M., Delzenne N.M., Burcelin R., (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57, 1470-1481.
- Chapelot, D., Aubert R., Marmonier C., Chabert M., Louis-Sylvestre J. (2000). An endocrine and metabolic definition of the intermeal interval in humans : evidence for a role of leptin on the prandial pattern through fatty acid disposal. *American J Clin Nutr*, 72, 421-431.
- Cryan, J.F., Dinan T.G., (2012). Mind-altering microorganisms : the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 13, 701-712.
- de Zwaan, M., Marschollek M., Allison K.C., (2015). The night eating syndrome (NES) in bariatric surgery patients. *Eur Eat Disord Rev*, 23, 426-434.
- Dethlefsen, L., McFall-Ngai M., Relman D.A., (2007). An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*, 449, 811-818.
- Everard, A., Lazarevic V., Derrien M., Girard M., Muccioli G.G., Neyrinck A.M., Possemiers S., Van Holle A., François P., de Vos W.M., Delzenne N.M., Schrenzel J., Cani P.D., (2011). Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes*, 60, 2775-2786.
- Fergus, C., Barnes D., Alqasem M., Kelly V., (2015). The queuine micronutrient : charting a course from microbe to man. *Nutrients*, 7, 2897.

- Fetissov, S.O., (2017). Role of the gut microbiota in host appetite control : bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nat Rev Endocrinol*, 13, 11-25.
- Fetissov, S.O., Déchelotte P., (2011). The new link between gut-brain axis and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 14, 477-482.
- Fetissov, S.O., Meguid M.M., (2010). Serotonin delivery into the ventromedial nucleus of the hypothalamus affects differently feeding pattern and body weight in obese and lean Zucker rats. *Appetite*, 54, 346-353.
- Gautron, L., Elmquist J. K., Williams K.W., (2015). Neural control of energy balance : translating circuits to therapies. *Cell*, 161, 133-145.
- Gerspach, A.C., Steinert R.E., Schönenberger L., Graber-Maier A., Beglinger C., (2011). The role of the gut sweet taste receptor in regulating GLP-1, PYY, and CCK release in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 301, E317-E325.
- Gilbert, S.F., Sapp J., Tauber A.I., (2012). A symbiotic view of life : we have never been individuals. *Q Rev Biol*, 87, 325-341.
- Hempfling, W.P., Mainzer S.E., (1975). Effects of varying the carbon source limiting growth on yield and maintenance characteristics of *Escherichia coli* in continuous culture. *J Bacteriol*, 123, 1076-1087.
- Hooper, L.V., Littman D.R., Macpherson A.J., (2012). Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 336, 1268-1273.
- Keller, L., Surette M.G., (2006). Communication in bacteria : an ecological and evolutionary perspective. *Nat Rev Micro*, 4, 249-258.
- Leone, V., Gibbons S.M., Martinez K., Hutchison A. L., Huang E.Y., Cham C.M., Pierre J.F., Heneghan A.F., Nadimpalli A., Hubert N., Zale E., Wang Y., Huang Y., Theriault B., Dinner A.R., Musch M.W., Kudsk K.A., Prendergast B.J., Gilbert J.A., Chang E.B., (2015). Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host Microbe*, 17, 681-689.
- Ley, R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I., (2006). Microbial ecology : Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444, 1022-1023.
- Liang, X., Bushman F.D., FitzGerald G.A., (2015). Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112, 10479-10484.
- Maffei, M., Halaas J., Ravussin E., Pratley R.E., Lee G.H., Zhang Y., Fei H., Kim S., Lallone R., Ranganathan S., Kern, P.A., Friedman, J.M., (1995). Leptin levels in human and rodent : measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*, 1, 1155-1161.
- McFall-Ngai, M., Hadfield M.G., Bosch T.C.G., Carey H.V., Domazet-Lošo T., Douglas A.E., Dubilier N., Eberl G., Fukami T., Gilbert S.F., Hentschel U., King N., Kjelleberg S., Knoll A.H., Kremer N., Mazmanian S.K., Metcalf J.L., Neelson K., Pierce N.E., Rawls J.F., Reid A., Ruby E.G., Rumpho M., Sanders J.G., Tautz D., Wernegreen J.J., (2013). Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *Proc Nat Acad Sci USA*, 110, 3229-3236.
- Mukherji, A., Kobiita A., Damara M., Misra N., Meziane H., Champy M.-F., Chambon P., (2015). Shifting eating to the circadian rest phase misaligns the peripheral clocks with the master SCN clock and leads to a metabolic syndrome. *Proc Nat Acad Sci USA*, 112, E6691-E6698.
- Pavlov, I.P., (1902). *The work of the digestive glands*, Charles Griffin Co. Ltd, London.
- Power, M.L., Schulkin J., (2008). Anticipatory physiological regulation in feeding biology : Cephalic phase responses. *Appetite*, 50, 194-206.
- Rajpal, D.K., Klein J.-L., Mayhew D., Boucheron J., Spivak A.T., Kumar V., Ingraham K., Paulik M., Chen L., Van Horn S., Thomas E., Sathe G., Livi G.P., Holmes D.J., Brown J.R., (2016). Selective spectrum antibiotic modulation of the gut microbiome in obesity and diabetes rodent models. *PLoS One*, 10, e0145499.
- Rice, K.C., Bayles K.W., (2008). Molecular control of bacterial death and lysis. *Microbiol Mol Biol Rev*, 72, 85-109.
- Rosenbaum, M., Knight R., Leibel R.L., (2015). The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab*, 26, 493-501.
- Schwartz, M.W., Woods S.C., Porte D., Jr., Seeley R.J., Baskin D.G., (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404, 661-671.
- Sekirov, I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B., (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*, 90, 859-904.
- Sonnenburg, E.D., Smits S.A., Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen N.S., Sonnenburg J.L., (2016). Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*, 529, 212-215.
- Stunkard, A.J., Grace W.J., Wolff H.G (1955). The night-eating syndrome : A pattern of food intake among certain obese patients. *Am J Med*, 19, 78-86.
- Tennoune, N., Chan P., Breton J., Legrand R., Chabane Y.N., Akkermannann K., Jarv A., Ouelaa W., Takagi K., Ghouzali I., François M., Lucas N., Bole-Feysot C., Pestel-Caron M., do Rego J.C., Vaudry D., Harro J., Dé E., Déchelotte P., Fetissov S.O., (2014). Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide [alpha]-MSH, at the origin of eating disorders. *Transl Psychiatry*, 4, e458.
- Thaiss, C.A., Zeevi D., Levy M., Zilberman-Schapira G., Suez J., Tengeler A.C., Abramson L., Katz M.N., Korem T., Zmora N., Kuperman Y., Biton I., Gilad S., Harmelin A., Shapiro H., Halpern Z., Segal E., Elinav E., (2014). Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*, 159, 514-529.
- Thaiss, C.A., Zeevi D., Levy M., Segal E., Elinav E., (2015). A day in the life of the meta-organism : diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host. *Gut Microbes*, 6, 137-142.



- Thaiss, C.A., Itav, S., Rothschild, D., Meijer, M.T., Levy, M., Moresi, C., Dohnalová, L., Braverman, S., Rozin, S., Malitsky, S., Dori-Bachash, M., Kuperman, Y., Biton, I., Gertler, A., Harmelin, A., Shapiro, H., Halpern, Z., Aharoni, A., Segal, E., Elinav, E., (2016) Persistent microbiome alterations modulate the rate of post-dieting weight regain. *Nature*, 540, 544-551.
- Tremaroli, V., Karlsson F., Werling M., Ståhlman M., Kovatcheva-Datchary P., Olbers T., Fändriks L., C.W. Le Roux, Nielsen J., Bäckhed F. (2015). Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metabolism*, 22, 228-238.
- Turnbaugh, P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I., (2007). The human microbiome project. *Nature*, 449, 804-810.
- Turnbaugh, P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I., (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444, 1027-1131.
- Wang, J.D., Levin P.A., (2009). Metabolism, cell growth and the bacterial cell cycle. *Nat Rev Microbiol*, 7, 822-827.
- Zarrinpar, A., Chaix A., Yooseph S., Panda S., (2014). Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab*, 20, 1006-1017.