

TROUBLES ALIMENTAIRES

Des bactéries
pour réguler
notre appétit

© Inserm/François Guéniot

Pour expliquer les troubles alimentaires, les spécialistes ont longtemps évoqué des causes génétiques ou comportementales. La société TargEDys mise désormais sur les bactéries intestinales pour réguler l'appétit.

Lorsque nous mangeons, nous ne nourrissons pas que notre organisme : nous alimentons aussi nos bactéries intestinales ! Ces organismes microscopiques seraient-ils capables, en retour, de donner des informations à notre cerveau sur leur propre satiété, et pourquoi pas, ainsi, sur la nôtre ? Pour **Pierre Dechelotte**, directeur du laboratoire Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau à Rouen, et son collègue **Sergueï Fetissov**, physiologiste, la piste est on ne peut plus sérieuse. En 2011, ils ont lancé TargEDys, une société qui ambitionne de mettre au point des produits alimentaires de santé et des produits pharmaceutiques utilisant la capacité du microbiote intestinal, c'est à dire l'ensemble des microorganismes de l'intestin, à réguler l'appétit.

L'histoire commence en Europe, en deux points éloignés. En France, Pierre Dechelotte est gastro-entérologue. Depuis le début de sa carrière, il est interpellé par

le fait que ses patients qui souffrent de troubles alimentaires comme l'obésité ou l'anorexie présentent aussi souvent des troubles digestifs. « J'avais également remarqué que quand on nourrit à nouveau des personnes anorexiques, ces troubles au niveau du ventre s'améliorent rapidement », précise-t-il. Au cours de ses recherches, Pierre Dechelotte découvre les travaux de Sergueï Fetissov, alors chercheur en Suède. Celui-ci étudie les mécanismes moléculaires par lesquels la faim est régulée, notamment l'interaction des hormones équilibrant l'appétit, telle que la mélanotropine ou α -MSH (pour *alpha-melanocyte stimulating hormone*), qui le coupe, ou la ghréline qui, au contraire, le stimule, et des immunoglobulines, des protéines du système immunitaire impliquées dans la reconnaissance, la liaison et l'adhésion des cellules. Quelques échanges plus tard, c'est acté : les deux chercheurs travailleront désormais ensemble, à Rouen, afin de mieux comprendre les relations entre intestin, système immunitaire, hormones, cerveau et comportement alimentaire. Et, depuis les débuts de cette collaboration, un nouveau chaînon a été ajouté à cette équation : les bactéries intestinales.

Les chercheurs ont en effet montré qu'*Escherichia coli*, la plus commune de nos bactéries intestinales, produisait une protéine baptisée ClpB (pour *caseinolytic peptidase B*), au profil moléculaire extrêmement proche de celui d' α -MSH, l'hormone « coupeuse d'appétit ». « Lorsqu'elle est re-larguée par les bactéries, la ClpB est capable de provoquer des réactions similaires à celle d' α -MSH, autrement dit un effet anorexigène, décrit Sergueï Fetissov. Le sentiment de satiété est donc atteint plus vite. » Mais face à la ClpB, le corps ne se laisse pas faire : pour la contrer, il produit des immunoglobulines, appelées auto-anticorps, lesquels agissent naturellement contre α -MSH. Est-ce à dire que la protéine bactérienne ClpB pourrait être impliquée dans les troubles alimentaires ? Tout juste : en analysant les prélèvements sanguins de 60 patients et en mesurant l'intensité de leurs troubles alimentaires, les chercheurs ont conclu que plus les troubles sont intenses, plus le taux d'auto-anticorps qui circulent dans le sang est élevé, attestant d'un dérèglement des mécanismes habituellement mis en œuvre pour réguler l'appétit.

Le microbiote prend le contrôle

« On ne se sait pas encore tout de ces mécanismes complexes. Mais notre hypothèse est qu'en fonction de la croissance bactérienne, des protéines comme ClpB sont produites et agissent sur les hormones qui régulent la satiété au niveau

du cerveau. La faim serait donc contrôlée à deux niveaux, par le cerveau, ce que nous savions déjà, mais aussi par le microbiote. C'est très novateur comme idée ! », s'enthousiasme Sergueï Fetissov. Pour valider ses intuitions, le chercheur dispose d'un

« La faim serait donc contrôlée à deux niveaux, par le cerveau, ce que nous savions déjà, mais aussi par le microbiote »

terrain de choix : les cohortes de patients suivis par Pierre Dechelotte sur le site voisin du Centre hospitalier universitaire de Rouen, qui héberge un centre de référence sur les troubles alimentaires. « Cela nous permet de suivre des centaines de patients sur le plan biologique, clinique, et phénotypique », explique Pierre Dechelotte. Ces données sont, entre



← De gauche à droite : Sergueï Fetissov, Pierre Dechelotte et Grégory Lambert, surmontés de l'équipe de TargEDys



← Maintenance et pesée d'une souris obèse

© Inserm/François Guénet

autres, incluses dans deux biobanques, l'une de sang et l'autre de selles, dont les échantillons nous permettront de faire un lien éventuel entre phénotype et population bactérienne, de voir comment ce lien évolue en fonction de la renutrition ou de la perte de poids. »

Lorsqu'ils ont mis le doigt sur ces mécanismes, les deux chercheurs ont rapidement pensé que des applications concrètes pourraient être développées pour venir en aide à leurs patients. L'idée ? Restaurer un microbiote propice à une bonne régulation de l'appétit. Après avoir créé TargEDys, aujourd'hui installée au sein même de leur unité de recherche, ils ont déposé pas moins de cinq brevets pour des médicaments et des compléments alimentaires, et ont été rejoints dans leur aventure par un troisième homme, Grégory Lambert, aujourd'hui directeur général de la société. En avril 2016, ce dernier a piloté une levée de fonds de 5,8 millions d'euros. Une opération qui a permis d'associer à TargEDys trois investisseurs : *Seventure Partners*, Pontifax et NCI, créé par le conseil régional de Haute-Normandie, la Caisse des dépôts et la Caisse d'Épargne Normandie. « Ces fonds vont permettre de mener des essais cliniques sur l'homme pour deux produits qui visent pour l'un à modérer

l'appétit des personnes en surpoids et, pour l'autre, à redonner l'appétit aux personnes anorexiques ou cachexiques :: », se réjouit Grégory Lambert. Ces futurs compléments alimentaires contiendront ainsi des bactéries qui produiront soit des protéines anorexigènes, pour couper l'appétit, soit à l'inverse orexigènes, pour le stimuler.

Bientôt sur le marché !

Au-delà de la réussite potentielle de cette aventure scientifique et entrepreneuriale, c'est aussi sa dimension humaine qui intéresse ses acteurs. « *Les troubles du comportement alimentaires sont complexes. Leurs causes génétiques ou comportementales ont longtemps été évoquées. Mais nous avons désormais une autre piste à explorer, se félicite Pierre Dechelotte. Pour les patients et leurs familles, c'est parfois un véritable soulagement. Nous leur expliquons qu'il y a d'autres raisons à leurs maladies et qu'au final, ce n'est pas leur faute. Et c'est une motivation supplémentaire vers la guérison pour eux.* » À terme, deux des premiers compléments alimentaires de TargEDys devraient être mis sur le marché d'ici 5 ans. D'ores et déjà, la start-up a été, en juin 2016, lauréate du Concours mondial de l'innovation. **Alice Bomboï**

:: **Phénotype.** Ensemble des caractéristiques observables d'un organisme liées à son génome

:: **Cachexie.** Affaiblissement profond de l'organisme lié à une dénutrition très importante

Pierre Dechelotte, Sergueï Fetissov : unité 1073 Inserm – Université de Rouen, Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe intestin-cerveau

EN BREF

Horama

Levée de fond de 4 millions d'euros

Spécialisée dans la thérapie génique pour traiter des maladies rares en ophtalmologie, Horama a levé 4 millions d'euros auprès de trois fonds d'investissement (Omnes Capital, le fonds Sham Innovation Santé et GO Capital). Fondée en mars 2014, la biotech nantaise s'appuie sur les travaux de plusieurs équipes de recherche de Nantes et Montpellier (unités Inserm 1089 et 1051 ; CHU de Nantes).

Alsace BioValley

Un chercheur Inserm à la gouvernance

Lors du renouvellement du conseil d'administration d'Alsace BioValley, Philippe Laval, directeur de recherche Inserm (unité 1121 Biomatériaux et bioingénierie) et responsable de l'axe Santé au sein de l'institut Carnot MICA a intégré l'équipe de gouvernance du pôle de compétitivité dédié aux innovations thérapeutiques.

Acticor Biotech

Deuxième tour de table

Essaimée de l'Inserm, et notamment des unités 1148 et 949, Acticor Biotech développe un candidat médicament pour traiter en urgence les accidents vasculaires cérébraux. Créée en 2013, elle vient de bouclier un deuxième tour de table de 1,4 millions d'euros auprès de particuliers par l'intermédiaire de la plateforme de financement participatif Anaxago, auprès de l'association de recherche Armesa et d'investisseurs providentiels.