



Interview du Pr **Pierre Déchelotte**, PU-PH en Nutrition, chef du département « Nutrition » au CHU de Rouen et directeur de l'unité de recherche U1073 « Nutrition, inflammation et dysfonction de l'axe Intestin-Cerveau » à l'université de Rouen.

1- Pouvez-vous nous présenter les différents travaux liés au microbiote et qui se rapportent à la régulation de l'appétit.

On savait déjà depuis une dizaine d'années que le microbiote (du moins sa distribution métagénomique) était relié à la corpulence, notamment au risque d'obésité, sans comprendre complètement le « comment ». Notre équipe a réalisé une série d'études qui ont permis de montrer que certains signaux bactériens, en particulier des protéines comme ClpB étaient capables de moduler les signaux de satiété et de faim. En raison d'un mimétisme moléculaire avec la mélanotropine (ou alpha-MSH, principal régulateur de la satiété au niveau du cerveau), cette protéine produite par différentes espèces bactériennes usuelles -comme E Coli ou d'autres entérobactéries - est capable de renforcer la satiété. D'autres protéines bactériennes ont sans doute des effets similaires sur la satiété, ou au contraire de renforcement de l'effet de la ghréline, l'hormone de l'appétit. Ces protéines peuvent agir à différents niveaux : périphérique par la libération d'incrétines (GLP-1, PYY), central ou encore via la production d'anticorps qui régulent la liaison de la mélanotropine avec son récepteur. Nous poursuivons actuellement l'inventaire de ces protéines bactériennes satiétogènes ou orexigènes, dans une perspective de meilleure compréhension des troubles du comportement alimentaire et de recherche d'applications thérapeutiques, en partenariat avec la start-up TargEDys SA qui est née au sein du laboratoire.

2- Concrètement, comment allez-vous pouvoir détecter les troubles et mieux les prendre en charge ?

L'idée serait de pouvoir corrélérer un ou des biomarqueurs avec des phénotypes cliniques (restrictif, compulsif, mixte...) et des niveaux de corpulence, de façon à compléter nos approches diagnostiques et surtout avoir des marqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique (médecine personnalisée). Nous travaillons sur la détermination des profils d'anticorps anti-neuropeptides (et donc anti-protéines bactériennes !) en termes de taux et d'affinité, ainsi que le dosage des protéines bactériennes elle-mêmes, de façon à confirmer et préciser les résultats des premières séries cliniques publiées. Pour cela, nous avons lancé une vaste étude de cohorte prospective avec biocollection (EDILS – Eating Disorders Inventory and Longitudinal Survey) avec pour objectif de suivre plusieurs centaines de patients présentant différentes formes de TCA pendant au moins 3 ans. Nous espérons ainsi pouvoir valider la pertinence de certains biomarqueurs.

Quelques références

Takagi K, Legrand R, Asakawa A, Amitani H, Francois M, Tennoune N, Coeffier M, Claeysens S, do Rego JC, Dechelotte P, Inui A, Fetissov SO. Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. *Nat Commun* 4, 2013, 2685.

Tennoune N, Chan P, Breton J, Legrand R, Chabane YN, Akkermann K, Jarv A, Ouelaa W, Takagi K, Ghouzali I, Francois M, Lucas N, Bole-Feysot C, Pestel-Caron M, do Rego JC, Vaudry D, Harro J, De E, Dechelotte P, Fetissov SO. Bacterial ClpB heat-shock protein, an antigen-mimetic of the anorexigenic peptide alpha-MSH, at the origin of eating disorders. *Transl Psychiatry* 4, 2014, e458

Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, Goichon A, Guérin C, Peltier J, Pestel-Caron M, Chan P, Vaudry D, do Rego JC, Liénard F, Pénicaud L, Fioramonti X, Ebenezer IS, Hökfelt T, Déchelotte P, Fetissov SO. Gut Commensal *E. coli* Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. *Cell Metab.* 2016 Feb 9;23(2):324-34.

Breton J, Legrand R, Akkermann K, Järv A, Harro J, Déchelotte P, Fetissov SO. Elevated plasma concentrations of bacterial ClpB protein in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2016 Aug;49(8):805-8.

Gorwood, P., C. Blanchet-Collet, N. Chartrel, J. Duclos, P. Dechelotte, M. Hanachi, S. Fetissov, N. Godart, J. C. Melchior, N. Ramoz, C. Rovere-Jovene, V. Tolle, O. Viltart and J. Epelbaum (2016). "New Insights in Anorexia Nervosa." *Front Neurosci* 10: 256.

Belmonte L, Achamrah N, Nobis S, Guérin C, Riou G, Bôle-Feysot C, Boyer O, Richard V, Rego JC, Déchelotte P, Goichon A, Coëffier M. A role for intestinal TLR4-driven inflammatory response during activity-based anorexia. *Sci Rep.* 2016 Oct 25;6:35813.

Achamrah N, Nobis S, Goichon A, Breton J, Legrand R, do Rego JL, do Rego JC, Déchelotte P, Fetissov SO, Belmonte L, Coëffier M. Sex differences in response to activity-based anorexia model in C57Bl/6 mice. *Physiol Behav.* 2017 Mar 1;170:1-5.