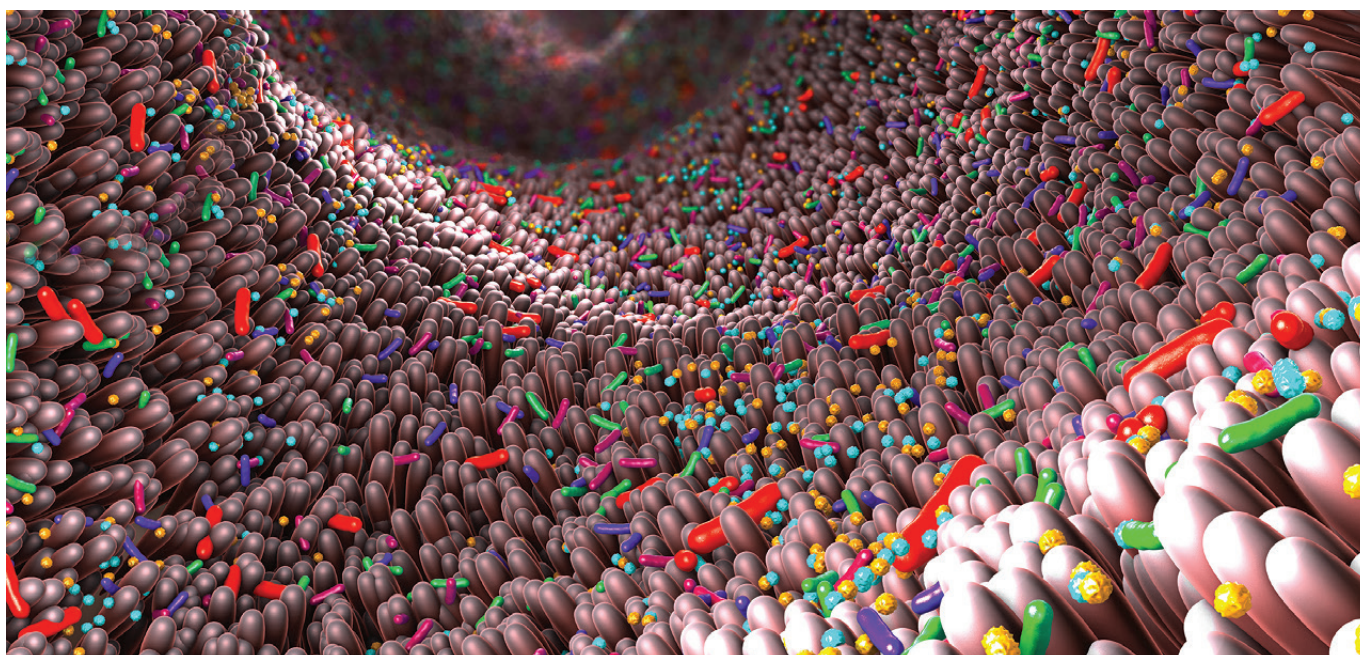




Implication du microbiote intestinal dans l'inflammation métabolique associée à l'obésité

Julie Rodriguez, Audrey M. Neyrinck, Nathalie M. Delzenne

Groupe de recherche en Métabolisme et Nutrition, Louvain Drug Research Institute, UCLouvain, Bruxelles



Le concept d'endotoxémie métabolique a été défini il y a maintenant plus de 10 ans, sur base de l'observation dans les populations de personnes obèses, et dans les modèles expérimentaux d'obésité, de la présence d'une inflammation systémique de bas grade qui participe aux altérations métaboliques et comportementales.

Un accroissement de la perméabilité intestinale permet à certains composants bactériens, appelés MAMPs (*microbial associated membrane pathogens*), tels que les lipopolysaccharides (LPS), d'atteindre la circulation et de provoquer des phénomènes inflammatoires dans les organes périphériques.

Dans le contexte particulier de l'obésité, l'alimentation apparaît comme un modulateur clé des processus métaboliques, notamment via son interaction avec le microbiote intestinal. Une grande diversité de métabolites bactériens issus des nutriments peut impacter, positivement ou négativement le comportement alimentaire, le métabolisme de l'hôte et l'inflammation systémique. De nouvelles pistes thérapeutiques et diagnostiques pourront émaner d'une meilleure connaissance de l'interaction entre alimentation, microbiote et physiologie de l'hôte.

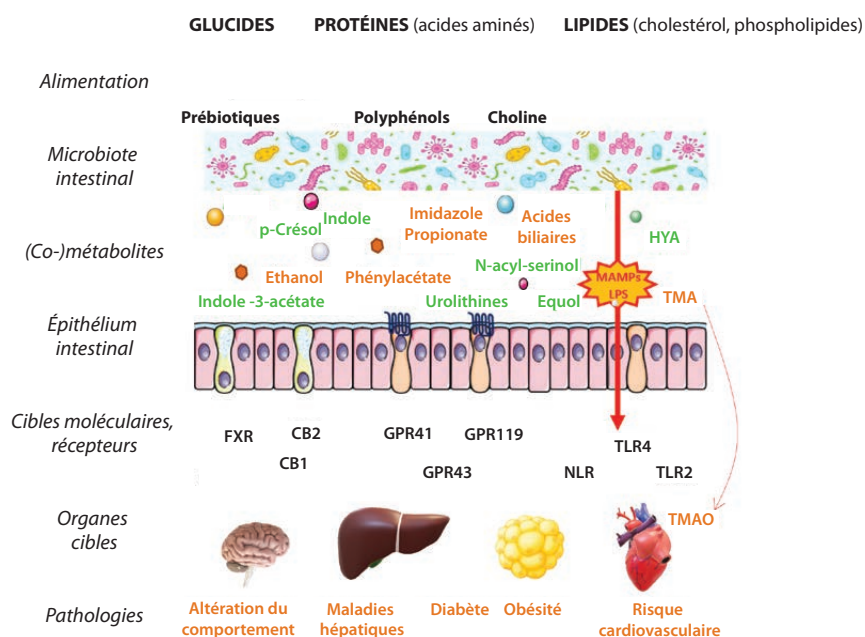


Julie Rodriguez, Audrey M. Neyrinck, Nathalie M. Delzenne



Figure 1:

Implication de métabolites et co-métabolites bactériens associés à des effets bénéfiques (en vert) sur le métabolisme ou l'inflammation de l'hôte. La dysbiose intestinale peut augmenter la production de métabolites entraînant des effets délétères (en rouge). Ces métabolites agissent notamment en se liant à des récepteurs membranaires ou nucléaires dans différents tissus, modulant les fonctions physiologiques liées au métabolisme ou à la réponse immunitaire de l'hôte, et qui se trouvent altérées dans des pathologies résultant de troubles nutritionnels (obésité, diabète, maladies hépatiques).



retrouve chez les sujets avec une fibrose sévère, des niveaux plus faibles de bactéries Gram positif du phylum des Firmicutes et une plus grande abondance de bactéries Gram négatif appartenant aux Protéobactéries (*E. coli*, entre autres) (3). Récemment, Lanthier et coll. ont pu mettre en évidence que l'abondance de *Clostridium* sensu stricto diminuait chez les sujets obèses présentant une fibrose sévère, comparée à ceux sans fibrose, et ce genre corrélait négativement avec les mesures d'élasticité réalisées par Fibroscan (4). L'analyse bio-informatique a mis en évidence 19 séquences bactériennes discriminantes pour la sévérité de cette pathologie. Un enrichissement d'*Escherichia/Shigella* est également lié à la présence de fibrose chez les sujets obèses. Les sujets atteints de DT2 présentent également des changements de composition de leur microbiote, tels qu'une diminution des bactéries produisant du butyrate et un enrichissement de bactéries pathogènes opportunistes appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Eggerthella* ou encore la bactérie *E. coli* (pour revue (5)). Pour exemple, les espèces *Streptococcus mutans* et *Eggerthella lenta* sont plus présentes dans le microbiote intestinal des sujets diabétiques (comparés à des sujets avec une tolérance au glucose normale) et sont capables de produire in vitro de l'imidazole propionate, un métabolite retrouvé en plus grande quantité dans le plasma des patients diabétiques et altérant la signalisation de l'insuline (6).

Une altération du microbiote intestinal est associée aux pathologies résultant de troubles nutritionnels

La composition du microbiote intestinal – composé de cent mille milliards de bactéries et d'un ensemble hétérogène d'autres microorganismes (virus, phages, levures...) – peut être influencée par plusieurs facteurs internes ou externes (alimentation, génétique, médicaments...). **Des changements de composition et d'activité du microbiote intestinal sont observés chez les sujets souffrant de comorbidités associées à l'obésité** telles que le diabète de type 2 (DT2), les maladies cardiovasculaires, ou la stéatose hépatique non alcoolique (NASH).

En comparant le microbiote des patients obèses avec celui de sujets sains, certains genres connus pour produire des acides gras à chaînes courts (AGCC) tel que le butyrate, sont en moindre abondance (*Ruminococcus*, *Eubacterium* ou *Roseburia*) (1). Chez les patients atteints de NASH, deux genres bactériens semblent différemment exprimés comparés aux sujets sans NASH: *Bacteroides* qui est augmenté et *Prevotella* qui est diminué (2). Une plus grande abondance d'*Escherichia coli* distingue aussi les patients NASH des sujets obèses sans NASH (1). Le degré de sévérité des altérations hépatiques semble également lié à des modifications du microbiote, puisque l'on

Certains métabolites, qui témoignent du lien entre la dysbiose (altération de la composition et/ou activité du microbiote) et les perturbations métaboliques, ont été proposés comme biomarqueurs ou «acteurs» dans le décours des pathologies (Figure 1).

Les processus métaboliques régulés par le microbiote relient l'inflammation au métabolisme

Dans le cas de désordres métaboliques, l'intégrité de la barrière intestinale peut être altérée, menant à la translocation de lipopolysaccharides (LPS), un composant de la paroi des bactéries à Gram négatif.

Il en résulte une inflammation systémique de bas grade appelé «endotoxémie métabolique» [7]. La «barrière intestinale» résulte de composantes physiques (couche de mucus + jonctions cellulaires scellant l'espace paracellulaire) et chimiques (peptides antimicrobiens, immunoglobuline A), ainsi qu'une forte concentration de cellules impliquées dans la réponse immunitaire (lymphocytes ou macrophages). **Un dialogue constant existe entre le microbiote et les cellules intestinales**, et possible grâce à la reconnaissance de certains composants moléculaires par des récepteurs spécifiques présents sur l'épithélium et les cellules immunitaires (PRR, *pattern recognition receptors*) [8]. Les *Toll-like* et *NOD-like receptors* (TLR, NLR respectivement) jouent un rôle important dans l'induction de l'inflammation et la résistance à l'insuline induits par le LPS ou les peptidoglycans.

Le système endocannabinoïde, incluant les lipides bioactifs, peut également contribuer au développement d'une inflammation systémique et des altérations métaboliques. Les endocannabinoïdes présentent des affinités, entre autres, pour les récepteurs membranaires couplés aux protéines G, CB1 et CB2 (*cannabinoid receptor*) [9]. Certains composés appartenant à un groupe de lipides bioactifs, tels que le N-arachidonoyéthanolamine [AEA] ont été décrits comme des *gate openers* car ils contribuent à déclencher la perméabilité intestinale. Au contraire, certains composés sont appelés des *gate keepers* de par leur protection envers la barrière intestinale, c'est le cas du Npalmitoylethanolamine (PEA), 2-arachidonoylglycerol (2-AG), 2-oleoylglycerol (2-OG), 2-palmitoylglycerol (2-PG) ou les esters de glycérol et de prostaglandin D2 (PGD2-G). Le LPS est aussi capable de moduler la production des endocannabinoïdes, mettant en évidence le lien fort entre les composants bactériens et le système endocannabinoïde [10].

À la découverte de bactéries permettant l'amélioration des désordres inflammatoires et métaboliques associés à l'obésité

Certains probiotiques ont été identifiés comme d'importants régulateurs de cette inflammation métabolique. **Le terme pro-**

biotique se réfère aux micro-organismes vivants, qui lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, confèrent un bénéfice pour la santé de leur hôte [11]. Parmi les probiotiques, on retrouve des souches associées à des bénéfices sur le métabolisme (notamment la régulation de la glycémie), à une diminution de l'inflammation ou de l'accumulation de lipides hépatiques. Il est important de comprendre les mécanismes moléculaires et les voies de signalisation potentiellement activées pour induire ces bénéfices. Par exemple, *L. plantarum* réduit la prise de poids au cours d'un régime riche en graisses via un mécanisme impliquant une bactériocine qui favorise la production d'une protéine de jonction [*Zonula Occludens-1*] impliquée dans la barrière intestinale [12]. Certains composants bactériens peuvent avoir un impact positif sur la santé de l'hôte, comme le muramyl dipeptide (MDP), un dérivé de la paroi cellulaire bactérienne, qui réduit l'inflammation du tissu adipeux et la résistance à l'insuline chez des animaux nourris avec un régime riche en graisses [13]. **Récemment, de nouvelles bactéries ont été envisagées, comme approche thérapeutique potentielle dans la prise en charge de l'obésité. C'est le cas d'*Akkermansia muciniphila*, dont l'administration dans des modèles animaux d'obésité, et dans une cohorte de patients obèses, amenuise les désordres métaboliques** [14-16]. Les mécanismes évoqués sont la capacité à restaurer la fonction barrière de l'intestin, l'augmentation de l'expression de synthèse des endocannabinoïdes *gate keeper* et l'accroissement de l'épaisseur de la couche de mucus, altérée après un régime riche en graisses [15]. Une protéine isolée à partir de la membrane externe de cette bactérie, Amuc_1100, peut interagir avec le récepteur TLR2 et partiellement reproduire les effets bénéfiques de la bactérie au cours de l'obésité [14]. Une autre étude démontre que le polysaccharide A (PSA) provenant de la bactérie *B. fragilis*, protège d'une inflammation intestinale, notamment via une activation du récepteur TLR2 [17]. Ces données suggèrent que l'activation de ces récepteurs de l'immunité par des bactéries, ou composants bactériens, n'est pas toujours associé à un effet délétère pour l'organisme.

Une nouvelle bactérie – *Dysosmobacter welbionis* – dont la fréquence corrèle négativement avec l'indice de masse corporelle et l'hyperglycémie chez les patients obèses présentant des altérations métaboliques, permet, lors de son administration dans un modèle d'obésité, d'améliorer l'homéostasie glucidique, l'état inflammatoire et l'adiposité [18].

Des métabolites bactériens produits à partir de certains nutriments peuvent moduler l'inflammation métabolique

Le microbiote a la capacité de produire une grande diversité de métabolites bactériens à partir de la métabolisation de certains nutriments. Nous présenterons ici certains de ces métabolites ayant des effets sur les processus inflammatoires ou la réponse métabolique.

Les métabolites dérivés des glucides non digestibles

Les AGCC (dont l'acétate, le propionate ou le butyrate) sont les métabolites bactériens les plus décrits à ce jour, qui peuvent être synthétisés à partir de la fermentation des fibres alimentaires [pour revue [19]]. Ils ciblent les récepteurs couplés à la protéine G (GPR41 et GPR43) présents à la surface des cellules épithéliales de l'intestin. Les AGCC peuvent réguler la production de cytokine pro- ou anti-inflammatoires, la synthèse du cholestérol, l'accumulation de graisses ou encore l'appétit via la sécrétion d'hormones de satiété [19].

Quelques études humaines confirment ces données, notamment via des études d'intervention avec des prébiotiques chez des patients atteints de désordres métaboliques. **Les prébiotiques sont des substrats non digestibles qui vont être fermentés par certaines bactéries, vont induire leur croissance et/ou leur activité, et être associés à des effets bénéfiques pour la santé de l'hôte** [20]. L'administration d'arabino-oligosaccharides chez des personnes en surpoids augmente les concentrations fécales d'acétate, propionate et butyrate, ceci étant associé à une augmentation de la transcription de gènes codant des marqueurs de jonctions



serrées dans les biopsies de colon des individus [21].

Les métabolites dérivés des acides gras

Les acides gras à longue chaîne (AGLC) provenant de l'alimentation peuvent aussi servir de précurseur pour la production de lipides bioactifs. D'abord identifiés dans les intestins de ruminants, certains métabolites dérivés des AGLC peuvent aussi être produits dans les intestins murins ou humains et avoir un rôle important dans le métabolisme des lipides [22, 23]. In vivo, le 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid (HYA), un métabolite bactérien de l'acide linoléique, a un effet protecteur sur l'intégrité de la barrière intestinale en diminuant l'expression du récepteur au TNF- α (TNFR2) dans un modèle murin de maladie chronique inflammatoire de l'intestin [24]. Chez l'homme, 6 mois de supplémentation avec de l'**acide linoléique conjugué** réduit le ratio taille-hanche de patients obèses ou en surpoids [25]. Enfin, des analyses bioinformatiques ont permis d'identifier d'autres lipides microbiens, tels que le N-acyl-serinol, capable d'interagir avec les récepteurs GPR119 connus pour réguler à la fois la production d'hormones impliquées dans la régulation de l'appétit ou la vidange gastrique (GLP-1, glucagon-like peptide 1; PYY, peptide YY; GIP, *gastric inhibitory polypeptide*) mais aussi l'homéostasie du glucose [26].

Les métabolites dérivés du cholestérol

Les acides biliaires (AB) sont des stéroïdes endogènes dérivés du cholestérol jouant un rôle important dans le métabolisme des lipides et du glucose [27]. Les AB primaires sont synthétisés dans les hépatocytes puis convertis en AB secondaires par le microbiote intestinal. Ces AB sont des ligands des récepteurs FXR et TGR5 et régulent à la fois le métabolisme et l'inflammation. Chez l'homme, la concentration des AB augmente au cours de l'obésité et est corrélée avec l'indice de masse corporelle [27]. De plus, les AB totaux et les AB conjugués, acide cholique et acide chenodeoxycholique, sont retrouvés en plus grande quantité chez

des patients NASH, comparés à des sujets contrôles [28].

Les métabolites dérivés des acides aminés

Certaines protéines peuvent aussi échapper à la digestion enzymatique et être métabolisées par les bactéries intestinales, permettant la synthèse de métabolites secondaires. Parmi eux, on retrouve des composés phénoliques (p-cresol ou indoles) résultant du catabolisme de la tyrosine, phénylalanine ou tryptophane [29]. In vivo et in vitro, certains d'entre eux semblent protéger le métabolisme hépatique et l'inflammation (indole, p-cresol, indole-3-acétate), alors que d'autres (acide phénylacétique) participeraient à la progression d'une stéatose hépatique chez des femmes obèses non diabétiques [30-32].

La modulation du microbiote intestinal apparaît comme une stratégie potentielle pour améliorer les altérations liées à l'inflammation observée au cours des désordres métaboliques.

Enfin, l'imidazole propionate, produit par le microbiote intestinal à partir de l'histidine, est retrouvée en plus grande concentration dans le plasma de sujets DT2 et altère la tolérance au glucose en ciblant la voie de signalisation de l'insuline au niveau de la protéine adaptatrice IRS1 [6].

Les métabolites dérivés des amines

Les niveaux élevés de polyamines présentes dans l'intestin peuvent provenir soit du régime alimentaire, soit être produites de novo par les cellules hôtes et les bactéries intestinales. La concentration de ces polyamines peut être régulée par la consommation de certaines **fibres alimentaires** telles que la pectine, le guar gum ou les fructanes [33, 34]. Certaines polyamines

semblent intéressantes dans le contexte de maladies métaboliques chez l'homme, comme la spermidine, dont la supplémentation exerce des effets protecteurs in vivo et dont la prise alimentaire chez l'homme serait inversement corrélée avec l'incidence de maladies cardiovasculaires [35]. Cependant, il reste à élucider les mécanismes derrière cet effet protecteur.

La **L-carnitine**, présente en abondance dans la viande rouge, peut servir également de substrat aux bactéries intestinales, qui vont en retour produire du triméthylamine, transformé en triméthylamine-N-oxide (TMAO) par le foie et exerçant des effets délétères sur l'hôte. Les niveaux plasmatiques élevés de ce métabolite seraient associés à un risque accru de maladie cardiovasculaire chez l'homme et semble promouvoir l'athérosclérose en régulant le cholestérol et le métabolisme des stérols [36].

Les métabolites dérivés des polyphénols

Les urolithines sont des métabolites bactériens produits à partir d'acide ellagique, connus pour exercer des effets anti-inflammatoires dans de nombreux tissus sur des modèles in vivo [37]. Un premier essai clinique randomisé avec placebo chez des individus âgés montre que l'urolithine A a un effet bénéfique sur la santé musculaire et principalement sur la fonction mitochondriale. L'impact des urolithines sur les processus inflammatoires reste à évaluer chez l'homme [38].

L'équol est un métabolite produit à partir de l'isoflavone par plusieurs bactéries, qui a une forte affinité pour le récepteur aux œstrogènes Er β . Comme pour les urolithines, tous les individus ne sont pas capables de produire ce métabolite, ceci dépendant de la composition du microbiote intestinal. Chez les femmes ménopausées avec un syndrome métabolique, 8 semaines de supplémentation avec une diète enrichie en protéines de soja et en isoflavones améliorent la pression artérielle diastolique et les niveaux de la protéine C-réactive CRP, mais seulement chez les productrices d'équol [39].

Conclusion

La modulation du microbiote intestinal apparaît comme une stratégie potentielle pour améliorer les altérations liées à l'inflammation observée au cours des désordres métaboliques. Cette modulation peut se faire entre autres via l'alimentation, qui apporte des substrats favorisant la croissance de certaines bactéries intéressantes, dont certaines favorisent la production de métabolites bactériens, tels que le butyrate, ou les dérivés indoles, potentiellement bénéfiques pour l'hôte.

Ceci nous amène à considérer avec un grand intérêt l'impact des outils diagnostiques et thérapeutiques issus d'une meilleure connaissance des interactions entre nutriments, microbiote et hôte. Outre le rôle de l'alimentation, l'impact d'autres facteurs sur le microbiote intestinal méritent d'être davantage investigué, tels que l'activité physique, les traitements médicamenteux ou chirurgicaux, ou plus généralement le contexte environnemental dans lequel les personnes vivent.

Remerciements

Ce travail est soutenu par la Wallonie

(SPW-EER, convention 1610365, FiberTAG project from European Joint Programming Initiative "A Healthy Diet for a Healthy Life").

Références sur www.vcp-bhl.be

teva



NEBUSAL® 7%

Hypertonic salt solution supports airway clearance



Medical Device.

NES-BE-00001/TevaPharmaBelgium/04.2021

If questions: medinfo.belgium@tevabelgium.be