

Les lipides bactériens dans la douleur viscérale intestinale

Bacterial Lipids in Intestinal Visceral Pain

C. Petitfils · N. Cenac

© Lavoisier SAS 2022

Résumé Les mécanismes sous-jacents de la douleur viscérale sont encore mal compris. Le microbiote intestinal a été identifié comme étant un acteur majeur de ces processus ; cependant, les études précliniques et cliniques n'ont pas identifié d'espèces bactériennes associées à ces phénomènes. Les lipides bactériens, peu étudiés précédemment, représentent de nouvelles molécules importantes dans la communication hôte-microbiote, et leur étude permettrait une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la douleur viscérale.

Mots clés Lipides bactériens · Microbiote · Douleur viscérale · Syndrome de l'intestin irritable

Abstract The mechanisms underlying visceral pain remain poorly understood. The gut microbiota has been identified as an important factor in those processes; however, preclinical and clinical studies were unable to identify bacterial species associated to this phenomenon. Bacterial lipids, previously understudied, are new relevant molecules for the host-microbiota communication. A better understanding of bacterial bioactive lipids could lead to a better knowledge of visceral pain mechanisms.

Keywords Bacterial lipids · Microbiota · Visceral pain · Irritable bowel syndrome

C. Petitfils
Inserm U1220, CHU Purpan, BP 3028,
F-31024 Toulouse, France

C. Petitfils · N. Cenac (✉)
IRSD, Inserm, INRA, INPENV,
université de Toulouse-III-Paul-Sabatier,
Toulouse, France [Merci de fournir le code postal](#)
e-mail : nicolas.cenac@inserm.fr

Department of Physiology and Pharmacology,
Snyder Institute of Chronic Diseases,
Cumming School of Medicine,
University of Calgary, Calgary, AB, Canada

La douleur viscérale

La douleur viscérale émane des organes internes creux qui sont en contact avec l'extérieur. Elle peut être la conséquence d'une maladie organique ou d'une atteinte physique de l'organe et sera alors qualifiée de douleur viscérale organique (douleur viscérale secondaire dans la classification internationale des maladies [ICD-11]). Elle peut aussi être classée comme douleur viscérale fonctionnelle ou nociplastique (douleur viscérale primaire [ICD-11]) lorsqu'elle découle d'une altération de la nociception périphérique ou centrale [1]. De plus, la douleur viscérale peut être classée en fonction de sa durée : aiguë ou chronique lorsqu'elle dure plus de trois mois [1]. La douleur viscérale, perçue comme diffuse et difficile à caractériser, est accompagnée d'une réponse émotionnelle et autonome importante se traduisant par une pâleur de la peau, une transpiration abondante, des nausées, des perturbations gastriques, etc. [1]. Cette dernière est causée par le chevauchement des circuits neuronaux impliqués dans la douleur viscérale et ceux du système nerveux autonome impliqués dans les réponses émotionnelles. En outre, le réseau neuronal des organes internes est convergent, ce qui entraîne, parfois, une perception erronée de la localisation de la douleur [1]. Ces différentes caractéristiques rendent difficiles l'établissement d'un diagnostic précis et la prise en charge efficace de la douleur viscérale, bien qu'environ 25 % de la population adulte souffre de douleur abdominale intermittente [1]. Les antidouleurs utilisés en pratique ont souvent une efficacité limitée et des effets secondaires indésirables, ce qui amplifie le mal-être des patients. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'initiation, le maintien et la régulation de la douleur viscérale, comme l'augmentation de la perméabilité intestinale, l'inflammation, le stress ou encore une réponse immunitaire inadéquate [1,2]. Ces dernières années, le microbiote intestinal a lui aussi été identifié comme un facteur important dans le processus douloureux [2].

Douleur viscérale intestinale et microbiote

Le microbiote intestinal est considéré comme un organe à part entière et joue un rôle sur l'homéostasie générale de l'hôte par ses fonctions métaboliques, immunologiques et endocrines [3]. L'hôte et le microbiote intestinal ont établi une relation mutualiste : les deux partenaires ont un avantage à vivre ensemble. Les bactéries qui colonisent nos intestins sont impliquées dans de nombreuses fonctions physiologiques et participent au maintien de notre santé. En échange, l'hôte procure un environnement stable aux bactéries ainsi que les nutriments, via l'alimentation nécessaire à sa survie et à son développement. Différents facteurs, comme par exemple l'alimentation, sont impliqués dans le maintien de cette osmose entre les bactéries et l'hôte. De nombreuses pathologies locales du tractus digestif ou systémiques sont associées à une dysbiose du microbiote, c'est-à-dire à une modification majeure de la composition taxonomique du microbiote intestinal. Certains de ces troubles peuvent être déclenchés ou aggravés par les bactéries intestinales de l'hôte. Au cours des dernières années, environ 25 pathologies ou troubles fonctionnels ont été associés à des modifications de la composition du microbiote intestinal [3].

Parmi ces pathologies, le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble fonctionnel digestif associé à une dysbiose du microbiote chez 73 % des patients [4]. L'absence de connaissances sur l'étiologie, l'étendue des symptômes et la faible efficacité des thérapies disponibles rendent le SII extrêmement difficile à traiter. La pathophysiologie du SII est multifactorielle et encore mal comprise. Il existe de nombreuses preuves que différents processus physiopathologiques opèrent dans les divers sous-types du SII défini en fonction des altérations du transit : prédominance de diarrhée (SII-D) ou de constipation (SII-C), alternance de diarrhée et de constipation (SII-M), et indéterminé (SII-U) [5]. La recherche translationnelle utilisant des biopsies de patients a mis en évidence un environnement pronociceptif dans le SII caractérisé par une augmentation des médiateurs nociceptifs pro-inflammatoires capables d'activer les neurones sensitifs et d'induire de la douleur [6]. Par exemple, notre équipe a démontré que plusieurs métabolites d'acides gras polyinsaturés (AGPI) liés à l'inflammation (5,6-EET, 5-oxoETE ou PGE2) sont augmentés dans les biopsies intestinales de patients atteints du SII et ont des propriétés nociceptives [7,8]. Ces études ont montré que les métabolites d'AGPI sont capables de stimuler directement les nerfs sensitifs par l'activation des nocicepteurs et d'induire une hypersensibilité viscérale [7,8]. Les facteurs augmentant le risque de développer un SII incluent des facteurs génétiques, environnementaux et psychosociaux. En effet, le SII est étroitement lié à des comorbidités psychiatriques et psychologiques, comme la dépression, l'anxiété et le stress [9]. Ces

comorbidités associées sont prédictives de la sévérité de l'évolution de cette pathologie, et certaines études ont pu démontrer un lien entre le stress à l'âge adulte et l'exacerbation des symptômes [10], mais aussi que 35 % des patients souffrant du SII avaient subi un événement stressant durant l'enfance [11]. La douleur viscérale et les comorbidités psychologiques sont deux variables étroitement corrélées, qui ont comme point commun une modulation anormale des relations bidirectionnelles qui existent entre le tractus digestif et le système nerveux central, ce qui classe ce syndrome parmi les pathologies de l'axe intestin-cerveau. La description d'une dysbiose dans le SII a ajouté une nouvelle dimension à ce paradigme, et de nombreux rapports ont établi un lien entre la pathogénicité du SII et la dysbiose du microbiote intestinal [4]. Par exemple, la composition en *Lactobacillus* et celle en *Bifidobacterium* sont fortement compromises chez les patients atteints de SII [4] et, en 2017, une étude a identifié une signature spécifique du microbiote intestinal qui pourrait être liée à la gravité du SII [12]. Dans cette étude, les auteurs ont indiqué que la gravité du SII était positivement corrélée à une faible quantité de CH₄ exhalée, à une faible richesse microbienne, à l'absence de *Méthanobactériales* et à l'enrichissement en *Bactéroides*. Le SII semble donc être une pathologie de l'axe cerveau-intestin-microbiote.

Le rôle causal du microbiote intestinal dans la douleur viscérale, le symptôme principal du SII, a été mis en évidence par les études menées sur les souris dépourvues de microbiote, appelées souris axéniques. Différentes stimulations normalement douloureuses, comme la distension colrectale, menaient chez ces souris à une réponse augmentée aux stimuli, c'est-à-dire une hypersensibilité mécanique viscérale [2,13]. La possibilité de réimplanter un microbiote chez ces souris a permis d'étudier l'impact de différentes bactéries sur la sensibilité viscérale. La colonisation peut se faire à partir de l'intégralité du microbiote fécal issu d'un individu, donc d'un microbiote dont la composition exacte n'est pas connue. Par exemple, la colonisation de souris axéniques par le microbiote d'animaux sauvages au moment du sevrage restaurait une normosensibilité viscérale [14]. Cette colonisation peut aussi se faire à partir de microbiote fécal humain, et, par exemple, l'inoculation du microbiote fécal de patients hypersensibles, atteints par le syndrome de l'intestin irritable, à des rats axéniques augmentait l'hypersensibilité viscérale de ces animaux [15]. Ces études montrent que non seulement le microbiote intestinal est nécessaire pour répondre de façon adéquate à des stimuli douloureux, mais aussi qu'un microbiote, associé à une pathologie douloureuse et dont la composition est dysbiotique, transfère le phénotype hypersensible au receveur.

Bien que les animaux axéniques aient montré l'importance du microbiote dans la douleur viscérale, l'absence de microbiote chez ces animaux mène à des défauts

développementaux. Il n'est donc pas exclu que d'autres mécanismes participant à l'établissement d'une réponse douloureuse inappropriée soient altérés chez ces individus [13]. L'utilisation de rongeurs, dont le microbiote a été déplété par l'administration d'antibiotiques à larges spectres, permet d'étudier l'impact du microbiote intestinal dans la douleur viscérale chez des animaux dont le développement s'est fait de façon normale. Chez le rat, l'administration d'un cocktail antibiotique entraînait une hypersensibilité viscérale à la distension colorectale, et ce, que l'administration ait été réalisée à l'âge adulte ou entre les jours 4 et 13 postnataux, une période cruciale dans la mise en place du microbiote, de l'immunité et de la physiopathologie intestinale [2]. En revanche, dans d'autres douleurs viscérales induites expérimentalement par des injections intrapéritonéales d'acide acétique ou des administrations intracoliques de capsaïcine, la déplétion du microbiote intestinal diminuait la réponse douloureuse [2].

Pour étudier l'impact spécifique d'une espèce, les rongeurs peuvent aussi être traités par une seule espèce ou un microbiote simplifié dont la composition est connue. Différentes souches bactériennes, appartenant majoritairement aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, ont été identifiées pour leurs effets bénéfiques dans différents modèles d'hypersensibilité viscérale. Par exemple, les traitements de rongeurs naïfs avec *Bifidobacterium infantis* 35624, *Lactobacillus paracasei* NC222461 ou *Lactobacillus reuteri* diminuaient la réponse aux distensions colorectales [16–18]. Cette approche monosouche s'est aussi révélée efficace dans des modèles d'hypersensibilité induits par la colite, le stress de contention ou le stress de séparation maternelle [19–21]. Dans ce dernier cas, l'utilisation du mélange de probiotiques VSL#3 a également montré sa capacité probiotique à diminuer l'hypersensibilité viscérale [21]. En clinique, les résultats obtenus sont plus contrastés, et les incohérences retrouvées d'une étude à l'autre ne permettent pas d'identifier avec certitude des espèces probiotiques améliorant la sensibilité viscérale des patients [22].

La littérature établit clairement un rôle du microbiote intestinal dans l'initiation, le maintien et la diminution de la douleur viscérale ; cependant, il existe peu de données reproductibles sur les espèces bactériennes et les mécanismes impliqués dans ces effets [13]. Une dysbiose au niveau taxonomique a été mise en évidence entre les patients atteints de SII et les patients témoins. Néanmoins, les différentes études montrent de grandes divergences, allant jusqu'à des contradictions dans la description des différences de composition bactérienne du microbiote de patients SII et témoin. Un microbiote est caractérisé par son répertoire de gènes exprimés et, plus important encore, par les métabolites qu'il sécrète. De nombreuses études ont déterminé la composition taxonomique du microbiote, mais peu ont caractérisé les gènes actifs ou les métabolites. Les études portant sur

les molécules produites par le microbiote pourraient être plus pertinentes que celles visant à déterminer sa composition pour comprendre son rôle dans le SII. En effet, la composition taxonomique du microbiote humain varie énormément d'un individu à l'autre, tandis que sa composition génétique ou sa capacité fonctionnelle est très conservée [23]. La capacité fonctionnelle du microbiote est redondante et capitale pour maintenir la stabilité et la résilience du microbiote humain [23]. La redondance fonctionnelle est la capacité de plusieurs espèces bactériennes, apparentées ou non, à remplir les mêmes fonctions. Ainsi, des combinaisons variables d'espèces bactériennes différentes pourraient présenter les mêmes fonctions chez des individus différents [23]. Bien qu'il n'existe pas encore de consensus pour définir que deux espèces sont fonctionnellement redondantes pour une voie métabolique donnée, ce constat mène à l'hypothèse que l'étude des métabolites produits par le microbiote intestinal pourrait être majeure dans la compréhension de la communication microbiote-hôte dans la douleur viscérale.

Il est donc essentiel d'identifier les métabolites caractéristiques du microbiote intestinal des patients atteints du SII et de déterminer leurs effets sur l'hôte en mettant l'accent sur l'homéostasie intestinale. Étant donné **Me. 2.2. Je vérifier la correction apportée** qu'aucune augmentation de la translocation bactérienne n'a pu être observée chez les patients SII, seules des molécules sécrétées et/ou transformées par les bactéries et capables de traverser la barrière intestinale pourraient avoir un impact sur la douleur viscérale. Parmi les métabolites bactériens, plusieurs lipides comme les lipopeptides, les acides biliaires secondaires et les acides gras à courte ou longue chaîne sont capables de traverser la barrière épithéliale et de réguler l'activation des neurones sensitifs in vivo [24–27]. L'identification et la caractérisation de nouveaux métabolites spécialisés produits par le microbiote intestinal semblent aujourd'hui être une voie permettant de comprendre l'effet du microbiote intestinal sur certaines pathologies comme le SII.

Les métabolites du microbiote intestinal impliqués dans la douleur viscérale

Les métabolites bactériens sont toutes les molécules modifiées ou synthétisées par les bactéries du microbiote intestinal. Ils proviennent de trois sources différentes : la métabolisation des composants alimentaires, la modification des bioproduits de l'hôte ou la synthèse de molécules de novo [28]. Ces métabolites sont divers, appartiennent à différentes familles de molécules (polysaccharides, protéines, lipides, vitamines) [23,28,29], et peuvent participer au mécanisme douloureux ou à sa résolution soit directement en agissant sur les nocicepteurs, soit indirectement en agissant sur l'épithélium intestinal ou le système immunitaire. Par exemple, la

production et la sécrétion de N-formyl peptides entraînent une allodynie mécanique somatique en activant le récepteur FPR1 sur les nocicepteurs [29].

Les lipides du microbiote intestinal, en dehors des acides gras à courte chaîne (AGCC), sont des molécules dont les effets biologiques restent peu étudiés. Pourtant en 2020, Yasuda et al. ont réalisé des analyses lipidomiques, avec et sans a priori, des lipides présents dans les fèces de souris témoins ou traitées par des antibiotiques à large spectre [30]. L'analyse avec a priori a permis de constater que sur 136 molécules ciblées, la concentration de 23 d'entre elles était diminuée d'au moins un facteur 10 chez les souris traitées par des antibiotiques. L'analyse sans a priori, par comparaison de spectres, a montré que parmi les 10 010 pics identifiés, 25 % d'entre eux étaient diminués d'au moins un facteur 10 chez les souris ayant reçu des antibiotiques. Ces deux approches ont mené à la conclusion que 26 % des lipides présents dans les fèces des souris dépendent du microbiote pour leur production, soit 225 molécules [30].

Acides gras à courte chaîne (AGCC)

Les acides gras à courte chaîne produits par le microbiote intestinal (moins de six atomes de carbone) sont composés de l'acide formique (C1), l'acide acétique ou acétate (C2), l'acide propionique ou propionate (C3), de l'acide butyrique ou butyrate (C4), de l'acide valérique ou valérate (C5) et de l'acide caproïque ou caproate (C6) (Fig. 1AB). Plus récemment ont été ajoutées à cette liste les versions branchées de certains AGCC : l'isobutyrate, l'isovalérate et l'isocaproate (Fig. 1C). Ces AGCC branchés possèdent un groupe méthyle (CH₃) branché sur le dernier atome de carbone et sont formés à partir de la fermentation d'acides aminés branchés (valine, leucine et isoleucine) [31]. L'acétate, le propionate et le butyrate représentent 95 % des AGCC produits par le microbiote intestinal et sont retrouvés dans un ratio de 60:20:20 respectivement. Ce sont les métabolites bactériens les plus étudiés [28]. Les AGCC dérivent de la fermentation des fibres alimentaires qui ne peuvent pas être dégradées par les enzymes intestinales. Elles arrivent alors intactes au niveau du côlon et sont métabolisées en AGCC par les bactéries du microbiote intestinal dans un gradient décroissant du côlon proximal vers le côlon distal (Fig. 1A). Facilement absorbables par les colonocytes, seulement 5 % des AGCC produits sont éliminés via les fèces [28]. La majorité est absorbée par les colonocytes via deux transporteurs, MCTs (*monocarboxylate transporter isoform*) qui est proton-dépendant et SMCT (*sodium-coupled monocarboxylate transporter*) qui est sodium-dépendant [28].

En plus de représenter une source énergétique importante pour les colonocytes (60 à 70 % de leur apport énergétique provient de la métabolisation du butyrate), mais aussi pour l'organisme en général (environ 10 % des besoins caloriques

journaliers sont apportés par les AGCC), ils agissent comme molécules de signalisation [32]. Ceux qui ne sont pas métabolisés entrent dans la circulation sanguine et atteignent le foie où 70 % de l'acétate et 30 % du propionate sanguins seront métabolisés [28,32]. Bien qu'une minorité d'AGCC se retrouvent dans la circulation périphérique, ils peuvent avoir des effets sur d'autres organes et traversent la barrière hématoencéphalique puisque 0–171 μM d'acétate, 0–6 μM de propionate, et 0–2,8 μM de butyrate sont retrouvés dans le liquide céphalorachidien humain [33]. Ainsi, les AGCC peuvent atteindre différentes structures responsables de la réponse douloureuse.

En 2020 ont été identifiés les SFAHFAs (*short-chain fatty acid esters of hydroxy fatty acids*) qui sont des acides gras à courte chaîne (acétate ou propionate) estérifiés par un acide gras hydroxylé d'une taille inférieure à 20 atomes de carbone [34] et, en 2021, les AFAHs (*acyl alpha-hydroxyl fatty acid*) composés d'AGCC estérifiés par une longue chaîne de carbone (C22 à C26) [30] (Fig. 1D). Aucun effet sur la douleur viscérale n'a encore été identifié pour ces deux groupes de lipides.

AGCC et douleur viscérale

Bien que le butyrate soit le métabolite bactérien le plus étudié, son rôle dans l'hypersensibilité viscérale reste controversé [29,35]. De très nombreuses études ont mis en évidence les propriétés anti-inflammatoires et proréparatrices du butyrate, lui conférant un effet indirect sur la douleur viscérale inflammatoire [13,35]. À l'inverse, d'autres ont montré un effet proalgésique des AGCC. En 2022, Meynier et al. ont montré que dans un modèle de SII postinfectieux chez la souris induisant une dysbiose du microbiote intestinal, la concentration des AGCC et la douleur viscérale sont augmentées [36]. En 2020, Esquerre et al. ont montré que la transplantation fécale de souris donneuses sauvages ou ayant développé une hypersensibilité viscérale postinflammatoire, en réponse à une colite induite par le DSS, modulait la sensibilité des souris receveuses, préalablement traitées par des antibiotiques et donc hypersensibles, à la distension colorectale [37]. Les souris transplantées avec un microbiote de souris hypersensibles présentaient une augmentation de leur sensibilité viscérale, associée à une augmentation du butyrate et du propionate, et des bactéries qui les produisent. Ces différentes études suggèrent une association entre les AGCC et la douleur viscérale, mais n'établissent pas si leurs effets sont bénéfiques ou délétères.

Bien que la majorité des études précliniques menées chez les rongeurs ait attribué un effet proalgésique au butyrate, les études cliniques ont montré des effets analgésiques pour le butyrate, que ce soit chez des volontaires sains ou des patients souffrant de SII [13,35]. Néanmoins, une méta-analyse a mis en évidence que les concentrations fécales

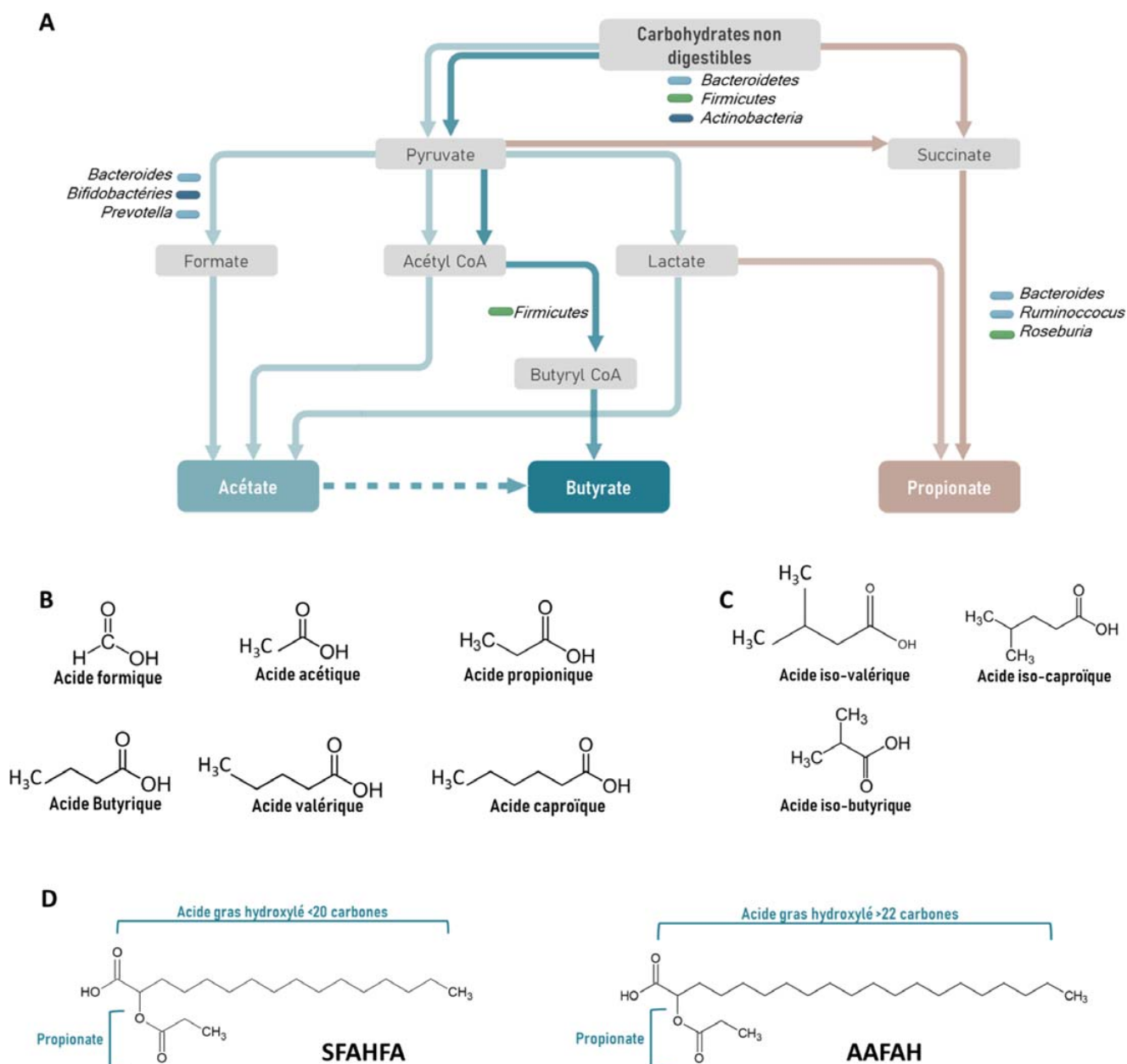


Fig. 1 Synthèse et structures des acides gras à courtes chaînes. (A) Voies de synthèse des trois acides gras à courtes chaînes (AGCC) majoritaires. L'acétate est produit par les *Bacteroides*, les *Bifidobacteria* et les *Prevotella* à partir du pyruvate, du formate ou de l'acétyl-CoA. Le propionate est majoritairement produit par les *Bacteroides*, les *Ruminococcus* et les *Roseburia* à partir du succinate ou du lactate. Le butyrate est produit par les *Firmicutes* à partir de butyryl-CoA et d'acétyl-CoA. Structures des AGCC (**B**), des AGCC branchés (**C**) et des AGCC estérifiés par un acide gras hydroxylé d'une taille inférieure à 20 atomes de carbone ou par une longue chaîne de carbone (**D**)

d'AGCC sont différentes entre les patients atteints de SII et les volontaires sains. Chez les patients SII-C, le propionate et le butyrate étaient diminués, tandis que le butyrate était augmenté chez les patients SII-D par rapport aux HC [35]. Une étude des métabolites fécaux chez les patients SII-D a démontré une corrélation positive entre la concentration de certains AGCC (isohexanoate, isovalérate ou valérate) et la

sensation viscérale (douleur abdominale ou hypersensibilité viscérale) [35]. Ainsi, l'augmentation de ces AGCC pourrait être l'une des origines ou l'un des facteurs aggravants chez les patients SII-D. Ces différences de résultats aussi bien chez l'animal que chez l'homme peuvent venir de la dose d'AGCC utilisée, de la composition du microbiote intestinal,

du métabolisme des AGCC et surtout de la nature des AGCC.

Ces effets opposés peuvent également être la conséquence des mécanismes d'action des AGCC sur la sensibilité viscérale, notamment via la sécrétion de sérotonine par les cellules entérochromaffines. En effet, le butyrate en activant les récepteurs GPR41 et GPR43 ou l'isovalérate en activant le récepteur Olfr558 entraîne la sécrétion de sérotonine (5-HT) par ces cellules [38] (Fig. 2). Dans des conditions physiologiques normales, la libération de 5-HT peut stimuler l'épithélium intestinal et le système nerveux entérique afin de maintenir la contraction des muscles lisses intestinaux et faciliter l'élimination des bactéries nocives de la lumière intestinale. Cependant, la prolifération des EC et l'augmentation de la concentration de 5-HT sont impliquées dans le développement d'une sensibilisation viscérale et d'une hyperalgésie mécanique périphérique dans le SII [39]. Les effets de la sérotonine sont dépendants du récepteur sur lequel elle se fixe. L'activation du 5-HT_{1A} induit une diminution de la douleur viscérale, alors que celle du 5-HT₃ induit une hyperalgésie [38–40] (Fig. 2). Les effets soit proalgiques, soit analgésiques des AGCC pourraient donc être associés à la quantité de sérotonine sécrétée par les cellules entérochromaffines et au récepteur 5-HT activé. D'autres effets algiques du butyrate semblent dépendre de l'activation des récepteurs canaux TRPV1, car l'incubation de neurones sensitifs avec des AGCC, principalement le butyrate et le propionate, conduit à la sensibilisation de TRPV1 [37] (Fig. 2).

Lipides complexes

Contrairement aux AGCC, la production, la sécrétion et les effets bioactifs des lipides complexes produits par le microbiote intestinal restent beaucoup moins étudiés. Actuellement, trois grandes familles de lipides complexes bactériens ont été identifiées dans la modulation de la sensibilité viscérale : les acides biliaires secondaires, les N-acyl amides et les lipopeptides.

Acides biliaires secondaires

Les acides biliaires (AB) secondaires sont exclusivement produits par le microbiote intestinal à partir des acides biliaires primaires produits par l'hôte [28,30]. Les AB primaires (acide cholique [CA], acide chénodésoxycholique [CDCA] et acide bêtamuricholique) sont produits dans le foie à partir du cholestérol puis sont conjugués à de la glycine ou de la taurine (Fig. 3). C'est sous cette forme conjuguée qu'ils sont transportés dans l'intestin grêle par la libération de la bile après un repas. Quatre-vingt-quinze pour cent des AB primaires sont réabsorbés par recirculation entérohépatique, et les 5 % restant sont métabolisés par le microbiote. Dans l'in-

testin grêle, ils sont déconjugués grâce à la *bile salt hydrolase* (BSH) exprimée par la majorité des bactéries. Les AB déconjugués atteignent le côlon où ils subissent des processus de déshydrogénation, déhydroxylation et épimérisation pour former les acides biliaires secondaires (acide lithocholique [LCA], acide désoxycholique [DCA] et acide ursodésoxycholique [UDCA]) [41] (Fig. 3). Les bactéries du microbiote intestinal peuvent reconjuguier les acides biliaires à de la tyrosine, de la leucine ou de la phénylalanine [41]. Les acides biliaires secondaires sont en partie réabsorbés et regagnent le foie où ils se fixent sur les récepteurs FXR et diminuent le métabolisme du cholestérol. Ils agissent aussi localement sur le microbiote et modulent sa composition, ou sur l'hôte via les récepteurs FXR et TGR5 [30].

En préclinique, en 2019, Yu et al. ont montré que le DCA active les afférences sensitives du côlon directement et indirectement via l'induction du relargage de sérotonine, potentiellement via l'activation de TGR5 sur les neurones sensitifs et sur les cellules entérochromaffines [42] (Fig. 2). Une autre étude, parue en 2019, a montré que le DCA peut aussi activer les nocicepteurs indirectement, en activant le relargage de NGF par les mastocytes, dont la surabondance a déjà été identifiée dans la génération et le maintien de la douleur [43] (Fig. 2). Une étude menée par Castro et al. a démontré que le récepteur TGR5 était exprimé et fonctionnel dans les neurones sensitifs innervant le côlon chez la souris et dans les neurones sensitifs humains [44]. Dans cette étude, l'application de DCA ou d'un agoniste synthétique de TGR5 sur la muqueuse colique induisait une hypersensibilité mécanique des afférences de souris témoins ou hypersensibles.

En clinique, le lien entre AB et douleur viscérale est moins clair. Chez des volontaires sains, l'administration de DCA augmentait la réponse aux distensions colorectales. Bien qu'une partie des patients SII présente un métabolisme des acides biliaires altérés, une étude de cohorte menée en 2020 a montré l'absence de corrélation entre les AB fécaux des patients SII, l'amplitude et la fréquence de leurs douleurs abdominales et leur réponse aux distensions colorectales [45]. Le lien entre AB et diarrhée est lui plus clair et démontré depuis les années 1970 : une entrée excessive d'AB dans le côlon stimule la sécrétion colique et augmente l'eau dans les selles. Plus récemment, une étude a démontré que soixante pour cent des femmes atteintes de SII avaient un taux d'AB normaux alors que 40 % avaient des AB élevés [45]. Ces dernières étaient principalement SII-D ou SII-M et consommaient moins de fibres et de protéines végétales et plus de protéines animales. Celles avec des AB fécaux secondaires conjugués élevés avaient également un rapport Firmicutes/Bacteroidetes plus élevé, moins d'abondance du phylum Bacteroidetes et du genre Gemmiger, et plus d'abondance de la famille Erysipelotrichaceae. Cette étude met en

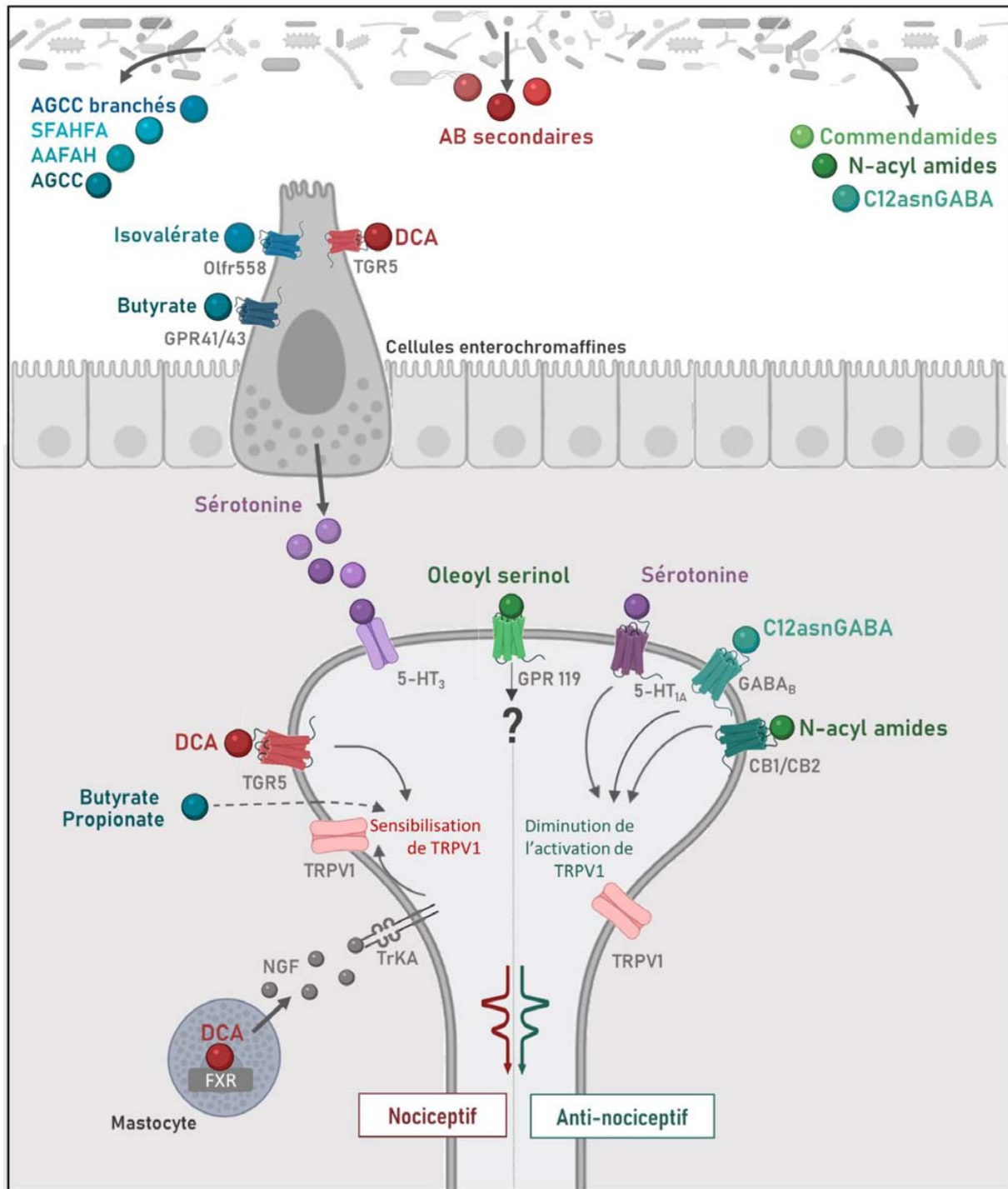


Fig. 2 Effets des lipides bactériens sur les neurones sensibles. Les lipides bactériens peuvent activer (effet pronociceptif) ou inhiber (effet antinociceptif) les terminaisons nerveuses sensibles présentes dans la paroi intestinale. Cet effet sur les nerfs peut être soit direct ou indirect.

évidence un sous-groupe de patients avec une dysbiose taxonomique associée à un métabolisme des AB perturbé.

Commendamides et N-acyl amides

Identifiés pour la première fois en 2015 par Cohen et al. dans le tractus digestif humain, les commendamides sont

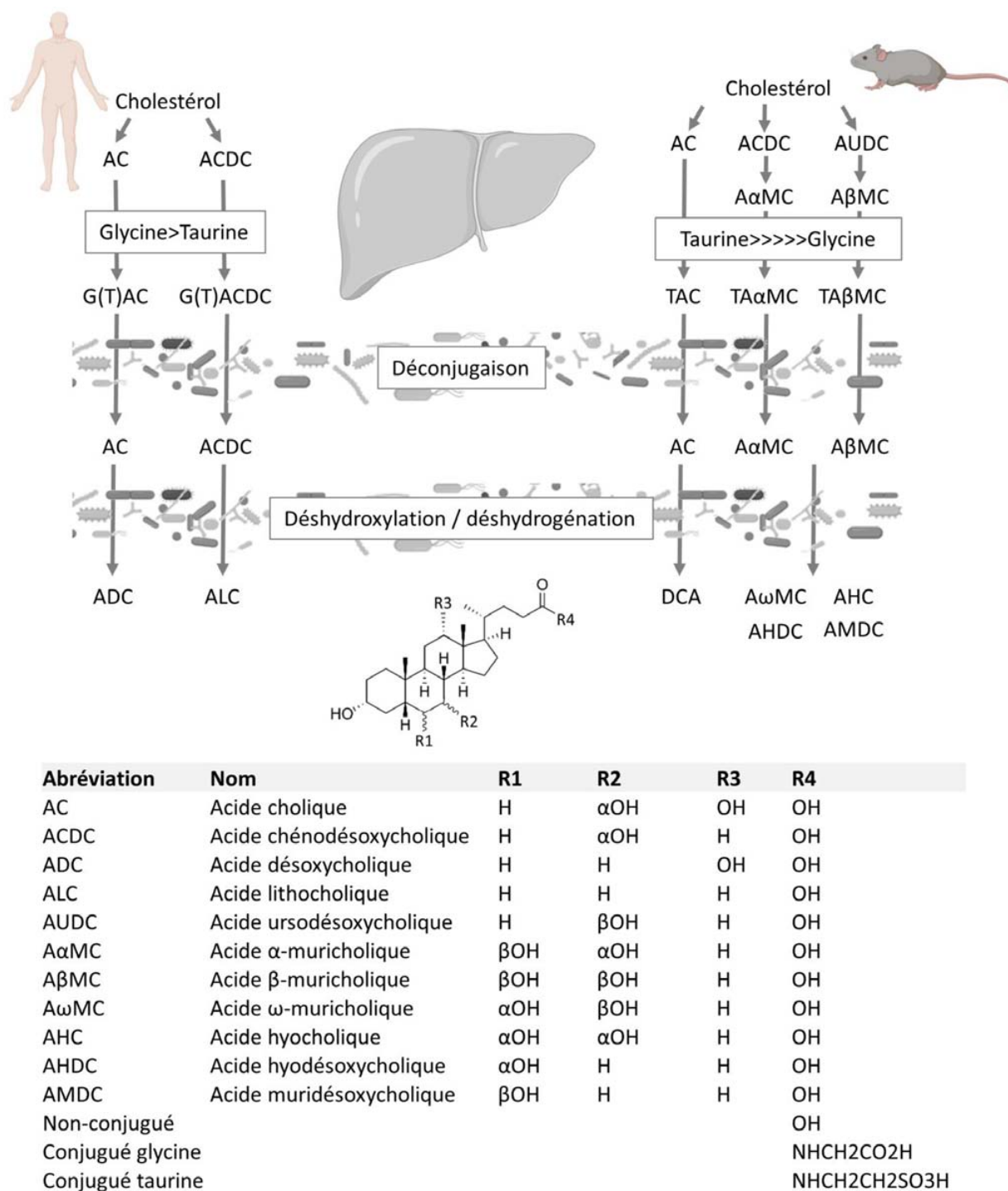


Fig. 3 Synthèse et métabolisme des acides biliaires chez l'homme et la souris. Principales voies de synthèse et de métabolisme des acides biliaires chez l'homme (gauche) et la souris (droite). Le cholestérol est métabolisé en CA et en CDCA chez l'homme. Chez la souris, CDCA et UDCA sont métabolisés en αMCA et βMCA. Ces acides biliaires du foie sont conjugués avec de la glycine (G) ou de la taurine (T) chez l'homme, alors que les souris utilisent presque exclusivement de la taurine. Les acides biliaires primaires sont métabolisés par le microbiote intestinal par des réactions de déconjugaison, de déshydroxylation ou de déhydrogénation pour former des acides biliaires secondaires

composés d'un acide gras hydroxylé et d'une liaison peptidique [46]. Ressemblant fortement aux anandamides et aux

endocannabinoïdes eucaryotes, ils sont produits par des bactéries commensales de l'intestin comme *Bacteroides vulgatus*. En 2017, un nouvel N-acyl amide, l'oléoyl-sérinol, a été identifié. Cette molécule composée d'un acide gras lié au sérinol, un analogue de la sérine, est un ligand du récepteur GPR119 [47] (Fig. 2). GPR119 est exprimé au niveau des ganglions spinaux dorsaux, mais son rôle dans l'hypersensibilité viscérale, s'il en a un, est encore inconnu [48]. Certains N-acyl-amides sont aussi des ligands des récepteurs aux endocannabinoïdes CB1 et CB2 qui inhibent la voie NFκB et diminuent l'activation de TRPV1 [49] (Fig. 2).

Les lipopeptides

Les premiers lipopeptides décrits sont des molécules ayant des activités antibiotiques, antivirales et antifongiques [50]. La surfactine, l'iturine et la fengycine chez les *Bacillus* ou la syringomycine, la tolassine et l'arthrofactine chez *Pseudomonas* leur donnent un avantage compétitif face aux autres espèces bactériennes ou fongiques puisqu'elles inhibent leur croissance [50]. Ces molécules sont formées par synthèse non ribosomale associant des peptides synthèses non ribosomales (NRPS) et des polyketides synthèses (PKS). Ces mégasynthèses multienzymatiques sont impliquées dans la synthèse de polycétides et de peptides non ribosomaux qui ont pour la plupart des activités antibiotiques et antifongiques. En 2017, Perez-Berzeo et al. ont identifié, par analyses comparatives des chromatogrammes de spectrométrie de masse d'*Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN), sauvages ou mutées, que cette bactérie produit des lipopeptides composés d'une chaîne alkyle liée par une liaison peptidique à un seul acide aminé. Cet acide aminé est lui-même lié via une liaison peptidique à l'acide γ-aminobutyrique (GABA) ou l'acide β-aminobutyrique (BABA) : les C12asnGABA et C12asn-BABA [24]. La production de ces molécules était dépendante d'au moins trois gènes de l'îlot *pks* : *ClbA*, *ClbB* et *ClbN*. Enfin, ils ont montré que, contrairement au GABA seul, le C12asnGABA traverse l'épithélium intestinal et inhibe l'activation des neurones sensitifs via le récepteur GABA_B (Fig. 2).

Conclusion

Le microbiote intestinal, et plus particulièrement les bactéries qui le composent, a émergé ces dernières années comme un acteur important de la douleur. Cependant, les mécanismes sous-jacents restent à déchiffrer, et les métabolites bactériens représentent des candidats intéressants pour l'étude de ces mécanismes. Les lipides complexes bactériens, dont une grande partie reste à identifier, sont encore peu étudiés pour leur rôle de signalisation. Les premières études menées sur leurs effets bioactifs semblent en faire des candidats pri-

mordiaux dans la *compréhension* de la communication hôte-microbiote dans la douleur viscérale. De plus, les métabolites bactériens présentant un effet bénéfique pour l'hôte, appelés postbiotiques, pourraient représenter de nouvelles pistes thérapeutiques.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références **Merci de compléter à trois auteurs avant et al. Les références 15 et 14 ont été renumérotées pour respecter l'ordre d'apparition. Merci de vérifier**

1. Drewes AM, Olesen AE, Farmer AD, et al (2020) Gastrointestinal pain. *Nat Rev Dis Primer* 6:1. doi: 10.1038/s41572-019-0135-7
2. West C, McVey Neufeld KA (2021) Animal models of visceral pain and the role of the microbiome. *Neurobiol Pain* 10:100064. doi: 10.1016/j.ynpai.2021.100064.
3. de Vos WM, de Vos EA (2012) Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* 70: S45–S56. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x
4. Chong PP, Chin VK, Looi CY, et al (2019) The microbiome and irritable bowel syndrome — a review on the pathophysiology, current research and future therapy. *Front Microbiol* 10:1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136.
5. Ford AC, Talley NJ (2011) Advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:76–8. doi: 10.1038/nrgastro.2010.216
6. Azpiroz F, et al (2007) Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil* 19:62–88. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00875.x
7. Bautzova T, et al (2018) 5-oxoETE triggers nociception in constipation-predominant irritable bowel syndrome through MAS-related G protein-coupled receptor D. *Sci Signal* 11: eaal2171. doi: 10.1126/scisignal.aal2171
8. Cenac N, et al (2015) Quantification and potential functions of endogenous agonists of transient receptor potential channels in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 149:433–444.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.011
9. Enck P, et al (2016) Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primer* 2:16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14
10. Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL (2012) Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 18:616–26. doi: 10.3748/wjg.v18.i7.616
11. Bradford K, et al (**Merci de fournir l'année**) Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10:385–90.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2011.12.018
12. Tap J, et al (2017) Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 152:111–123.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.049
13. Lomax AE, Pradhananga S, Sessenwein JL, O'Malley D (2019) Bacterial modulation of visceral sensation: mediators and mechanisms. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 317:G363–G72. doi: 10.1152/ajpgi.00052.2019
14. Liu Y, Alahiri M, Ulloa B, et al (2017) Adenosine A2A receptor agonist ameliorates EAE and correlates with Th1 cytokine-induced blood brain barrier dysfunction via suppression of MLCK signaling pathway. *Immun Inflamm Dis* 6:72–80. doi: 10.1002/iid3.187

15. Crouzet L, et al (2013) The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil* 25:e272–e82. doi: 10.1111/nmo.12103
16. McKernan DP, Fitzgerald P, Dinan TG, Cryan JF (2010) The probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 displays visceral antinociceptive effects in the rat. *Neurogastroenterol Motil* 22:1029–35, e268. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01520.x
17. Verdú EF, et al (2006) Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut* 55:182–90. doi: 10.1136/gut.2005.066100
18. Kamiya T, et al (2006) Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut* 55:191–6. doi: 10.1136/gut.2005.070987
19. Johnson AC, Greenwood-Van Meerveld B, McRorie J (2011) Effects of *Bifidobacterium infantis* 35624 on post-inflammatory visceral hypersensitivity in the rat. *Dig Dis Sci* 56:3179–86. doi: 10.1007/s10620-011-1730-y
20. Eutamene H, et al (2007) Synergy between *Lactobacillus paracasei* and its bacterial products to counteract stress-induced gut permeability and sensitivity increase in rats. *J Nutr* 137:1901–7. doi: 10.1093/jn/137.8.1901
21. Distrutti E, Cipriani S, Mencarelli A, et al (2013) Probiotics VSL#3 protect against development of visceral pain in murine model of irritable bowel syndrome. *PloS One* 8:e63893. doi: 10.1371/journal.pone.0063893
22. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA (2019) Probiotics in irritable bowel syndrome: an up-to-date systematic review. *Nutrients* 11:2048. doi: 10.3390/nu11092048
23. Huttenhower C, et al (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486:207–14. doi: 10.1038/nature11234
24. Pérez-Berezo T, et al (2017) Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *Nat Commun* 8:1314. doi: 10.1038/s41467-017-01403-9
25. Chiang JYL (2013) Bile acid metabolism and signaling. In: Terjung R (ed) *Comprehensive physiology*. 1^{re} éd, Éd. Wiley, pp 1191–1212. doi: 10.1002/cphy.c120023
26. Pouteau E, Meirim I, Métaïron S, Fay LB (2001) Acetate, propionate and butyrate in plasma: determination of the concentration and isotopic enrichment by gas chromatography/mass spectrometry with positive chemical ionization: SCFA concentration and isotopic enrichment in plasma. *J Mass Spectrom* 36:798–805. doi: 10.1002/jms.181
27. Pujo J, et al (2021) Bacteria-derived long chain fatty acid exhibits anti-inflammatory properties in colitis. *Gut* 70:1088–97. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321173
28. Mayorgas A, Dotti I, Salas A (2021) Microbial metabolites, postbiotics, and intestinal epithelial function. *Mol Nutr Food Res* 65:2000188. doi: 10.1002/mnfr.202000188
29. Lagomarsino VN, Kostic AD, Chiu IM (2021) Mechanisms of microbial–neuronal interactions in pain and nociception. *Neurobiol Pain* 9:100056. doi: 10.1016/j.ynpai.2020.100056
30. Yasuda S, et al (2020) Elucidation of gut microbiota-associated lipids using LC-MS/MS and 16S rRNA sequence analyses. *iScience* 23:101841. doi: 10.1016/j.isci.2020.101841
31. Rios-Covian D, et al (2020) An overview on fecal branched short-chain fatty acids along human life and as related with body mass index: associated dietary and anthropometric factors. *Front Microbiol* 11:973. doi: 10.3389/fmicb.2020.00973
32. den Besten G, van Eunen K, et al (2013) The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 54:2325–40. doi: 10.1194/jlr.R036012
33. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL (2020) The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol* 11:25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025
34. Gowda SGB, et al (2020) Identification of short-chain fatty acid esters of hydroxy fatty acids (SFAHFAs) in a murine model by non-targeted analysis using ultra-high-performance liquid chromatography/linear ion trap quadrupole-Orbitrap mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 34:e8831. doi: 10.1002/rcm.8831
35. Kannampalli P, Shaker R, Sengupta JN (2011) Colonic butyrate-algesic or analgesic?: Colonic butyrate function. *Neurogastroenterol Motil* 23:975–9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01775.x
36. Meynier M, et al (2022) AhR/IL-22 pathway as new target for the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome symptoms. *Gut Microbes* 14:2022997. doi: 10.1080/19490976.2021.2022997
37. Esquerre N, et al (2020) Colitis-induced microbial perturbation promotes postinflammatory visceral hypersensitivity. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 10:225–44. doi: 10.1016/j.jcmgh.2020.04.003
38. Bellono NW, et al (2017) Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *Cell* 170:185–98.e16. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.034
39. Cremon C, et al (2011) Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 106:1290–8. doi: 10.1038/ajg.2011.86
40. Nascimben EB, Romero TRL, Dutra MMGB, et al (2021) Role of peripheral 5-HT1D, 5-HT3 and 5-HT7 receptors in the mechanical allodynia-induced by serotonin in mice. *Biomed Pharmacother* 135:111210. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111210
41. Guzik DV, Quinn RA (2021) Review: microbial transformations of human bile acids. *Microbiome* 9:140. doi: 10.1186/s40168-021-01101-1
42. Yu Y, et al (2019) Deoxycholic acid activates colonic afferent nerves via 5-HT 3 receptor-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 317:G275–G84. doi: 10.1152/ajpgi.00016.2019
43. Li WT, et al (2019) Bile acids induce visceral hypersensitivity via mucosal mast cell-to-nociceptor signaling that involves the farnesoid X receptor/nerve growth factor/transient receptor potential vanilloid 1 axis. *FASEB J* 33:2435–50. doi: 10.1096/fj.201800935RR
44. Castro J, et al (Merci de fournir l'année) Activation of pruritogenic TGR5, MrgprA3, and MrgprC11 on colon-innervating afferents induces visceral hypersensitivity. *JCI Insight* 4:e131712. doi: 10.1172/jci.insight.131712
45. Kamp KJ, et al (2021) Bile acids and microbiome among individuals with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. *Biol Res Nurs* 23:65–74. doi: 10.1177/1099800420941255
46. Cohen LJ, et al (2015) Functional metagenomic discovery of bacterial effectors in the human microbiome and isolation of commendamide, a GPCR G2A/132 agonist. *Proc Natl Acad Sci* 112:E4825–E34. doi: 10.1073/pnas.1508737112
47. Cohen LJ, Kang HS, Chu JL (2017) Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules. *Nature* 549:48–53. doi: 10.1038/nature23874
48. Zúñiga-Romero Á, et al (2022) GPR55 and GPR119 receptors contribute to the processing of neuropathic pain in rats. *Pharmaceuticals* 15:67. doi: 10.3390/ph15010067
49. Pesce M, D'Alessandro A, Borrelli O, et al (2017) Endocannabinoid-related compounds in gastrointestinal diseases. *J Cell Mol Med* 22:706–15. doi: 10.1111/jcmm.13359
50. Hamley IW (2015) Lipopeptides: from self-assembly to bioactivity. *Chem Commun* 51:8574–83. doi: 10.1039/C5CC01535A