



Synthèse

Microbiote intestinal et obésité : la boîte de Pandore ?

Patrice D. Cani

Louvain Drug Research Institute, LDRI, Université catholique de Louvain, Groupe de Recherche en Métabolisme et Nutrition, Bruxelles, Belgique.

Correspondance :

Patrice D. Cani,
UCL, LDRI,
Mnut,
Av. E. Mounier, 73/69,
B-1200 Bruxelles,
Belgique
Tél : +32 2 764 73 97 ;
Fax : +32 2 764 73 59 ;
E-mail : patrice.cani@uclouvain.be

Mots clés :

obésité,
microbiote intestinal,
LPS,
inflammation,
perméabilité intestinale,
prébiotiques

De nos jours, l'augmentation de l'incidence de l'obésité est telle, qu'elle a atteint des proportions épidémiques dans les pays industrialisés et constitue un véritable problème de santé majeur. L'obésité, le plus souvent abdominale, est associée à un ensemble de désordres métaboliques caractérisés par une altération de l'homéostasie glucidique (intolérance au glucose, résistance à l'insuline, diabète de type 2, ...) et/ou le développement de pathologies ou risques cardiovasculaires (hypertension, dyslipidémie, athérosclérose, dysfonction endothéliales, ...) [1, 2].

Ces dernières années, la recherche scientifique a voué une attention particulière à l'étude des processus métaboliques impliqués dans le contrôle de l'homéostasie du poids corporel et énergétique, et ce, y compris les mécanismes et voies métaboliques impliqués dans le contrôle et l'intégration par le système nerveux central de signaux émanant de la sphère gastro-intestinale [3]. Le développement de l'obésité est un processus complexe impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. Plusieurs gènes ont été incriminés comme étant responsables du contrôle de l'appétit, de la dépense énergétique et d'autres fonctions métaboliques *in fine* impliquées dans la détermination du poids corporel. Cependant, l'excès d'apport énergétique et la baisse, conjointe, de l'activité physique restent certainement deux facteurs environnementaux clairement associés au développement des désordres métaboliques. Dans les pays industrialisés, les habitudes alimentaires associées à l'obésité révèlent que le maintien d'une balance énergétique positive se fait le plus souvent suite à une consommation excessive de lipides. D'ailleurs, expérimentalement, le facteur nutritionnel le plus puissant pour générer des désordres métaboliques est sans conteste l'alimentation hyperlipidique. Nonobstant, l'existence de systèmes

très complexes capables de réguler l'homéostasie énergétique, il faut que ces paradigmes soient considérés dans un contexte bien plus large. Au cours de ces dernières années, tant les données épidémiologiques, que cliniques ou encore expérimentales, ont révélé l'existence de phénomènes inflammatoires associés au développement des altérations métaboliques caractéristiques de l'obésité. Actuellement, il est clair que l'obésité et le diabète de type 2 sont caractérisés par une inflammation de faible intensité associée au développement de l'insulino-résistance [4]. Cependant, il n'est pas aisé de comprendre l'origine des liens étroits existant entre les maladies métaboliques et les processus inflammatoires. *Quels sont les mécanismes par lesquels une alimentation hyperlipidique est capable de promouvoir une inflammation de faible intensité ? Quels sont les liens moléculaires entre une alimentation hyperlipidique/hyperénergétique et le développement de cette réponse particulière ?*

Dernièrement, de nouvelles évidences ont permis de supporter l'idée selon laquelle l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 ne pourrait plus être « simplement » expliquée par des modifications du génome, des habitudes nutritionnelles ou de l'activité physique [2].

De nombreuses tentatives ont essayé de déterminer les facteurs déclenchants de l'obésité et de ses désordres associés qui pourraient :
– dépendre de l'ingestion de lipides,
– déclencher une inflammation de faible intensité et,
– contribuer de façon lente, progressive et pernicieuse au développement de maladies métaboliques. Quoi qu'il en soit, malgré des années de recherches, la compréhension des voies complexes qui mènent au développement de l'obésité et ses conséquences, reste encore peu connue.

Des études historiques

Récemment différentes études historiques ont fait la lumière sur certains aspects clés de la relation mammifère hôte-microbiote intestinal. Ces études émanent principalement du laboratoire du Professeur Jeffrey I. Gordon de l'Université de Washington. Ces travaux révèlent que l'obésité est associée à des changements substantiels de la composition et des fonctions métaboliques du microbiote intestinal. En effet, le « microbiote obèse » permet d'augmenter la rentabilité énergétique de notre alimentation et d'en extraire d'avantage d'énergie : appelée théorie de l'énergie « harvest » (explicité plus loin) (Figure 1). Ces travaux ont également proposé certaines hypothèses permettant d'expliquer comment le microbiote intestinal et ses produits (les acides carboxyliques à chaînes courtes) étaient capables d'interagir avec les « senseurs » métaboliques de l'hôte et ainsi lui permettre de « rediriger » l'énergie vers une forme appropriée de stockage : le tissu adipeux.

Le « microbiote obèse »

Trois grands *phyla* bactériens caractérisent le microbiote intestinal: les Bacteroidetes, les Firmicutes et les Actinobacteria. Une des premières découvertes a été de mettre en évidence chez la souris, que l'obésité était associée à des modifications qualitatives du microbiote intestinal. Les souris présentant une obésité d'origine génétique (*ob/ob*) possèdent deux fois moins de Bacteroidetes et une augmentation proportionnelle des Firmicutes que leurs congénères sauvages [5]. De façon identique, le même groupe de chercheurs a confirmé ces données chez l'humain [6]. Cependant, les données publiées chez l'homme, encore trop peu nombreuses, font état de beaucoup de controverses. Il ressort d'une première analyse que la microflore de 12 obèses volontaires se caractérise avant toute intervention nutritionnelle par une diminution du nombre de Bacteroidetes et une augmentation de Firmicutes par rapport aux sujets minces appariés, la diminution des Bacteroidetes étant corrélée à l'obésité des individus [6]. La perte

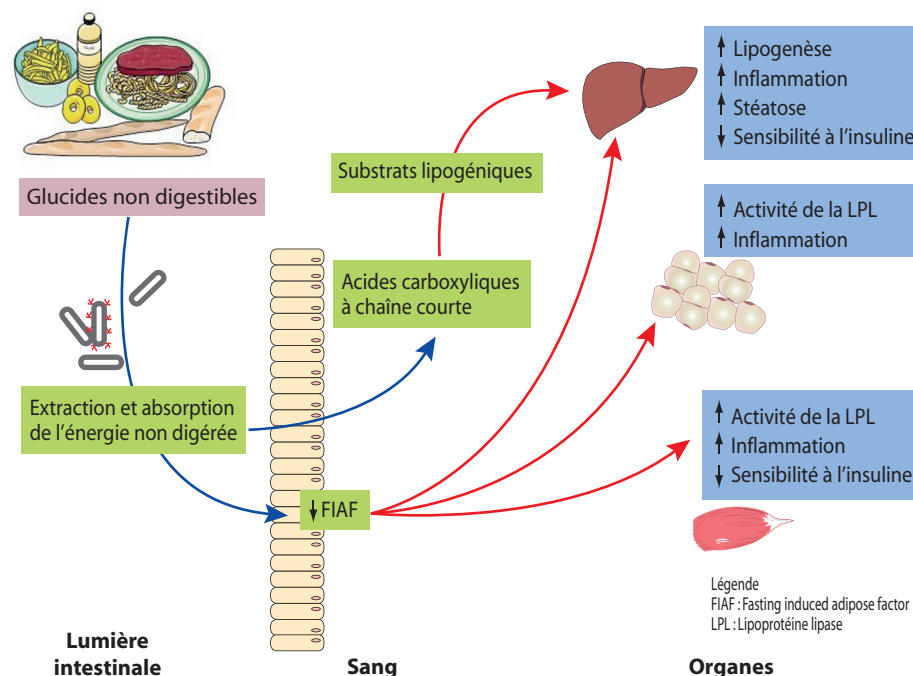


Figure 1. Théorie de la rentabilité énergétique de l'aliment et du FIAF. L'énergie contenue dans les glucides non digestibles -échappant à la digestion par les enzymes du tractus digestif supérieur- peut être rendue disponible pour l'hôte à l'intervention des bactéries intestinales, qui les fermentent en acides carboxyliques à chaînes courtes. Ces derniers peuvent être utilisés comme substrats lipogéniques et gluconéogéniques par le foie (via des senseurs métaboliques). Par ailleurs, la flore intestinale régule l'expression de la protéine FIAF - la diminution de l'expression de FIAF augmentant l'activité de la lipoprotéine lipase - permettant aux acides gras d'être captés par les tissus périphériques pour être stockés ou oxydés [18].

de poids induite par un régime hypocalorique permet un retour à un profil bactérien similaire à celui des sujets minces et ce quel que soit le type de régime alimentaire (diminution de l'apport en lipides et/ou en glucides). Cependant, une autre publication récente ne confirme pas les changements de Bacteroidetes, mesurés dans les matières fécales d'individus minces ou obèses, ni les effets du régime alimentaire [7]. Ces études se sont focalisées sur les grands *phyla* bactériens; cependant, d'autres équipes de recherche ont analysé plus précisément certains genres de bactéries en relation avec l'obésité. Les grandes caractéristiques de la flore bactérienne d'un individu sont acquises à la naissance et modulées notamment via l'alimentation dès les premiers jours de la vie. Récemment, une étude a mis en évidence que le nombre de bifidobactéries (qui font partie intégrante du *phylum* Actinobacteria) quantifiées dans les matières fécales durant les 12 premiers mois de la vie est supérieur

chez les enfants qui maintiennent un poids corporel adéquat durant l'enfance (jusqu'à sept ans), par rapport à ceux qui développent un excès de poids [8]. Une étude très récente a rapporté qu'un gain de poids corporel excessif chez la femme enceinte pouvait être corrélé avec une augmentation des *Bacteroides* entre le premier et le dernier trimestre de la grossesse [9]. Ceci suggère donc que des changements qualitatifs du microbiote intestinal qui ciblent plus spécifiquement certains genres de bactéries, peuvent être associés à l'obésité. Démontrant par là, que toutes les bactéries ne joueraient pas un rôle identique dans le dialogue métabolique avec l'hôte.

Microbiote intestinal et homéostasie énergétique

Le microbiote intestinal peut être sans conteste considéré comme un véritable organe « extériorisé », placé dans un organisme hôte. En plus du rôle



évident que joue l'intestin sur la digestion et l'absorption des nutriments, le tractus gastro-intestinal contient une large collection de microorganismes, qui résident principalement dans le côlon. A ce jour, le microbiote intestinal de l'homme n'a pas encore été totalement décrit, mais on admet que l'intestin de l'homme abrite un consortium de 10^{13} à 10^{14} cellules bactériennes, pouvant provenir de plus de 1500 espèces différentes. En fait, le nombre total de microorganismes résidant à « l'intérieur » de l'humain dépasse de plus de dix fois le nombre total de cellules humaines [10, 11]. Le microbiote intestinal permet notamment à notre organisme de « profiter » de la capacité de synthèse de nutriments particulier qui caractérise certaines souches bactériennes (synthèse de vitamines B12 et K...), mais également de « récupérer » une part de l'énergie qui échappe à la digestion dans la partie haute du tractus gastro-intestinal. Certains glucides non digestibles (fibres alimentaires) peuvent en effet être fermentés dans le côlon par les bactéries de la flore commensale, qui les transforment en métabolites tels que par exemple des gaz et acides carboxyliques à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate, lactate...). Ces métabolites de types acides carboxyliques peuvent être absorbés par la muqueuse intestinale et servir de substrat énergétique et/ou de régulateur métabolique pour l'hôte (théorie de l'énergie « Harvest » décrite ci-après) [12]. C'est pourquoi il est communément admis que les glucides non digestibles qui ont échappé à la digestion dans la partie haute de l'intestin possèdent une valeur calorique se situant entre 1 et 2 kcal/g.

Energie Harvest, stockage énergétique et développement du tissu adipeux : revue des théories

L'origine de la théorie de « récupération » ou « rentabilité » énergétique (« harvest ») de l'alimentation émane des données expérimentales suivantes : des souris dépourvues de microbiote intestinal (souris axéniques) à la nais-

sance ont une masse adipeuse moins importante que les souris possédant un microbiote intestinal et ce malgré le fait qu'elles consomment davantage de nourriture. Par ailleurs, coloniser des souris axéniques avec un microbiote intestinal, issu de souris normales, augmente le développement de leur masse adipeuse dans les deux semaines qui suivent l'instauration de la flore [13]. Dans le même ordre d'idée, des souris axéniques colonisées avec un « microbiote intestinal obèse » (de souris *ob/ob*) grossissent encore plus que celles ayant reçu un microbiote conventionnel, car ce microbiote extraîrait davantage de calories que celui provenant de souris minces [12]. Comment cela se passe-t-il ? La Figure 1 illustre les hypothèses étayées dans un article de revue paru récemment [14].

En résumé, le fait de coloniser l'intestin des souris axéniques avec un microbiote conventionnel provoque :

- une augmentation de l'absorption du glucose par l'intestin, et
- favorise l'augmentation de l'expression, dans le foie, de facteurs qui induisent la lipogenèse et l'accumulation de triglycérides, et qui « répondent » classiquement au glucose (ChREBP et SREBP-1) ;
- une augmentation généralisée de l'activité de l'enzyme lipoprotéine lipase (LPL), qui participe au stockage des acides gras d'origine alimentaire dans le tissu adipeux, et ce suite à
- une augmentation de la suppression de l'expression d'un facteur dérivé de l'intestin : le *fasting-induced adipose factor* (FIAF), un inhibiteur de l'activité de la LPL ;
- une augmentation de produits issus de la fermentation servant de messagers métaboliques au niveau du tissu adipeux : l'acétate, qui provient de la fermentation des glucides par les bactéries de la flore colique, se lierait à une famille de récepteurs couplés aux protéines G (GPR41), avec pour conséquence de favoriser le stockage d'énergie dans ce tissu [15].

L'ensemble de ces expériences ont permis de démontrer que le microbiote intestinal participait à la régulation du stockage de l'énergie chez l'hôte qu'il colonise, et ce parfois indépendamment

de son rôle de récupération d'énergie via la fermentation. Le rôle de régulation du métabolisme de l'hôte par le microbiote intestinal est, par ailleurs, soutenu dans d'autres études basées sur une modulation pharmacologique de la composition de flore [16, 17]. Cependant, à ce stade, plusieurs questions restent encore non élucidées. *Faut-il pour autant conclure que la présence des bactéries dans l'intestin et l'interaction de ce microbiote avec les nutriments ingérés par l'hôte vont de pair, nécessairement, avec un stockage accru d'énergie ?*

En effet, outre les avancées magistrales permettant de soulever le coin du voile sur le rôle du microbiote intestinal dans le contrôle de l'homéostasie énergétique, ces travaux ne nous renseignent pas sur les mécanismes permettant au microbiote intestinal de faire le lien entre le développement de l'obésité et l'inflammation qui la caractérise. C'est pourquoi nous avons posé les questions suivantes : *Quel est l'impact du microbiote intestinal sur le développement de l'inflammation associée à l'obésité ? Existe-t-il des facteurs provenant du microbiote intestinal qui promeuvent l'obésité et les pathologies qui y sont associées ?*

Nos travaux ont démontré que le microbiote intestinal était impliqué dans le développement d'une endotoxémie métabolique, d'une inflammation du tissu adipeux et du foie et de désordres métaboliques suite à l'ingestion d'une alimentation hyperlipidique [18]. Au cours de l'ingestion chronique d'une alimentation riche en lipides, le lien entre l'inflammation, le stress oxydatif, les désordres métaboliques et la flore intestinale semble être dépendant d'un composé d'origine bactérienne, le lipopolysaccharide ou LPS. En effet, l'ingestion d'une alimentation riche en lipides induit non seulement le développement d'un diabète de type 2, d'une obésité, eux-mêmes étroitement liés à un état inflammatoire de faible intensité, mais également une augmentation du LPS circulant, qualifiée d'endotoxémie métabolique [17, 19, 20]. Chez la souris, nous avons montré que l'ingestion d'une diète hyperlipidique augmentait la concentration en LPS circulant, et que ce facteur était

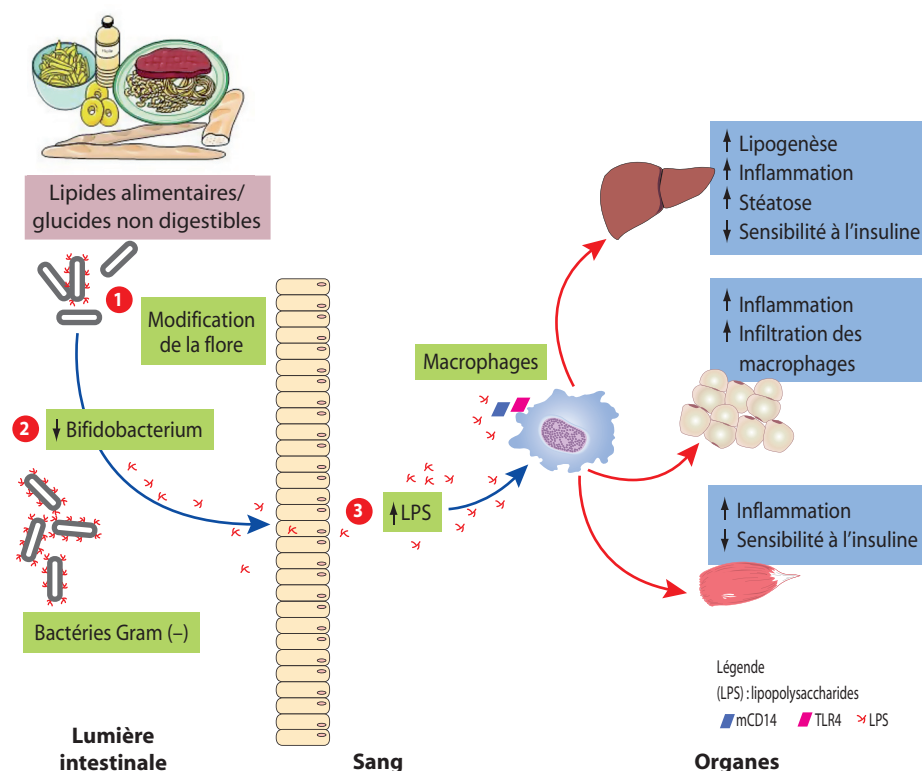


Figure 2. La théorie du lipopolysaccharide. L'ingestion d'une alimentation riche en lipides modifie la composition de la flore intestinale (1), avec plus particulièrement une diminution des bifidobactéries (2). Cette modification de la flore intestinale est associée à une augmentation des concentrations de LPS plasmatiques. Le LPS après liaison à son récepteur complexe CD14/TLR4, stimule la synthèse et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires qui participent au développement de l'insulinorésistance [18].

causal dans le déclenchement des altérations métaboliques classiques liées à l'obésité (augmentation du poids corporel, du contenu en triglycérides dans le foie, du diabète de type 2) (Figure 2). Dans ce modèle, l'analyse du microbiote intestinal a révélé une diminution drastique du nombre de *Bifidobacterium spp.* (Gram positives), mais aussi des bactéries du groupe des *Eubacterium Rectale/Clostridium Coccoides* et des bactéries intestinales associées aux *Bacteroides* (Gram négatives) [19, 20]. Dès lors, il n'existe aucune corrélation stricte entre le nombre de bactéries Gram négatives et l'endotoxémie dans cette étude. En revanche, il existe une corrélation négative et hautement significative entre le nombre de bifidobactéries et l'endotoxémie. Notons que ce groupe de bactéries est capable de réduire le contenu intestinal en LPS et d'améliorer la fonction de la barrière intestinale. Ce sont donc

davantage des modifications ciblées de certaines souches bactériennes qui pourraient être impliquées dans les modulations de l'immunité qui accompagnent l'obésité [20] (Figure 2). Dernièrement, plusieurs données cliniques et expérimentales ont confirmé l'importance de la contribution du LPS dans le développement de l'inflammation hépatique associée à l'obésité tel que la stéatose non alcoolique (pour revue [14]).

Quelle pourrait-être l'origine de l'augmentation du LPS plasmatique ?

L'augmentation des concentrations plasmatique de LPS ou endotoxémie métabolique pourrait être la résultante d'une augmentation de la production d'endotoxine au sein du microbiote intestinal. Normalement, l'épithélium intestinal agit comme une

frontière continue permettant d'empêcher le passage du LPS au travers de la barrière intestinale, cependant, certains événements endogènes ou exogènes peuvent altérer les fonctions protectrices de cette barrière. Parmi les éléments capables de promouvoir une altération de l'intestin et finalement une augmentation du LPS plasmatique, il a été démontré que la consommation d'alcool, le stress, les radiations ionisantes pouvaient tous exercer des effets délétères sur la barrière intestinale (pour revue [14]). Dernièrement, nous avons démontré que des modifications du microbiote intestinal associées à l'obésité (soit induite par une alimentation riche en gras, soit génétique *ob/ob*) pouvaient induire une altération de la barrière intestinale et donc augmenter la perméabilité de l'intestin [17, 21]. Au cours de ces travaux, nous avons démontré que le microbiote intestinal était clairement impliqué dans le développement de ces événements étant donné que des souris obèses, nourries d'une alimentation hyperlipidique et traitées avec un antibiotique, récupéraient une intégrité normale de l'épithélium intestinal. De plus, des données récentes démontrent que des souris obèses et diabétiques de type 2 (*ob/ob*, *db/db*) possèdent une perméabilité intestinale accrue et sont caractérisées par une endotoxémie métabolique et une inflammation de faible grade [17, 21, 22]. Enfin, nous avons démontré que restaurer le contenu en bifidobactéries de l'intestin (à l'aide de prébiotiques) de souris nourries avec une alimentation hyperlipidique ou souris obèses *ob/ob*, entraînait une diminution de l'endotoxémie métabolique, et de ses désordres inflammatoires associés [17, 21]. Nous venons de démontrer comment une modification sélective du microbiote intestinal par des prébiotiques permet d'améliorer l'intégrité de la fonction barrière de l'intestin, et par là, contrôler la perméabilité intestinale.

Premièrement, augmenter sélectivement les *Bifidobacterium spp.* entraîne une amélioration significative de la perméabilité intestinale mesurée *in vivo* et *ex vivo*, avec plus spécifiquement

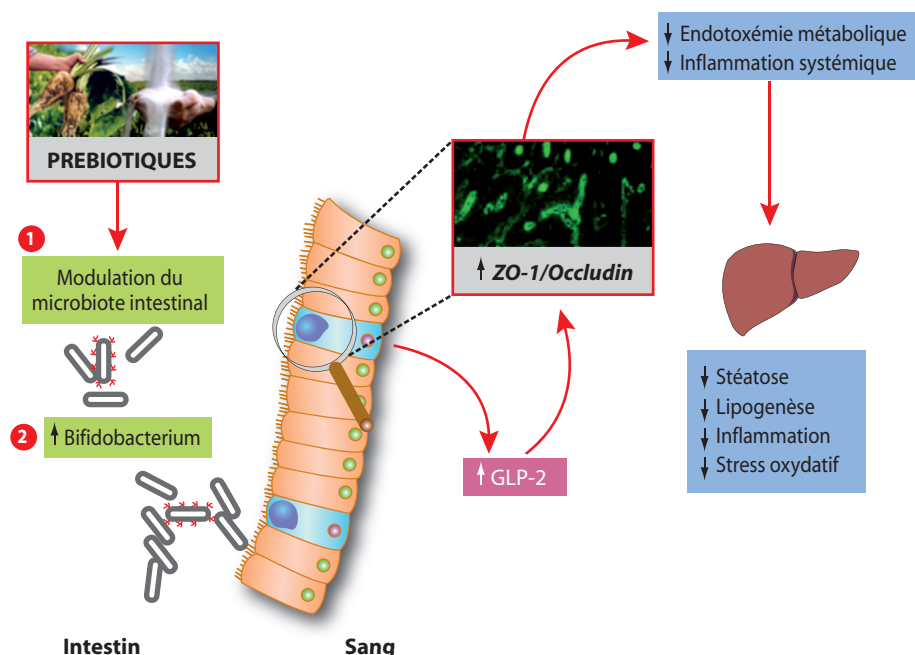


Figure 3. Perméabilité intestinale et inflammation de faible intensité. La fonction barrière de l'intestin altérée au cours de l'obésité peut être restaurée par une modification sélective du microbiote intestinal au profit des bifidobactéries. Ces changements de microbiote intestinal augmentent la production endogène de facteurs protecteurs de l'intestin (GLP-2) qui vont de ce fait restaurer la fonction barrière de l'intestin par des mécanismes dépendant de l'amélioration de la distribution et la localisation des jonctions serrées de l'intestin. L'ensemble de ces modifications diminue l'endotoxémie métabolique et ses désordres associés.

ment une augmentation de l'expression et une amélioration de la distribution des protéines de jonctions serrées de l'intestin [21]. Cette amélioration de la barrière intestinale est associée à une forte diminution du tonus inflammatoire avec une baisse de l'endotoxémie métabolique, des cytokines et chémokines plasmatiques. Enfin, nous venons de mettre en évidence que les mécanismes responsables de l'amélioration de l'intégrité de la muqueuse intestinale font appel à l'augmentation de la production endogène d'une hormone impliquée dans la croissance et la prolifération de l'épithélium intestinal, le *Glucagon-like Peptide-2* (GLP-2). Ce peptide est issu tout comme le GLP-1 du clivage tissulaire spécifique du proglucagon. De nombreux travaux ont démontré que l'administration de GLP-2 permettait de restaurer une fonction intestinale optimale dans différentes situations pathologiques telles qu'une résection intestinale, l'atrophie de la

muqueuse induite par une nutrition parentérale, et les maladies inflammatoires de l'intestin (colite, coeliaque, ...). Au cours de notre dernière étude, nous avons pu montrer que le GLP-2 exerçait un rôle crucial dans le maintien de la fonction barrière de l'intestin induite par les prébiotiques. En effet, l'administration chronique et concomitante d'un antagoniste du GLP-2 avec les prébiotiques, bloque totalement les effets bénéfiques induits par les changements du microbiote intestinal (endotoxémie métabolique, perméabilité intestinale, inflammation systémique et hépatique, ...) (Figure 3) [21]. En outre, un traitement pharmacologique de souris obèses (*ob/ob*) avec du GLP-2 permet de reproduire les effets observés au cours des changements du microbiote intestinal. Donc, ces dernières données supposent un éventuel rôle thérapeutique du GLP-2 dans le cadre de l'inflammation de faible grade induite par une perméabilité intestinale accrue chez l'obèse.

Conclusion

Avons-nous ouvert la boîte de Pandore ? Plusieurs études expérimentales étayent le rôle du microbiote intestinal dans le contrôle de l'obésité et de l'homéostasie énergétique. La différence de composition du microbiote entre des sujets sains ou obèses et diabétiques de type 2 reste une découverte majeure qui permet de soulever des questions clés. Parmi ces interrogations, citons par exemple l'implication du microbiote intestinal dans dialogue avec l'hôte : *comment contrôler le stockage énergétique et le développement de la masse adipeuse, les altérations métaboliques liées à l'endotoxémie métabolique, l'inflammation, ?...* Plusieurs outils ou stratégies sont envisageables pour moduler le microbiote intestinal. À cet égard, de plus en plus d'évidences expérimentales soutiennent par exemple, les approches visant à administrer des probiotiques ou des prébiotiques afin de contrôler ou soutenir certains des nombreux mécanismes impliqués dans le dialogue complexe qui s'établit entre l'hôte et le microbiote intestinal.

Références

1. Ogden CL et al, *Gastroenterology* 2007 ; 132:2087.
2. Kahn SE et al, *Nature* 2006 ; 444:840.
3. Chaudhri OB et al, *Annu Rev Physiol* 2008 ; 70:239.
4. Hotamisligil GS, *Nature* 2006 ; 444:860.
5. Ley RE et al, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102:11070.
6. Ley RE et al, *Nature* 2006 ; 444:1022.
7. Duncan SH et al, *Int J Obes (Lond)* 2008 ; 32:1720.
8. Kalliomaki M et al, *Am J Clin Nutr* 2008 ; 87:534.
9. Collado MC et al, *Am J Clin Nutr* 2008 ; 88:894.
10. Xu J et al, *PLoS Biol* 2007 ; 5:e156.
11. Xu J et al, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ; 100:10452.
12. Turnbaugh PJ et al, *Nature* 2006 ; 444:1027.
13. Backhed F et al, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004 ; 101:15718.
14. Cani PD & Delzenne NM, *Cur Pharm Des* 2009, 15: 1546.
15. Samuel BS et al, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 ; 105:16767.
16. Membrez M et al, *FASEB J* 2008 ; 22:2416.
17. Cani PD et al, *Diabetes* 2008 ; 57:1470.
18. Delzenne NM & Cani PD, *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24:505.
19. Cani PD et al, *Diabetes* 2007 ; 56:1761.
20. Cani PD et al, *Diabetologia* 2007 ; 50:2374.
21. Cani PD et al, *Gut* 2009 ; 58:1091.
22. Brun P et al, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007 ; 292:G518.