



Modulation nutritionnelle du microbiote intestinal : impact sur la perméabilité intestinale et les désordres métaboliques

*Nutritional modulation of the gut microbiota:
Impact on the development of gut permeability and metabolic disorders*

P. D. Cani

Louvain Drug Research Institute (LDRI),
Université catholique de Louvain,
Groupe de recherche en nutrition
et métabolisme, Unité PMNT,
Bruxelles, Belgique.

Résumé

Une différence probante entre la composition du microbiote intestinal d'individus obèses et minces a récemment été mise en évidence et supporte le concept d'une implication des bactéries de la flore commensale sur la gestion du métabolisme énergétique. Le dialogue métabolique qui s'établit entre les bactéries intestinales et l'organisme hôte est complexe et seules quelques pistes sont évoquées à ce jour (par exemple : l'implication de gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation du stockage et/ou de l'oxydation des nutriments, le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale) [revue in 1, 2].

L'alimentation est-elle capable d'influencer la composition et l'activité de la flore bactérienne ? Avec quelles conséquences sur le décours de l'obésité et du syndrome métabolique ? Quels sont les mécanismes clés impliqués dans le dialogue entre le microbiote intestinal et l'hôte ? Ces questions sont abordées, sous un angle mécanistique basé sur des données expérimentales obtenues chez l'animal, mais sont également étayées d'études observationnelles ou d'interventions menées chez des individus obèses et/ou atteints d'un syndrome métabolique.

Mots-clés : Diabète de type 2 – GLP-2 – maladies métaboliques – métabolisme énergétique – microbiote intestinal – obésité.

Summary

The evidence that the gut microbiota composition can be different between healthy and obese and type 2 diabetic patients has led to the study of this environmental factor as a key link between the pathophysiology of metabolic diseases and the gut microbiota. Several mechanisms are proposed linking events occurring in the colon and the regulation of energy metabolism (i.e. the energy harvest from the diet, the synthesis of gut peptides involved in energy homeostasis, the regulation of fat storage and gut barrier integrity). Moreover, the development of obesity and metabolic disorders following a high-fat diet may be associated to the innate immune system. Is the diet involved in the modulation of the gut microbiota? What are the consequences on the development of obesity and metabolic disorders? What are the key molecular mechanisms involved in the gut microbiota-host relationship? Those questions are discussed, with a mechanistically point of view and based on experimental data obtained in animals, or observational and interventional data obtained in healthy or metabolic syndrome subjects.

Key-words: Type 2 diabetes – GLP-2 – metabolic diseases – energy metabolism – gut microbiota – obesity.

Correspondance :

Patrice D. Cani

Université catholique de Louvain - LDRI
Unit PMNT-7369
Avenue E. Mounier 73/69
B-1200 Bruxelles
patrice.cani@uclouvain.be

L'obésité et ses désordres métaboliques associés

L'obésité et le surpoids ont atteint des proportions épidémiques dans les pays industrialisés et constituent un problème de santé majeur. L'obésité est classiquement associée à un ensemble de désordres métaboliques caractérisés pour la plupart d'entre eux par une altération de l'homéostasie glucidique (intolérance au glucose, résistance à l'insuline, diabète de type 2, etc.) et/ou le développement de pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, dyslipidémie, athérosclérose, dysfonction endothéliale, etc.) [3, 4].

Au cours de cette dernière décennie, la communauté scientifique a voué une attention particulière à l'étude des processus physiologiques impliqués dans la régulation du poids corporel et de l'homéostasie énergétique, et ce y compris dans les mécanismes impliqués dans le contrôle et l'intégration centrale de signaux émanant de la sphère gastro-intestinale [5]. L'excès d'apport énergétique, ainsi que la baisse de l'activité physique, sont certainement deux facteurs environnementaux classiquement associés au développement des désordres métaboliques. Dans nos pays occidentaux, l'analyse des désordres nutritionnels associés à l'obésité révèle que les conséquences délétères pour la santé du surpoids et de l'obésité sont le plus souvent présentes lorsque la balance énergétique positive est induite par une consommation excessive de lipides. Expérimentalement, le facteur nutritionnel le plus probable et capable de générer des désordres métaboliques est sans conteste l'alimentation hyperlipidique. Cependant, l'existence de systèmes très complexes capables de réguler l'homéostasie énergétique requiert que ces paradigmes soient considérés dans un contexte bien plus large. Au cours de ces cinq dernières années, des données épidémiologiques, cliniques et expérimentales non équivoques, ont mis en évidence l'existence de phénomènes inflammatoires lors du développement des désordres métaboliques associés à l'obésité. Actuellement, il est clair que l'obésité et le diabète de type 2 sont caractérisés par une inflam-

mation de faible intensité associée au développement de l'insulinorésistance [6]. Cependant, il est nettement plus difficile de comprendre pourquoi et comment ces maladies métaboliques sont liées de façon si étroite à un processus inflammatoire. **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 ?

De nouvelles évidences supportent l'idée selon laquelle l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 ne pourrait plus être simplement expliquées par des modifications du génome, des habitudes nutritionnelles ou de l'activité physique [4]. De nombreuses tentatives ont essayé de déterminer les facteurs déclenchant qui : 1°) pourraient dépendre de l'ingestion de lipides, 2°) déclencher une inflammation de faible grade et, 3°) contribuer de façon lente et progressive au développement de maladies métaboliques.

Microbiote intestinal et homéostasie énergétique

Récemment, différentes études ont fait la lumière sur certains aspects clés de la relation mammifère hôte-microbiote intestinal. Le microbiote intestinal est considéré comme un véritable organe extérieur, 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. À ce jour, le microbiote intestinal de l'homme n'a pas encore été totalement décrit, mais il est clair que l'intestin de l'homme abrite un consortium de 10^{13} à 10^{14} cellules bactériennes, provenant de plus de 1 000 espèces différentes. En fait, on estime que le nombre total de microorganismes résidant à l'intérieur de l'humain dépasse de plus de dix fois le nombre total de cellules humaines [7, 8]. Le microbiote intestinal permet notamment à notre organisme de profiter de la capacité de synthèse de nutriments par-

ticuliers qui caractérisent 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 [9]. C'est pourquoi, il est communément admis que la fermentation de glucides non digestibles qui ont échappé à la digestion dans la partie haute de l'intestin possède une valeur calorifique se situant entre 1 et 2 kcal/g. **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 ?**

Existe-t-il des facteurs provenant du microbiote intestinal qui promeuvent l'obésité et les pathologies qui y sont associées ?

Nous avons précédemment démontré que le microbiote intestinal était impliqué dans le développement d'une endotoxémie métabolique, d'une inflammation du tissu adipeux et de désordres métaboliques suite à l'ingestion d'une alimentation hyperlipidique [revue in 10]. 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 (LPS). En effet, l'ingestion d'une alimentation riche en graisses se caractérise par le développement d'un diabète de type 2 et d'une obésité, eux-mêmes étroitement liés à un état inflammatoire de faible intensité et à une augmentation des LPS circulants qualifiée d'endotoxé-

mie métabolique [11-13]. Chez la souris, l'ingestion d'une diète hyperlipidique augmente la concentration en LPS circulant, qui accompagne les altérations métaboliques classiques liées à l'obésité (augmentation du poids corporel, du contenu en triglycérides dans le foie, du diabète de type 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) [11]. Une corrélation stricte entre le nombre de bactéries Gram négatives et l'endotoxémie ne peut donc être établie dans cette étude. En revanche, il existe une corrélation négative et hautement significative entre le nombre de bifidobactéries et l'endotoxémie ; de plus, ce groupe de bactéries est capable de réduire le contenu intestinal en LPS et améliore 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 [12]. Plusieurs données cliniques et expérimentales ont confirmé que le LPS contribuait de façon significative au développement de l'inflammation hépatique associée à l'obésité, telle que la stéatose non alcoolique [revue in 1]. L'augmentation des taux plasmatiques 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 barrière continue permettant d'empêcher la translocation de LPS ; 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 et les radiations ionisantes pouvaient tous exercer des effets délétères sur la barrière intestinale [revue in 1]. Par ailleurs, nous avons récemment démontré que la modification du microbiote intestinal induite par une alimentation riche en

gras pouvait induire une augmentation de la perméabilité intestinale, en induisant une diminution de l'expression des gènes codant pour deux gènes clés de protéines de jonctions ZO-1 et Occludine [13]. Au cours de ces études, 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 [13]. 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 [13, 14]. 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 réduit l'impact de l'alimentation riche en gras sur le développement de l'endotoxémie métabolique, l'inflammation de faible intensité et ses désordres associés [12, 15]. Cependant, les mécanismes associant les changements de la flore intestinale induit par les prébiotiques, la perméabilité intestinale, l'endotoxémie métabolique et l'amélioration des désordres hépatiques, inflammatoires et métaboliques restaient à élucider. Nos derniers travaux ont permis de lever un coin du voile sur les mécanismes clés responsables de la cascade d'événements métaboliques dépendant du microbiote intestinal et capables de restaurer l'intégrité de la barrière intestinale au cours de l'obésité et du diabète de type 2.

Une approche nutritionnelle ciblée du microbiote intestinal restaure la perméabilité intestinale au cours de l'obésité : quels sont les mécanismes moléculaires impliqués ?

Les études développées par le groupe de J. Gordon ont été réalisées dans des modèles « extrêmes » (animaux sans flore, puis recolonisés avec des flores spécifiques) et laissent à penser que la présence du microbiote intestinal favoriserait d'emblée le stockage d'énergie. Pourtant, de nombreuses études ont démontré que des constituants de l'alimentation susceptibles de modifier qualitativement le microbiote intestinal en ciblant spécifiquement certaines bactéries, semblent avoir l'effet inverse. Une alimentation riche en glucides non digérés dans la partie haute de l'intestin, mais largement fermentés dans le côlon peut diminuer le poids corporel, la stéatose hépatique, le développement de la masse adipeuse et la sévérité du diabète dans plusieurs modèles animaux [16-18]. Les glucides non digestibles qui semblent efficaces à cet égard sont ceux qui sont largement fermentés par certaines bactéries de la flore colique, et notamment les bactéries du genre *Bifidobacterium* spp., qui se développent davantage dans le côlon et changent ainsi sélectivement la composition du microbiote. Les glucides non digestibles qui ont le plus été étudiés sont en fait des prébiotiques.

Par quels mécanismes les prébiotiques jouent-ils un rôle favorable sur le métabolisme énergétique ?

Les points essentiels

- Le microbiote intestinal est à l'origine du développement de l'endotoxémie métabolique associée à l'ingestion des lipides alimentaires.
- Le microbiote intestinal participe au développement de l'obésité et de l'inflammation associée, indépendamment d'une alimentation hyperlipidique (souris *ob/ob*, *db/db*).
- La composition du microbiote intestinal joue un rôle clé dans le développement de l'inflammation de faible intensité caractéristique de l'obésité et du diabète de type 2.
- Le GLP-2 est un acteur essentiel dans l'amélioration de la perméabilité intestinale induite par les prébiotiques au cours de l'obésité.
- Le GLP-2 est une nouvelle cible thérapeutique dans le cadre de la perméabilité intestinale associée à l'obésité.

La fermentation des prébiotiques permet de stimuler la production de certains peptides par les cellules L endocrines de l'intestin, tels que le *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Cette hormone joue un rôle régulateur de l'appétit, mais est également capable de stimuler la sécrétion d'insuline par le pancréas et d'exercer un effet favorable sur la réponse à l'insuline. Nous avons démontré que modifier le microbiote intestinal des animaux (rats, souris) à l'aide de prébiotiques (fructanes) permet en effet d'améliorer les altérations métaboliques induites par un régime hyperlipidique (effet satiétogène, diminution de la stéatose hépatique, diminution de la masse adipeuse, amélioration de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline...) et ces effets sont principalement gérés par l'augmentation de la production endogène de GLP-1 [revue in 1, 18].

Une autre hypothèse est l'impact résultant de l'administration des prébiotiques sur la perméabilité intestinale et l'endotoxémie métabolique associée à l'obésité. Nous avons précédemment démontré que le phénotype inflammatoire des souris obèses *ob/ob* avait pour origine la flore intestinale, étant donné qu'une modification du microbiote intestinal à l'aide d'un traitement chronique avec des antibiotiques entraînait une diminution de l'endotoxémie métabolique, et de ses désordres inflammatoires associés [13]. Par ailleurs, il a été proposé que l'endotoxémie caractéristique de ces animaux trouve son origine dans une altération de certaines protéines clés des jonctions serrées de l'intestin (ZO-1, Occludine), induisant de ce fait une augmentation de la perméabilité intestinale [14]. 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.

Augmenter sélectivement les *Bifidobacterium* spp. entraîne une amélioration significative de la perméabilité intestinale mesurée *in vivo* et *ex vivo*, avec plus spécifiquement une augmentation de l'expression et une amélioration de la distribution des protéines de jonctions serrées de l'intestin [19]. 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 chemokines plasmatiques. Par ailleurs, il est clairement établi qu'une augmentation des taux plasmatiques de LPS au niveau de la veine porte entraîne une inflammation et un stress oxydatif au niveau hépatique. Dans notre étude, les changements du microbiote intestinal corrèlent parfaitement avec une diminution de la stéatose hépatique, des marqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation au niveau du foie ; supportant donc l'idée que modifier le microbiote intestinal à l'aide de prébiotiques, peut agir favorablement sur la barrière intestinale, et donc réduire l'endotoxémie métabolique, l'inflammation systémique et hépatique, et *in fine* jouer un rôle bénéfique sur le développement des désordres métaboliques associés à l'obésité [19].

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, maladie 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 induits par les changements du microbiote intestinal (endotoxémie métabolique, perméabilité intestinale, inflammation systémique et hépatique, ...) [19]. En outre, un traitement pharmacologique de souris obèses (*ob/ob*) avec du GLP-2 permet de répliquer les effets observés au cours des changements du microbiote intestinal. Ces dernières données soutiennent le rôle thérapeutique potentiel du GLP-2 dans le cadre de l'inflammation de faible grade induite par une perméabilité intestinale accrue chez l'obèse. Finalement, l'ensemble de ces résultats démontre qu'une modulation spécifique du microbiote intestinal par des prébiotiques, diminue la perméabilité intestinale et le tonus inflammatoire *via* un mécanisme dépendant du GLP-2.

Conflit d'intérêt :

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt relatif à cet article.

Références

- [1] Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current Pharmaceutical Design* 15, 2009 [Epub ahead of print].
- [2] Cani PD, Delzenne NM. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:729-34.
- [3] Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007;132:2087-102.
- [4] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840-6.
- [5] Chaudhri OB, Salem V, Murphy KG, Bloom SR. Gastrointestinal satiety signals. *Annu Rev Physiol* 2008;70:239-55.

Conclusion

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 le dialogue avec l'hôte ; comment contrôler les altérations métaboliques liées à l'endotoxémie métabolique, l'inflammation, l'accumulation de masse grasse... Plusieurs outils ou stratégies sont envisageables pour moduler le microbiote intestinal. À cet égard, l'approche visant à administrer des probiotiques ou des prébiotiques pourrait être une piste intéressante.

- [6] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7.
- [7] Xu J, Mahowald MA, Ley RE, et al. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PLoS Biol* 2007;5:e156.
- [8] Xu J, Gordon JI. Inaugural Article: Honorary symbionts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10452-9.
- [9] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
- [10] Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)* 2008;56 :305-9.
- [11] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
- [12] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50:2374-83.
- [13] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470-81.
- [14] Brun P, Castagliuolo I, Leo VD, et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:G518-25.
- [15] Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, et al. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes* 2006;55:1484-90.
- [16] Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obes Res* 2005;13:1000-7.
- [17] Cani PD, Daubioul CA, Reusens B, et al. Involvement of endogenous glucagon-like peptide-1(7-36) amide on glycaemia-lowering effect of oligofructose in streptozotocin-treated rats. *J Endocrinol* 2005;185:457-65.
- [18] Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM. Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data. *J Nutr* 2007;137:2547S-2551S.
- [19] Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009 Feb 24 [Epub ahead of print].