

Microbiote intestinal, obésité et résistance à l'insuline

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 2236-8

A. Pernet
N. Petriccioli

Drs Alain Pernet et Nicole Petriccioli
Unité de diabétologie
Service de médecine interne
Hôpital de la Tour
1217 Meyrin
alain.pernet@latour.ch
nicole.petriccioli@latour.ch

Intestinal microbiota, obesity and insulin resistance

The increasing prevalence of obesity and diabetes represents one of the major public health problem in developed countries, leading to intensive research on the causes and intervention possibilities. Over the last years, intestinal flora became a first-line topic in this research: the development of techniques in molecular biology allowed a more specific approach and the elaboration of a genetic library of the intestinal microbiota.

This article summarises acquired knowledge and hypothesis related to the potential role of intestinal microbiota in the development of obesity and insulin resistance.

La prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 ne cesse d'augmenter dans les pays développés. Ces maladies représentent de réels problèmes de santé publique, amenant à une recherche intensive sur leurs causes et les possibilités d'intervention. Ces dernières années, la flore intestinale est devenue l'un des éléments phare de cette recherche, dont le développement a été jusque-là limité par les technologies disponibles. Aujourd'hui, les progrès en biologie moléculaire permettent une approche plus spécifique, avec la mise en place d'une librairie génétique du microbiote intestinal.

Cet article examine les connaissances acquises et les hypothèses concernant le rôle potentiel de la flore intestinale dans le développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline.

INTRODUCTION

Le microbiote intestinal est composé de centaines de billions de micro-organismes, représentant dix fois plus de cellules que celles formant le corps humain (figure 1).¹ Le microbiome (génomique microbienne) code ainsi un ensemble de gènes dépassant de 150 fois le génome humain. Le microbiote joue un rôle dé-

terminant en offrant des fonctions biologiques et métaboliques utiles pour l'hôte, qui ne peuvent pas être effectuées par le métabolisme humain.^{2,3} Cette symbiose complexe est dépendante d'interactions entre la génétique de l'hôte et des microbes, et de l'environnement.

Les études menées chez les souris axéniques (dépourvues de flore intestinale) ont clairement démontré le rôle important du microbiote intestinal dans l'homéostasie énergétique de l'hôte.⁴ Les souris axéniques, comparativement aux souris pourvues en flore intestinale, sont protégées de l'obésité induite par un régime à haute teneur en graisse, mais aussi des désordres métaboliques associés comme l'intolérance au glucose; leur sensibilité à l'insuline est augmentée.⁵ Cependant cette «résistance» de la souris axénique à un régime à haute teneur en graisse n'est pas constante. Elle est dépendante de la composition dudit régime, suggérant que c'est plutôt l'interaction entre les germes intestinaux et les nutriments qui détermine le développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline.⁶ Les études d'intervention chez les souris axéniques ont également montré que des modifications du microbiote intestinal, dont la composition est différente chez les souris obèses et minces, peuvent être à l'origine de l'obésité et du diabète (figure 2).⁷

COMPOSITION DU MICROBIOTE EN RELATION AVEC LE DIABÈTE ET LA RÉSISTANCE À L'INSULINE CHEZ L'OBÈSE

Les technologies moléculaires avancées ont permis le recensement de plus de 160 espèces bactériennes dans le tractus intestinal.

Quatre-vingt à nonante pour cent des phylotypes bactériens font partie de deux phyla, les Bacteroidetes (*Bacteroides*, *Prevotella*) et les Firmicutes (*Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*); ensuite viennent les Actinobactéries

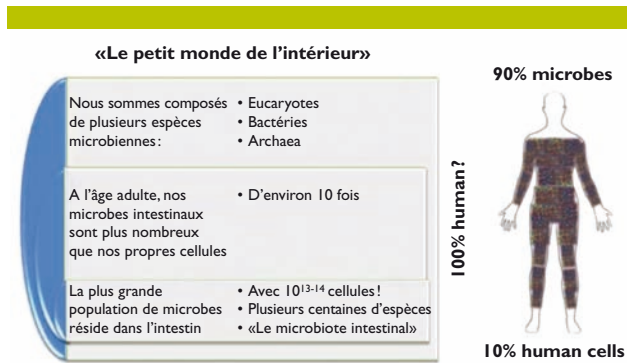


Figure 1. Composition cellulaire de l'être humain
(Adaptée de réf.²).

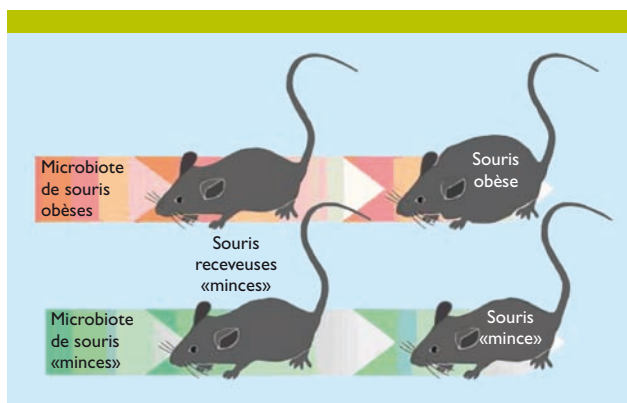


Figure 2. Le transfert du microbiote de souris obèses induit une obésité chez les souris minces
(Avec la permission de Gérard Corthier).

(*Bifidobacterium*) et les Protéobactéries (*Helicobacter*, *Escherichia*).⁸

Une analyse moléculaire des bactéries fécales de seize diabétiques de type 2, comparativement à douze sujets sains, a montré que la composition bactérienne du groupe diabétique différait du groupe contrôle: les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides vulgatus* étaient moins représentés dans le microbiote des patients diabétiques.⁹

Dans une autre étude incluant dix-huit patients diabétiques et dix-huit sujets non diabétiques, la proportion du phylum Firmicutes était significativement abaissée chez les patients diabétiques, et le rapport Bacteroidetes/Firmicutes était positivement corrélé avec la glycémie à jeun, indépendamment de l'indice de poids corporel.¹⁰ L'analyse de la composition du microbiote intestinal chez 30 patients obèses – dont sept patients diabétiques de type 2, comparativement à treize sujets de poids normal, a montré que l'espèce *Faecalibacterium Prausnitzii* était négativement corrélée avec le degré de résistance à l'insuline. Ces bactéries semblent moduler l'inflammation et le diabète chez l'individu obèse.¹¹

RÔLE DE COMPOSÉS DÉRIVÉS DU MICROBIOTE DANS L'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

Les lipopolysaccharides (LPS) représentent le composé principal de la membrane des bactéries Gram négatives.

Une augmentation de la concentration sérique de LPS a été démontrée chez les animaux obèses et diabétiques, ainsi que chez l'homme.^{12,13} Cette endotoxémie est de faible amplitude (concentration de LPS doublée dans l'obésité) et, lorsqu'elle est reproduite par l'administration exogène de LPS, elle induit une diminution de la sensibilité à l'insuline comparable à celle déterminée chez la souris obèse.¹² Une élévation similaire de LPS, dont le niveau était corrélé avec l'insulinémie à jeun, a été mesurée chez des patients diabétiques.¹⁴ L'endotoxémie est corrélée avec l'absorption de graisse chez l'homme sain, contribuant à l'augmentation sérique en cytokines pro-inflammatoires.¹⁵ L'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale est aussi corrélée avec le taux sérique de LPS d'animaux obèses et diabétiques.¹⁶ La perméabilité de la barrière intestinale fait intervenir des dysfonctions de protéines de la «jonction serrée», et l'activation du système endocannabinoïde.^{16,17}

Ainsi, l'augmentation des taux circulants de LPS – la composante délétère du microbiote intestinal – est intégrée et corrélée au stress inflammatoire observé dans l'obésité et le diabète.

Le microbiote intestinal peut influencer le métabolisme par d'autres mécanismes, par exemple en facilitant l'absorption intestinale de monosaccharides,¹⁸ induisant une élévation de la glycémie postprandiale. De plus, en ingérant des nutriments non absorbables dans la première portion du tube digestif, l'hôte peut nourrir des microbes dans la partie distale. Ces microbes peuvent fermenter ces nutriments et les transformer en acides gras à petite chaîne (*small chain fatty acids*, SCFA) (acétate, propionate, butyrate) qui vont être absorbés dans le côlon. Ces SCFA contribuent à la régulation du métabolisme de l'hôte: en effet, plusieurs données montrent que ces composés sont utiles dans le contrôle de l'obésité et des maladies associées, améliorant la sensibilité à l'insuline, induisant la satiété, et exerçant des effets anti-inflammatoires.¹⁹

CONTRÔLE NUTRITIONNEL DE L'OBÉSITÉ ET DE LA RÉSISTANCE À L'INSULINE PAR L'INTERMÉDIAIRE DU MICROBIOTE INTESTINAL

La composition et l'activité du microbiote intestinal peuvent être modifiées par l'absorption d'oligosaccharides non digestibles mais fermentables: c'est le concept des prébiotiques.^{2,13} Chez des animaux obèses, la supplémentation orale en fructanes de type inuline augmente la proportion de bifidobactéries dans la portion distale du tube digestif, de même que la production d'hormones sécrétées par les cellules L intestinales, telles que le GLP-1, le GLP-2 et le peptide YY.¹³ Les effets du GLP-1 sont bien connus: stimulation de la sécrétion d'insuline, suppression de celle du glucagon, diminution de la résistance hépatique à l'insuline, et augmentation de la satiété. Les analogues du GLP-1 (Victoza et Byetta) et les inhibiteurs de l'enzyme DPP4 qui inactive le GLP-1 endogène (Galvus, Januvia, Onglyza) font d'ailleurs partie de l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2. L'augmentation de la sécrétion du GLP-2, parallèlement à la modulation du système endocannabinoïde dans l'intestin, améliore la fonction de la barrière intesti-



nale, et par là-même contrôle l'endotoxémie.¹⁶⁻¹⁷ Chez l'homme, la modulation de la sécrétion des incrétines par des prébiotiques (fructanes de type inuline) a été démontrée dans une étude contrôlée randomisée en double aveugle chez des sujets normaux:²⁰ l'élévation postprandiale du GLP-1, du GIP et du peptide YY est corrélée avec une diminution du taux de glucose et une augmentation de la satiété chez les sujets supplémentés en prébiotiques.

Le traitement de sujets obèses ou diabétiques par des prébiotiques a été testé dans quelques études, peu nombreuses à ce jour. Une perte de poids partielle a pu être observée avec les prébiotiques chez des patients obèses ou en surpoids,²¹ mais les résultats chez les patients diabétiques sont moins nets, n'ayant pas montré de modification significative de l'homéostasie glucidique chez ceux recevant des prébiotiques.

CONCLUSION

Il devient indéniable que la flore intestinale joue un rôle dans la survenue de l'obésité et de la résistance à l'insuline, bien que le lien de causalité ne soit pas encore clairement établi. Dans cette optique, il est nécessaire de mieux connaître les facteurs génétiques et environnementaux déterminant les caractéristiques du microbiote intestinal.

L'étude de la répartition des colonies bactériennes chez l'obèse, avant et après perte de poids, pourrait également être utile pour mieux cibler une attitude thérapeutique visant la modification de la composition du microbiote. Ces perspectives de modulation du microbiote intestinal et du métabolisme cellulaire microbien sont extrêmement intéressantes: pourront-elles déboucher sur la commercialisation d'un traitement médicamenteux de l'obésité et du diabète? ■

Implications pratiques

- > Le microbiote intestinal est impliqué dans le contrôle métabolique et énergétique de l'hôte
- > La composition du microbiote diffère chez les patients diabétiques de type 2 comparativement aux sujets non diabétiques
- > Plusieurs composés dérivés de la flore microbienne, dont les lipopolysaccharides (LPS) provenant de la membrane des bactéries Gram négatives, sont liés à des dérèglements de l'homéostasie glucidique
- > Les prébiotiques (oligosaccharides non digestibles fermentés dans le côlon) influencent la composition de la flore et stimulent la sécrétion d'hormones intestinales – les incrétines

Bibliographie

- 1 Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977;31:107-33.
- 2 ** Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol Ther* 2011;130:202-12.
- 3 * Delzenne NM, Cani PD. Gut microbiota and the pathogenesis of insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2011;11:154-9.
- 4 Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-20.
- 5 Diamant M, Black EE, de Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obes Rev* 2011;12:272-81.
- 6 Fleissner CK, Huebel N, Abd El Bary MM, et al. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr* 2010;104:919-29.
- 7 Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010;328:228-31.
- 8 Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-8.
- 9 Wu X, Ma C, Han L, et al. Molecular characterization of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol* 2010;61:69-78.
- 10 Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010;5:e9085.
- 11 Furet JP, Kong LC, Tapscott J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery – induced weight loss: Links with metabolic and low grade inflammation markers. *Diabetes* 2010;59:3049-57.
- 12 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
- 13 Delzenne NM, Cani PD. Nutritional modulation of gut microbiota in the context of obesity and insulin resistance: Potential interest of prebiotics. *Int Dairy J* 2010;20:277-80.
- 14 Basu S, Haghiaei M, Surace P, et al. Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:476-82.
- 15 Erridge C, Attina T, Spickett CM, et al. A high fat meal induces low grade endotoxemia: Evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1286-92.
- 16 Cani PD, Possemiers S, Van de WT, et al. Change in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2 driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58:1091-103.
- 17 Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010;6:392.
- 18 Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15718-23.
- 19 Neyrinck AM, Delzenne NM. Potential interest of gut microbial changes induced by non digestible carbohydrates of wheat in the management of obesity and related disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:722-8.
- 20 * Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satiety and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1236-43.
- 21 * Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1751-9.

* à lire

** à lire absolument