



Microbiote : rôle dans l'obésité, les maladies métaboliques et cardiovasculaires

Judith Aron-Wisnewsky, Service de Nutrition - Hôpital Pitié-Salpêtrière
judith.aron-wisnewsky@psl.aphp.fr

Nous devons actuellement faire face à une épidémie mondiale d'obésité notamment dans les pays qui ont adopté une alimentation occidentale et un mode de vie sédentaire [1]. La sévérité de cette épidémie est encore accrue par la progression conjointe des pathologies associées tels que le syndrome métabolique, le diabète de type 2, la stéatopathie non-alcoolique et les maladies cardiovasculaires [2]. Parmi les facteurs étiologiques multiples et complexes à l'origine de l'obésité, le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle. Des données récentes suggèrent aussi un rôle du microbiote intestinal dans les pathologies cardiovasculaires.

Dans cette revue nous détaillerons d'abord le rôle physiologique du microbiote, puis son rôle dans la formation de l'athérome et les pathologies cardiovasculaires.

Physiologie du microbiote intestinal

Le microbiote (la flore microbienne intestinale) colonise le tube digestif juste après la naissance. Sa composition initiale est influencée par la flore maternelle, le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne), le mode d'allaitement et l'exposition précoce à des antibiotiques. Après l'âge de deux ans, elle se stabilise jusqu'à l'âge adulte. Alors que le microbiote était initialement compliqué à étudier car il n'était possible de cultiver qu'environ 30% de ces microorganismes, l'émergence de méthodes hauts débits telles que le séquençage de l'ARN 16S puis la métagénomique a rendu possible la caractérisation de l'ensemble du génome bactérien (le métagénome, est constitué d'environ 10^8 gènes soit 100 à 150 fois le génome humain). Il a ainsi été possible d'analyser la composition du microbiote, certaines de ses fonctions ainsi que ses interactions avec l'environnement [3].

Le tube digestif humain est considéré comme un organe intérieur puisqu'il abrite plus de 10^{14} microorganismes dont la plupart n'ont pas encore été identifiés à ce jour [4]. Toutefois 90% des organismes appartiennent à deux

phylums prédominants : les Bacteroidetes et les Firmicutes [5]. La composition de la flore varie le long du tube digestif en lien avec les variations majeures de la niche environnementale (pH, hormones digestives, mobilité...) [6].

II Rôles du microbiote

Le microbiote exerce des fonctions physiologiques indispensables :

- il permet la digestion de fibres alimentaires, grâce à des enzymes dont l'homme n'est pas porteur [7-9], qui conduit à la production d'acides gras à chaînes courtes (ie : SCFA) absorbés par l'intestin [10] ;
- il exerce des interactions majeures avec le système immunitaire ;
- il a un rôle dans la production des acides biliaires secondaires.

Outre son rôle physiologique, il est actuellement bien démontré que le microbiote pourrait aussi jouer un rôle dans certaines pathologies quand sa composition se modifie (ie : dysbiose).

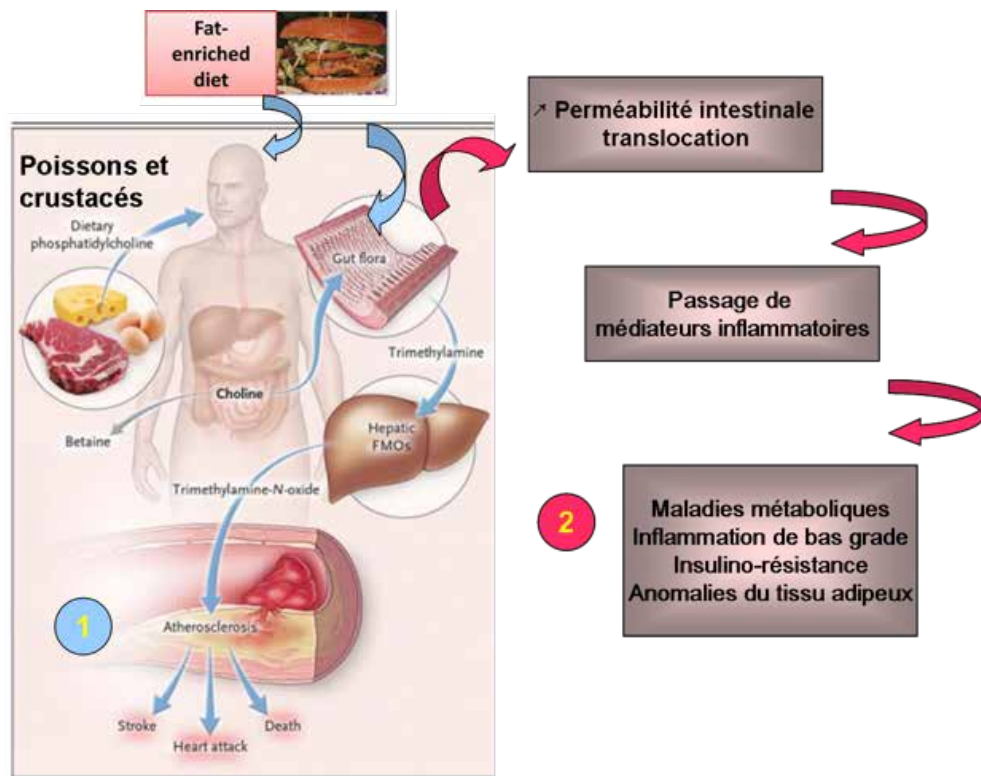
II Lien microbiote et alimentation

Composition basale

Si la composition de la flore présente une grande variabilité interindividuelle, le microbiote possède néanmoins un génome bactérien commun partagé par tous les individus [11]. Il a aussi été observé 3 groupements prédominants de bactéries, appelés Enterotypes. Ces Enterotypes sont caractérisés par la présence prédominante d'un genre bactérien à savoir Bacteroides (Enterotype 1), Prevotella (Enterotype 2) ou Ruminococcus (Enterotype 3) chacun étant capable de digérer un type spécifique de nutriments [12].

La flore intestinale est relativement stable chez les individus consommant leur régime habituel [13], et les Enterotypes semblent liés aux habitudes alimentaires sur le long terme [14]. Ainsi une alimentation contenant des protéines animales et des graisses saturées est plus fréquente dans l'Enterotype 1 alors qu'une alimentation

LIENS ENTRE LES ALIMENTATIONS, LEUR MÉTABOLISME ET LES EFFETS SYSTÉMIQUES



Adapté de R. Burcelin et al *Seminars in Immunology* 2012 et Wilson Tang et al, *NEJM* 2013

à base d'hydrates de carbone l'est dans l'Enterotype 2. D'autre part, une étude a démontré que la flore d'enfants africains vivant en milieu rural (dont l'alimentation est riche en fibres) est plus riche et diverse que celle de leurs congénères européens, où l'apport en fibre est plus faible et la prévalence de l'obésité plus forte [15]. Par ailleurs, la composition différerait aussi en terme de ratio Bacteroidetes / Firmicutes.

Intervention

Si l'Entérotype apparaît comme une signature relativement stable au cours du temps, un changement de diététique est néanmoins capable de modifier en partie certains composés de la flore globale. Ainsi des diètes riches en hydrates de carbone vont modifier certaines bactéries connues pour jouer un rôle dans leur digestion [16-18]. D'autre part, notre équipe a pu démontrer que la mise en place d'un régime riche en fibres était capable d'augmenter la richesse bactérienne chez les personnes obèses ou en surpoids en particulier chez ceux qui avaient un appauvrissement de la flore intestinale avant l'intervention [19].

La chirurgie bariatrique, autre modèle de réduction énergétique, est aussi capable de moduler la composition de la flore après l'intervention [20-22]. Notre laboratoire a

aussi démontré que la diversité bactérienne réduite chez l'obèse augmentait après une perte de poids induite par chirurgie bariatrique et que les changements de profils bactériens étaient associés à des changements de marqueurs de la corpulence (IMC, masse grasse évaluée par la DEXA et taux de leptine). Néanmoins nous avons mis en évidence que 50% de ces changements sont dépendants de la consommation alimentaire [20, 23] confirmant le lien fort entre le microbiote, l'alimentation et la biologie de l'hôte.

Microbiote et risque cardiovasculaire

Microbiote et métabolisme

Notre équipe a récemment démontré qu'il existait une variabilité importante de la diversité de la flore y compris au sein d'un groupe de patients obèses ou en surpoids. Ainsi certains individus présentent un respect de la diversité microbienne alors que d'autres présentent une flore appauvrie (diversité réduite) [19]. Cet appauvrissement de la diversité était lié à un profil métabolique défavorable (patients davantage insulino-résistants et dyslipidémiques) et à une inflammation de bas grade

plus importante, systémique et du tissu adipeux [19]. De manière intéressante, après un régime riche en fibres, cette diversité s'améliore. Néanmoins les patients qui présentaient de base une flore appauvrie et des complications métaboliques restent plus métaboliquement malades à la fin de l'intervention et perdent moins de poids que les patients dont la flore est normalement riche.

Sur le plan mécanistique, les résultats des études murines suggèrent qu'au cours de l'obésité et en cas d'alimentation riche en graisse, la perméabilité intestinale est accrue. Le passage des bactéries ou de certains de leurs composants induit alors une endotoméxie elle-même à l'origine des anomalies métaboliques rencontrées (Insulino-résistance et diabète) [24].

POINTS À RETENIR

- Le microbiote intestinal fait le lien entre l'environnement extérieur et la biologie de l'hôte, avec un rôle majeur de l'apport alimentaire.
- Le microbiote intestinal serait potentiellement un acteur du développement de maladies métaboliques et jouerait un rôle prédictif dans la réponse à une intervention diététique.
- Le contrôle pondéral est le point le mieux démontré pour la réduction du risque de diabète
- Dans les perspectives, le microbiote pourrait se révéler utile pour prédire le développement d'une pathologie métabolique à long terme ou la réponse à une intervention diététique.
- Les céréales complètes, fruits et légumes sont parmi les aliments peut-être favorables.

Microbiote et athérome

Des découvertes majeures ont été réalisées dans ce domaine grâce à l'apport des nouvelles technologies haut débit : les « omics ». Ainsi l'équipe du Pr Hazen a démontré le rôle du microbiote dans l'apparition de pathologies athéromateuses et a fait le lien avec l'alimentation consommée par les individus.

TMAO et athérome

Le triméthylamine N-oxide (TMAO) provient du métabolisme de la phosphatidyl-choline (PC) alimentaire qui au contact de la flore microbienne donne du triméthylamine (TMA) ensuite métabolisé par le foie par la flavin monooxygénase hépatique (FMO) en TMAO [25].

Des modèles utilisant de la PC marquée chez des souris axéniques ou soumises à une antibiothérapie ont permis de démontrer le rôle obligatoire de la flore bactérienne dans le métabolisme de la choline et la production endogène de TMAO. Ces résultats ont été reproduits et confirmés dans des modèles murins ApoE. Comparant l'effet de différentes diètes (contrôle vs. contrôle + choline), les résultats démontrent élégamment que l'augmentation de l'apport en choline alimentaire induit une augmentation de l'athérome (analysé en histologie) et une augmentation des macrophages spumeux dans les artères [26]. Ces résultats ont ensuite été confirmés chez l'homme. Ce métabolite a été étudié dans le sang dans de larges cohortes de patients en prévention primaire ayant eu une coronarographie (sténose <50% sur les artères coronaires à l'entrée dans l'étude). Ces patients ont ensuite été suivis pendant plusieurs années afin d'évaluer l'incidence des événements cardio-vasculaires et de décès. Dans une première étude, en utilisant la métabolomique (association d'analyses par chromatographie liquide, spectrométrie de masse et résonance magnétique), ils démontrent une association entre TMAO et apparition des événements cardio-vasculaires. (*Ceci est résumé sur la figure*). Dans une autre cohorte de patients, présentant les mêmes caractéristiques que la première, les patients qui développaient des événements cardiovasculaires au cours du suivi avaient au début du suivi (i) des taux sanguins de TMAO plus élevés et (ii) consommaient une diète enrichie en choline comparé aux patients indemnes d'événements à la fin de l'étude.

Enfin, la même équipe a pu démontrer dans un premier groupe de patients que l'apport de PC alimentaire augmentait la concentration sérique de choline et du TMAO, mécanisme aboli après un traitement antibiotique, confirmant le rôle indispensable du microbiote dans le métabolisme des PC alimentaires et la production sérique du TMAO. Élégamment, la même équipe a montré que l'apport alimentaire en L-carnitine provenant de la viande rouge produisait les mêmes effets [27]. Tous ces résultats ont été synthétisés dans une revue récente [28].

Sur le plan mécanistique, les études murines et quelques données de cohortes humaines démontrent que :

- l'influx de cholestérol est augmenté sous régime riche en choline (via l'augmentation de l'expression macrophagique des marqueurs CD36 et SRA) ;
- l'augmentation des concentrations sériques du TMAO issu du métabolisme de la choline alimentaire réduit l'efflux du cholestérol (mécanisme impliqué dans la réduction de la charge en cholestérol des macrophages) [26]

Microbiote et athérome

Des auteurs ont récemment comparé la composition du microbiote de patients ayant eu un antécédent d'accident vasculaire cérébral secondaire à un athérome carotidien à celle d'un groupe contrôle apparié sur l'âge et l'IMC. Leurs résultats montrent une composition bactérienne différente dans ces deux groupes. En particulier, les patients symptomatiques ayant une maladie athéromateuse présentent plutôt un Entérotype 3 et les témoins plutôt un Entérotype 1 [29].

De manière intéressante, ils ont caractérisé la fonction de certains groupes bactériens surreprésentés dans chacun des groupes. Ainsi la flore des patients ayant eu un AVC est plutôt impliquée dans la synthèse des peptidoglycanes et le métabolisme des acides gras libres (β oxydation) alors que celle des témoins est impliquée dans le métabolisme des lipides solubles anti-oxydants. Ainsi ces auteurs ont démontré que chez les patients atteints de maladies cardio-vasculaires non seulement la composition de la flore différait mais que cette différence se traduisait bien par une fonctionnalité différente.

II Conclusion

Différents travaux récents, permis par des développements technologiques, ont montré l'importance du microbiote intestinal dans le développement de maladies métaboliques et son rôle prédictif dans la réponse à une intervention diététique faisant ainsi le lien entre l'environnement (alimentation), la corpulence mais aussi ses complications métaboliques.

D'autres données très récentes impliquent directement le microbiote intestinal dans la survenue d'événements athéromateux et de la maladie cardio-vasculaire par son rôle dans le métabolisme de certains dérivés alimentaires.

Approfondir nos connaissances du microbiote permettra de mieux comprendre la physiopathologie des maladies nutritionnelles et cardio-vasculaires mais aussi de proposer des thérapeutiques ciblées dans le futur. D'autre part, le microbiote pourrait aussi nous permettre de stratifier les patients en répondeurs ou non afin de leur proposer des thérapeutiques personnalisées.

Adresse pour correspondance : Judith Aron-Wisnewsky
IHU Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN) Service de Nutrition - Bâtiment IE3M
Hopital Pitié-Salpêtrière 46-83 boulevard de l'hôpital
Tél. : 01 42 17 75 41 - Mail : judith.aron-wisnewsky@psl.aphp.fr

RÉFÉRENCES

1. Flegal, K.M., et al., Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 303(3): p. 235-41.
2. Kopelman, P.G., Obesity as a medical problem. *Nature*, 2000. 404(6778): p. 635-43.
3. Turnbaugh, P.J., et al., A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 2009. 457(7228): p. 480-4.
4. Turnbaugh, P.J., et al., The human microbiome project. *Nature*, 2007. 449(7164): p. 804-10.
5. Tilg, H. and A. Kaser, Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest*, 2011. 121(6): p. 2126-32.
6. Prakash, S., et al., The gut microbiota and human health with an emphasis on the use of microencapsulated bacterial cells. *J Biomed Biotechnol*. 2011: p. 981214.
7. Turnbaugh, P.J., et al., An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006. 444(7122): p. 1027-31.
8. Sonnenburg, J.L., et al., Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science*, 2005. 307(5717): p. 1955-9.
9. Gill, S.R., et al., Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 2006. 312(5778): p. 1355-9.
10. Topping, D.L. and P.M. Clifton, Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev*, 2001. 81(3): p. 1031-64.
11. Qin, J., et al., A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010. 464(7285): p. 59-65.
12. Arumugam, M., et al., Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 2011. 473(7346): p. 174-80.
13. Walker, A.W., et al., Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*. 5(2): p. 220-30.
14. Wu, G.D., et al., Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 334(6052): p. 105-8.
15. De Filippo, C., et al., Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107(33): p. 14691-6.
16. Duncan, S.H., et al., Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*, 2007. 73(4): p. 1073-8.
17. Ravussin, Y., et al., Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice. *Obesity (Silver Spring)*. 20(4): p. 738-47.
18. Duncan, S.H., et al., Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)*, 2008. 32(11): p. 1720-4.
19. Cotillard, A., et al., Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. 500(7464): p. 585-8.
20. Furet, J.P., et al., Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 59(12): p. 3049-57.
21. Zhang, H., et al., Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. 106(7): p. 2365-70.
22. Graessler, J., et al., Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J*.
23. Kong, L.C., et al., Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr*, 2013. 98(1): p. 16-24.
24. DeLzenne, N.M., A.M. Neyrinck, and P.D. Cani, Modulation of the gut microbiota by nutrients with prebiotic properties: consequences for host health in the context of obesity and metabolic syndrome. *Microb Cell Fact*. 10 Suppl 1: p. S10.
25. Wang, Z., et al., Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 472(7341): p. 57-63.
26. Tang, W.H., et al., Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 368(17): p. 1575-84.
27. Koeth, R.A., et al., Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 19(5): p. 576-85.
28. Mendelsohn, A.R. and J.W. Larrick, Dietary modification of the microbiome affects risk for cardiovascular disease. *Rejuvenation Res*. 16(3): p. 241-4.
29. Karlsson, F.H., et al., Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun*. 3: p. 1245.