

Transplantation de la flore intestinale et diabète de type 2

Transfer of intestinal microbiota and type 2 diabetes

F. Andreelli, C. Amouyal
Service de diabétologie-métabolismes,
CHU Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris.

Résumé

Récemment, de nombreuses données expérimentales ont conduit au concept que le microbiote intestinal pourrait être impliqué dans la physiopathologie de l'obésité, l'insulinorésistance, et le diabète de type 2. Des altérations de la composition du microbiote intestinal (regroupées sous le terme « dysbiose ») sont associées à l'inflammation de bas grade et l'insulinorésistance. Les modifications de la composition de la flore intestinale par la diététique et les prébiotiques, ainsi que les transferts dans des modèles murins de pathologies méditées par une flore altérée, suggèrent un lien entre le microbiote et le statut métabolique de l'hôte. Suite à ces découvertes, la transplantation de flore est actuellement proposée comme nouvel outil thérapeutique dans la prise en charge des maladies métaboliques humaines.

Mots-clés : Microbiote – selles – diabète de type 2 – métabolisme – intestin.

Summary

Recent insights have generated a new perspective that the intestinal microbiota may play a significant role in the development of obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. Alterations in the intestinal microbiota composition (also called dysbiosis) promote systemic inflammation and subsequent insulin resistance. Recent studies involving microbiota-based interventions in humans (by diet or prebiotics), or transfer of disease-associated microbiota into germ-free mice, suggest a link between altered microbiota and host metabolism in humans. As a consequence, fecal transplantation has been proposed in humans as a new therapeutic strategy for the management of metabolic diseases.

Key-words: Microbiota – stools – type 2 diabetes – metabolism – gut.

Introduction

- Les connaissances sur la flore intestinale évoluent rapidement, et révolutionnent notre manière de penser les interactions entre les bactéries digestives, les cellules intestinales au sens large, et l'homéostasie énergétique à l'échelon de l'organisme entier [1, 2]. Si le catalogue de la flore digestive s'étoffe, des preuves s'accumulent pour proposer l'implication de certaines espèces ou familles bactériennes dans la physiopathologie et/ou la chronicité de certaines pathologies, comme les maladies inflammatoires chroniques de

l'intestin (ou MICI) [3], ou les pathologies métaboliques, comme le diabète de type 2 (DT2) [4], ou la stéatose hépatique non alcoolique (*non alcoholic steatohepatitis* [NASH]) [5].

- Sur ces arguments, il devient alors logique de proposer de modifier l'évolution de ces pathologies en limitant le développement des espèces bactériennes suspectées comme pathogènes ou, en d'autres termes, en changeant la flore intestinale. Des données épidémiologiques concernant les effets favorables de certains pré- ou probiotiques sur l'équilibre glycémique ont ainsi pu être analysées avec de

Correspondance

Fabrizio Andreelli
Service de diabétologie-métabolismes
CHU Pitié-Salpêtrière
Bâtiment E3M
47-83, bd de l'Hôpital
75651 Paris cedex 13
fabrizio.andreelli@psl.aphp.fr

Perméabilité intestinale et maladies métaboliques

nouvelles interprétations faisant intervenir les modifications de la flore [6-8]. Un pas supplémentaire a été franchi avec les résultats spectaculaires et favorables des études pilotes de greffe de flore en cas d'infection digestive à *Clostridium difficile* en réanimation [9], ou en cas de MICI résistantes aux thérapeutiques usuelles [10]. Fort de ces premiers succès, peut-on envisager la greffe de flore intestinale comme nouvelle méthode de prise en charge du DT2 ?

Flore intestinale et pathologies métaboliques

L'étude de la flore intestinale reste difficile car les techniques de culture, comme la coproculture, ne permettent pas de cultiver les nombreuses espèces anaérobies. Il a donc fallu adapter des techniques de biologie moléculaire, comme le séquençage des ARN 16S, le séquençage direct (métagénomique), et l'étude des métabolites bactériens (métabolomique), afin d'affiner, dans un premier temps, le catalogue exhaustif des espèces et familles bactériennes présentes, ainsi que leurs fonctions métaboliques spécifiques [11, 12]. Ce travail de titan, qui est encore en voie de finalisation, a ouvert la porte d'un nouveau monde. Utilisées seules ou en combinaison, ces techniques ont permis d'améliorer de manière spectaculaire nos connaissances sur ce qu'est la flore, ses interactions avec l'hôte, ses métabolismes, et ses liens éventuels avec les pathologies. Ce type d'approche nécessite des cohortes de patients bien caractérisés, ainsi que des stratégies originales d'analyse des données, du fait de la quantité extrêmement importante de données générées. Ces défis ont été relevés dans les études MetaHit [13], *Human microbiome project* [14], et *Métacardis* [15]. Le grand message qui se dessine de ces études est que, si l'intestin fait l'interface entre le monde extérieur et le monde intérieur, le complexe flore bactérienne-mucus intestinal participe à ces échanges de manière très active. Les espèces bactériennes, par leur métabolisme spécifique, participent à transformer ou à moduler certains signaux extérieurs (comme l'alimentation) vis-à-vis des

cellules intestinales. Ainsi, certaines espèces bactériennes possèdent des voies métaboliques complémentaires de celles de l'hôte pour un fonctionnement en symbiose [16]. D'autre part, les espèces bactériennes intestinales peuvent coopérer (ou pas) entre elles dans leur développement ou leurs fonctions, rendant le degré d'analyse encore plus difficile [17]. On passe alors du catalogue des espèces à un catalogue des familles coopérantes bactériennes. Enfin, les métabolites produits par certaines voies métaboliques spécifiquement bactériennes sont diffusibles à l'échelon de l'organisme entier, ce qui ouvre le vaste champ des recherches sur la métabolomique bactérienne et ses conséquences sur la santé de l'hôte [12].

Arguments en faveur et en défaveur d'un rôle de la flore intestinale dans les maladies métaboliques

- Le rôle potentiel de la flore intestinale dans l'obésité a été suggéré par les travaux de l'équipe de Jeffrey Gordon, qui a montré que la transplantation de la flore issue de souris obèses vers des souris axéniques minces (dépourvues de flore) était suffisante pour générer une hausse du poids chez les souris axéniques, sans que leur prise alimentaire ne soit modifiée [18, 19]. Ces travaux ont fait soulever l'hypothèse que la flore issue de souris obèses a conféré aux souris axéniques une capacité intestinale de meilleure extraction calorifique des repas. Ceci fut confirmé chez les souris axéniques greffées par l'étude en bombe calorimétrique de leurs selles, qui étaient effectivement appauvries en calories. La flore « obésogène » a donc permis aux souris transplantées de mieux extraire les calories de leur alimentation habituelle, ce qui expliquait la prise de poids sans modification de la prise alimentaire. Chez l'homme, il a été également montré que les sujets obèses avaient de meilleures capacités d'extraction calorifique que les sujets de poids normal [20, 21]. Ces différents travaux suggéraient l'importance d'étudier non seulement les espèces bactériennes en tant que telles, mais également leurs

fonctions métaboliques spécifiques, pour esquisser une approche mécanistique des maladies métaboliques. Par la suite, les premiers travaux chez l'homme et les modèles murins concernant les familles bactériennes intestinales les plus abondantes avaient montré un déséquilibre dans le ratio *Firmicutes/Bactéroidetes* (au profit des *Firmicutes*) en cas de surpoids [18-22]. Ceci étayait la piste d'une flore spécifique de l'obésité, et avait ouvert la voie à de nombreux travaux expérimentaux mécanistiques axés sur les échanges entre bactéries et cellules intestinales. Néanmoins, les travaux les plus récents montrent que ce déséquilibre *Firmicutes/Bactéroidetes* n'est pas toujours retrouvé, suggérant que ce déséquilibre décrit initialement était sans doute trop simpliste [23]. Le développement de techniques de plus en plus accessibles d'étude du microbiote, et la compétition internationale, ont conduit à la multiplication des études de comparaison de la flore humaine dans différentes catégories de sujets, et ont montré que de nombreux facteurs pouvaient influencer et compliquer l'analyse du microbiote intestinal, comme certains traitements (dont les antibiotiques, mais également les inhibiteurs de la pompe à protons) [24], les changements des habitudes alimentaires [25, 26], la chirurgie bariatrique [27, 28], les acides biliaires et leurs modifications de composition [29], l'activité physique [30]... Reste néanmoins que les changements alimentaires sont certainement les plus puissants modificateurs du microbiote intestinal chez l'homme et chez l'animal, et qu'il devient inconcevable d'étudier le microbiote sans tenir compte d'une connaissance approfondie des apports alimentaires habituels des sujets étudiés. Des travaux additionnels ultérieurs ont montré que le phénotype pondéral de sujets humains pouvait être reproduit en transplantant la flore de ces sujets chez la souris (ceci fut constaté, par exemple, pour la flore de jumeaux discordants pour le poids) [31]. Néanmoins, un point capital doit être noté. Si les souris transplantées avec une flore issue de souris ou humains obèses sont soumises à une alimentation pauvre en graisses et riche en fibres, l'obésité ne se développera pas. Ce qui suggère, qu'au final, c'est la diététique

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274603>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274603>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)