

Intestin, inflammation et maladies métaboliques

Armelle Leturque,

DR CNRS, Directrice de l'équipe : Physiopathologie intestinale : Nutrition et fonction de barrière.
UMRS 1138 Centre de Recherche des Cordeliers, Paris

Les maladies métaboliques sont caractérisées par une inflammation systémique de bas grade et des inflammations tissulaires ont été décrites, tout d'abord dans le tissu adipeux, puis dans le foie et le pancréas des sujets obèses et diabétiques. L'intestin héberge un système immunitaire majeur par sa complexité et son abondance, exerçant un rôle protecteur contre l'invasion des pathogènes environnementaux, tout en permettant une tolérance immunitaire vis-à-vis de la flore commensale et des aliments. Les maladies métaboliques ont montré des changements considérables de la composition du microbiote intestinal et des comportements alimentaires. La question de la participation du système immunitaire intestinal à l'inflammation systémique et tissulaire dans les maladies métaboliques est donc légitime.

Absentes de la lumière intestinale, les nombreuses cellules de l'immunité innée et adaptative sont retrouvées sous ou dans la couche de cellules épithéliales où elles orchestrent la réponse immunitaire de l'intestin. Cependant, les antigènes présents dans la lumière peuvent être reconnus par des dendrites projetées par des cellules dendritiques de la lamina propria (le tissu conjonctif lâche sous la monocouche épithéliale) et des anticorps (sIgA) sécrétés dans la lumière intestinale après avoir été produits par des lymphocytes des follicules lymphoïdes associés à la muqueuse (plaques de Peyer) lors de la réponse immunitaire. De plus, des lymphocytes intra-épithéliaux (Lymphocytes T) peuvent altérer les fonctions de la barrière intestinale dans les maladies métaboliques et ouvrir une voie de passage vers le milieu intérieur aux molécules inflammatoires de la lumière intestinale.

L'origine de l'inflammation systémique dans les maladies métaboliques a été révélée par des travaux réalisés depuis 10 ans chez les rongeurs par Patrice Cani et Nathalie Delzenne de l'Université de Louvain^[1]. Ces auteurs ont montré, dans un modèle de souris rendues obèses par un régime hyperlipidique, que le changement de régime entraîne un changement de la composition du microbiote et une altération de la perméabilité intestinale. Ceci favorise le passage d'antigènes alimentaires et bactériens (endotoxémie) et ainsi contribuerait non seulement à une inflammation systémique chronique de bas grade mais également une résistance à l'action de l'insuline.

Chez l'homme obèse, l'origine de l'inflammation bas grade demeure inconnue, et les liens de causalité sont encore peu documentés. Les changements de régime alimentaire sont évalués et rapportés par les sujets eux-mêmes sur quelques jours, la composition du microbiote est caractérisée principalement par une moindre diversité mais nous montrons que les modifications de perméabilité intestinale ne sont pas aussi marquées que celles des rongeurs^[2]. De même, l'inflammation intestinale reste à explorer en détails. Nous montrons des changements du système immunitaire intestinal chez des sujets obèses comparés aux sujets minces^[3]. Comparativement dans le jéjunum de sujets obèses, il y a un plus grand nombre/mm² de macrophages, de cellules dendritiques et NKT et des lymphocytes Th17 et Th22. Un autre fait remarquable est le recrutement de lymphocyte T intra-épithéliaux de phénotype particulier (CD8 alpha bêta) dans le jéjunum de sujets obèses. Cela signait une inflammation intestinale durant l'obésité. Nous avons également pu mettre en évidence que les lymphocytes intra-épithéliaux n'étaient pas cytotoxiques pour les entérocytes avoisinant mais que par les cytokines pro-inflammatoires qu'ils produisaient en plus grande quantité, ils perturbaient la signalisation insulinaire dans les entérocytes. Ceci démontrait la résistance à l'insuline de l'intestin induite par les cellules immunitaires des sujets obèses. Plus les sujets étaient corpulents et plus la densité des cellules immunitaires de leur intestin était élevée. Les liens entre l'inflammation intestinale locale de la partie absorbative de l'intestin et l'hyperleptinémie ou l'inflammation hépatique sont aussi apparus. Ceci indiquait un dialogue inter-organes lors de l'inflammation de l'obésité.

Les liens de causalités ne sont pas établis chez l'homme obèse, toutefois la réponse immunitaire de l'intestin à l'obésité démontre l'existence d'un mécanisme protecteur accru contre les agresseurs antigéniques de la lumière. Moduler l'inflammation du jéjunum par des nutriments et des probiotiques (microorganismes vivants) appropriés pourrait être une option pour limiter la détérioration des organes ou du statut métabolique des patients atteints de maladies métaboliques.

¹ Cani PD, et al Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008 Jun;57(6):1470-81.

² Genser L, et al Alteration of intestinal permeability: the missing link between gut microbiota modifications and inflammation in obesity? *Med Sci (Paris)*. 2016 May;32(5):461-9. doi: 10.1051/medsci/20163205012.

³ Monteiro-Sepulveda M, et al. Jejunal T Cell Inflammation in Human Obesity Correlates with Decreased Enterocyte Insulin Signaling. *Cell Metab*. 2015 Jul 7;22(1):113-24.