

LIPID CONSUMPTION AND FUNCTIONALITY: NEW PERSPECTIVES
CONSOMMATIONS ET FONCTIONNALITÉS DES LIPIDES : NOUVEAUX HORIZONS

Microbiote intestinal et obésité : impact des lipides bioactifs issus du système endocannabinoïde

Patrice D. Cani^{*,**}

Université catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute, WELBIO (Walloon Excellence in Life sciences and BIOTEchnology), Metabolism and Nutrition research group, 1200 Brussels, Belgium

Reçu le 7 janvier 2016 – Accepté le 12 février 2016

Résumé – De nombreux travaux ont associé le microbiote intestinal au développement de désordres métaboliques. Parmi les mécanismes potentiellement impliqués dans le dialogue bactéries-hôtes, le système endocannabinoïde (eCB) et ses lipides bioactifs jouent un rôle important. Nos travaux suggèrent l'existence d'un dialogue à double-sens entre l'organisme et les bactéries : le tissu adipeux contrôlerait la fonction barrière de l'intestin ; et les bactéries de l'intestin seraient capables de contrôler le métabolisme du tissu adipeux.

Mots clés : Microbiote / maladie métabolique / système endocannabinoïde / lipides bioactifs

Abstract – **Intestinal microbiota and obesity: the impact of bioactive lipids from the endocannabinoid system.** A number of studies have drawn attention to the contribution of intestinal microbiota in the development of metabolic disorders. Among the mechanisms potentially involved in the interaction between host and bacteria are the endocannabinoid system (eCB) and bioactive lipids. Our work suggests the existence of a two-way interaction between host and bacteria: fatty tissue might affect the barrier function of the intestine; gut bacteria might affect the metabolism of adipose tissue.

Keywords: Microbiota / metabolic disorders / endocannabinoid system / bioactive lipids

L'obésité et le diabète de type 2 sont associés à une inflammation de bas grade. Au cours de cette dernière décennie de nombreux travaux ont associé le microbiote intestinal (anciennement appelé : flore intestinale) au développement de ces désordres métaboliques (Backhed *et al.*, 2004 ; Caesar *et al.*, 2012 ; Cani et Delzenne, 2009).

Au cours de ces 20 dernières années, notre laboratoire a contribué à mieux comprendre et élucider comment le microbiote intestinal arrivent à dialoguer avec notre organisme et contribue au développement de l'obésité et ses désordres métaboliques associés (résistance à l'insuline, diabète de type 2, inflammation métabolique, stéatose hépatique non alcoolique (NASH)) (Cani *et al.*, 2007 ; Cani et Delzenne, 2007 ; Cani et Everard, 2016).

Parmi les mécanismes potentiellement impliqués dans le dialogue bactéries-hôtes, nous avons découvert que le

microbiote intestinal était en étroite interaction avec le système endocannabinoïde (eCB) et ses lipides bioactifs (Geurts *et al.*, 2015 ; Muccioli *et al.*, 2010). En effet, le système eCB est impliqué dans le contrôle de la fonction barrière de l'intestin et certaines bactéries ou microbiotes intestinaux seraient associées soit à une protection ou au contraire au déclenchement de désordres de la barrière intestinale (Geurts *et al.*, 2013 ; Muccioli *et al.*, 2010).

Plus récemment, nous avons découvert que le système eCB présent dans le tissu adipeux, et plus précisément l'enzyme de synthèse des *N*-acyléthanolamines (NAPE-PLD) exerce un rôle clé sur la régulation du métabolisme énergétique (Geurts *et al.*, 2015). Cette enzyme est impliquée dans la synthèse de molécules bioactives dont certaines sont déjà connues pour leurs effets sur l'inflammation et la régulation de l'appétit.

En utilisant des outils génétiques, nous avons découvert qu'éliminer l'enzyme spécifiquement dans les adipocytes entraîne une obésité et une insulino-résistance. Cela est associé

* Correspondance : patrice.cani@uclouvain.be

** Ph.D., Professor, Research Associate FRS-FNRS.

à une disparition presque complète des cellules beiges indiquant donc une incapacité d'oxyder les graisses. L'absence de NAPE-PLD dans cet organe empêche également le développement des cellules beiges lors d'une exposition au froid empêchant chez ces souris une dépense d'énergie pour produire de la chaleur.

Nos travaux montrent que les animaux n'ayant plus de NAPE-PLD dans le tissu adipeux développent une inflammation associée à une endotoxémie métabolique. En accord avec cette observation la composition des bactéries de l'intestin de ces animaux est également différente.

Ce résultat surprenant suggère donc que le tissu adipeux dialoguerait avec l'intestin et les bactéries. Mais ce dialogue ne se fait pas que dans le sens partant du tissu adipeux vers l'intestin. En effet, transférer les bactéries de l'intestin de ces souris dans des animaux axéniques provoque une diminution du « browning/beiging » et de l'oxydation des graisses, suggérant donc que les bactéries de l'intestin seraient capables de contrôler le métabolisme du tissu adipeux.

Nos travaux suggèrent donc que certains lipides bioactifs modifieraient le métabolisme par un dialogue métabolique microbiote-hôte.

Remerciements. Ce travail est en partie supporté par un ERC Starting Grant 2013 (European Research Council, Starting grant 336452-ENIGMO), le Fonds de la Recherche Scientifique - FNRS for the FRFS-WELBIO grant : WELBIO-CR-2012S-02R.

Références

- Backhed F, Ding H, Wang T, *et al.* 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 15718–15723.
- Caesar R, Reigstad CS, Backhed HK, *et al.* 2012. Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice. *Gut* 61: 1701–1707.
- Cani PD, Delzenne NM. 2007. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care* 10: 729–734.
- Cani PD, Delzenne NM. 2009. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr. Pharm. Des* 15: 1546–1558.
- Cani PD, Everard A. 2016. Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol. Nutr. Food Res.* 60: 58–66.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, *et al.* 2007. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 56: 1761–1772.
- Geurts L, Muccioli GG, Delzenne NM, Cani PD. 2013. Chronic endocannabinoid system stimulation induces muscle macrophage and lipid accumulation in type 2 diabetic mice independently of metabolic endotoxaemia. *PLoS One* 8: e55963.
- Geurts L, Everard A, Van Hul M, *et al.* 2015. Adipose tissue NAPE-PLD controls fat mass development by altering the browning process and gut microbiota. *Nat. Commun.* 6: 6495.
- Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, *et al.* 2010. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol. Syst. Biol.* 6: 392.

Cite this article as: Patrice D. Cani. Microbiote intestinal et obésité : impact des lipides bioactifs issus du système endocannabinoïde. OCL 2016, 23(3) D305.