

Les lipides bioactifs dans l'inflammation intestinale chronique

Giulio Muccioli, Louvain Drug Research Institute, UCLouvain

giulio.muccioli@uclouvain.be

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI, ou IBD pour l'abréviation anglaise) sont des maladies inflammatoires, chroniques ou récurrentes, du tractus gastro-intestinal. Dans un type de MICI appelée rectocolite hémorragique (ou colite ulcéreuse), l'affection se limite au rectum et au côlon alors que dans un autre type de MICI appelée maladie de Crohn, l'affection peut survenir n'importe où dans le tractus gastro-intestinal, bien qu'elle touche le plus souvent l'intestin grêle et le côlon. Chez certains patients, la distinction entre maladie de Crohn et colite ulcéreuse n'est pas possible ce qui aboutit à un diagnostic de colite indéterminée.

Bien que les MICI peuvent survenir à tout âge, elles sont le plus souvent diagnostiquées chez les jeunes adultes. La cause des MICI n'est pas claire à ce jour. Elles semblent néanmoins résulter de la combinaison de facteurs environnementaux, associés à une susceptibilité génétique du patient et à la réactivité particulière de son système immunitaire. Plusieurs éléments suggèrent également que le microbiote jouerait un rôle important dans le contexte des MICI. En effet, le microbiote intestinal est différent chez les patients atteints de MICI par rapport à celui des sujets témoins sains. Par ailleurs, on retrouve chez certains patients des mutations dans les gènes impliqués dans l'interaction entre microbiote et immunité (c'est le cas par exemple du gène NOD2). Enfin, plusieurs éléments « environnementaux » connus pour altérer le microbiote intestinal – tabagisme, type d'alimentation, prise d'antibiotiques – sont également ceux que l'on retrouve impliqués dans les MICI.

Les symptômes des MICI peuvent se classer en symptômes intestinaux et symptômes extra-intestinaux. Les premiers se caractérisent par de la diarrhée, des douleurs abdominales, des saignements. Les symptômes extra-intestinaux comprennent notamment la fièvre, la fatigue, la perte de poids, mais également l'arthrite (inflammation des articulations) ou le psoriasis.

Il est utile de préciser ici que le syndrome du côlon irritable n'est pas considéré comme une maladie inflammatoire de l'intestin.

Les lipides bioactifs

Les lipides ont trois rôles principaux dans l'organisme. Ils sont les composants principaux (structurels) des membranes cellulaires. En effet, celles-ci sont majoritairement constituées de phospholipides (notamment phosphatidylcholines et phosphatidyléthanolamines), de sphingolipides (sphingomyélines, céramides) et de cholestérol. Les lipides servent également au « stockage énergétique » de l'organisme. L'exemple typique est représenté par les triglycérides qui s'accumulent au sein des adipocytes des tissus adipeux. Enfin, de nombreuses molécules lipidiques endogènes ont des rôles de signalisation. On regroupe ces lipides sous le terme de « lipides bioactifs » ou de « médiateurs lipidiques ». Suite à leur synthèse au sein de l'organisme, la plupart des lipides bioactifs vont interagir avec des protéines (typiquement des récepteurs membranaires ou nucléaires) pour contrôler de très nombreux processus intra- et inter-cellulaires.

Les prostanoïdes sont un exemple typique de famille de lipides bioactifs. Leur biosynthèse au départ de l'acide arachidonique implique plusieurs enzymes, dont les cyclooxygénases, et aboutit à de

nombreux lipides bioactifs tels que les prostaglandines (PG), le thromboxane et la prostacycline. Ceux-ci, en se liant et activant leurs récepteurs respectifs, vont avoir de nombreux effets au sein de notre organisme. En fait de nombreux médicaments - citons comme exemple les AINS, le montélukast, les estroprogestatifs et les progestatifs, ou encore les corticostéroïdes - agissent sur la signalisation de lipides bioactifs pour avoir leurs effets.

Enfin, il est important d'avoir à l'esprit qu'il existe une très grande différence structurale parmi les différentes familles de lipides bioactifs (voir Figure 1) et que chaque famille est constituée de nombreux membres dont la structure varie elle aussi. Cette diversité de structure explique que les lipides bioactifs ont de nombreux effets, et que leur étude demeure complexe.

Quel est le rôle des lipides bioactifs dans l'inflammation intestinale ?

L'intérêt de l'étude des lipides bioactifs dans le contexte des MICI est appuyé par plusieurs éléments¹. De nombreuses études ont mis en évidence des changements de taux (concentration) de lipides bioactifs dans le tractus gastro intestinal ou la circulation sanguine chez les patients atteints de MICI. D'autre part, plusieurs protéines (récepteurs, enzymes,...) responsables du métabolisme et actions des lipides bioactifs ont été impliquées dans la physiopathologie des MICI. Une présentation exhaustive de tous les lipides bioactifs étudiés dans le contexte des MICI n'est pas envisageable ici^a. Je prendrai donc quelques exemples permettant d'illustrer le propos.

1/ Les **acides biliaires** sont une famille de lipides dont la production dépend à la fois du métabolisme de notre organisme et d'une contribution du microbiote intestinal. En effet, tandis que les acides biliaires primaires sont le produit final de la dégradation du cholestérol dans notre foie, les acides biliaires secondaires sont les produits du métabolisme microbien. Plusieurs récepteurs activés par les acides biliaires - FXR, GPBAR1, PXR, VDR et ROR γ t - sont exprimés au sein du tractus gastro-intestinal. Les mesures d'acides biliaires effectuées chez les patients atteints de MICI et des volontaires sains ont montré une altération des teneurs en acides biliaires due aux MICI². Cela s'explique notamment par le fait que les MICI sont caractérisées par une altération de la composition du microbiote intestinal (dysbiose) et par le fait que des enzymes uniquement présentes chez le microbiote (par exemple la *bile salt hydrolase*, ou BSH) participent au métabolisme des acides biliaires. Par ailleurs, les patients souffrant de MICI ont une recapture des acides biliaires intestinaux réduite².

D'autre part, il a été montré que plusieurs acides biliaires jouent un rôle dans l'immunité innée, contrôlent la différenciation des lymphocytes T régulateurs (Treg) et des lymphocytes Th17, et ont des effets sur la cicatrisation un ensemble de processus clés dans le cadre des MICI^{1, 3}. Les données disponibles suggèrent qu'un dérèglement de la signalisation des acides biliaires est à l'origine de la « communication dysfonctionnelle » entre le microbiote intestinal et le système immunitaire que l'on retrouve dans les MICI². Plusieurs axes de recherche visent donc à moduler la signalisation des acides biliaires pour traiter les MICI. À titre d'exemple, dans les modèles pré-cliniques de MICI, activer le récepteur GPBAR1 (également connu comme TGR5) a des effets bénéfiques.

2/ la **sphingosine-1-phosphate** est un lipide bioactif qui joue un rôle important dans le contexte de l'inflammation et de l'immunité. Ce lipide bioactif se lie à plusieurs récepteurs (S1P₁ à S1P₅) et peut

^a Une discussion beaucoup plus détaillée du sujet peut se trouver dans l'article suivant « Bioactive lipids in inflammatory bowel diseases – From pathophysiological alterations to therapeutic opportunities » (Alhouayek M, Ameraoui H, Muccioli GG. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. **2021**; 1866(2):158854. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158854).

activer des voies pro-inflammatoires telles que la voie NF- κ B et conduire à une activation persistante de STAT3. L'activation de cet axe fait partie des mécanismes expliquant l'inflammation continue observée dans la colite. D'autre part, la sphingosine-1-phosphate est impliquée, principalement via le récepteur S1P₁, dans la sortie des lymphocytes des tissus lymphoïdes et leur trafic vers les sites inflammatoires. Ce dernier élément est critique dans de nombreuses pathologies à composante immunitaire. Les données disponibles suggèrent que le blocage de cet axe pourrait représenter une nouvelle approche thérapeutique pour contrôler la migration exagérée des leucocytes vers la muqueuse intestinale dans les MICI⁴. Des études cliniques sont d'ailleurs en cours avec l'étrasimod et l'ozanimod, deux ligands du récepteur S1P₁ et en moindre mesure du récepteur S1P₅, pour confirmer l'intérêt de cette approche^{5,6}.

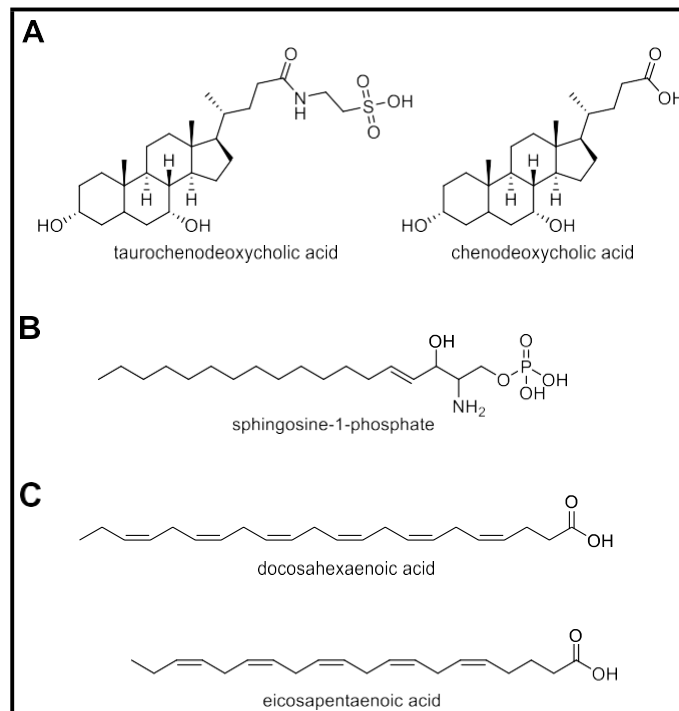


Figure 1. Illustration de la diversité de structure entre familles de lipides bioactifs (sont illustrés ici des exemples d'acides biliaires (A), la sphingosine-1-phosphate (B), et les acides gras à longue chaîne (C)) et au sein de la même famille (le TCDCA et le CDCA sont tous deux des acides biliaires).

3/ Les **acides gras à longue chaîne** sont connus pour être impliqués dans les processus inflammatoires. Classiquement, les acides gras n-6, tels que l'acide arachidonique, sont considérés comme pro-inflammatoires, alors que les acides gras n-3, tels que l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), sont considérés comme anti-inflammatoires. En effet, le métabolisme de l'acide arachidonique conduit généralement à la formation de prostaglandines et de leucotriènes qui présentent généralement un rôle pro-inflammatoire. L'EPA et le DHA sont eux les précurseurs de la plupart des « médiateurs lipidiques spécialisés dans la résolution de l'inflammation » (citons à titre d'exemple les résolvines et les protectines).

Les mesures des concentrations d'acides gras n-6 et n-3 chez les patients atteints de MICI ont mis en évidence une augmentation du rapport n-6/n-3 dans les tissus des patients atteints de MICI^{1, 7}. Une perturbation du rapport des acides gras n-6/n-3 dans l'alimentation pourrait donc favoriser une inflammation continue. Conformément à cette hypothèse, un régime alimentaire de type "occidental" a été associé à un risque accru de MICI. Des études prospectives, ont d'ailleurs trouvé que les acides gras n-6 alimentaires étaient positivement corrélés au risque de rectocolite hémorragique, tandis que les acides gras n-3 alimentaires présentaient une association négative^{1, 8, 9}. Néanmoins, bien que de

nombreuses études précliniques soutiennent l'intérêt d'une supplémentation avec des acides gras n-3 pour diminuer l'intensité de l'inflammation intestinale¹, les études cliniques n'ont pas encore pu mettre en évidence de façon claire le bénéfice d'une supplémentation en acides gras n-3 dans le cadre des MICI^{10,11}.

En conclusion, les éléments résumés ici illustrent bien que derrière le terme largement utilisé de « lipide » se cache en réalité une grande diversité de structure et de fonctions. Dans le cadre de l'inflammation, les lipides constituent un domaine de recherche très vaste qui a offert et continuera d'offrir des perspectives intéressantes pour la santé humaine.

Dans le domaine des MICI, comme évoqué, ici moduler la signalisation de la sphingosine-1-phosphate et des acides biliaires pourrait aboutir à de nouvelles approches thérapeutiques. Bien entendu d'autres lipides bioactifs sont actuellement étudiés - c'est par exemple le cas des endocannabinoïdes et des oxystérols au sein de notre laboratoire - pour leurs propriétés dans le cadre des MICI. Au-delà de leurs effets, comprendre quel(s) mécanisme(s) sont responsable(s) des effets des lipides bioactifs reste une question complexe à étudier.

Liste bibliographique

1. Alhouayek, M., Ameraoui, H., and Muccioli, G. G. (2021) Bioactive lipids in inflammatory bowel diseases - From pathophysiological alterations to therapeutic opportunities. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* **1866**, 158854
2. Fiorucci, S., Carino, A., Baldoni, M., Santucci, L., Costanzi, E., Graziosi, L., Distrutti, E., and Biagioli, M. (2021) Bile Acid Signaling in Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci* **66**, 674-693
3. Hang, S., Paik, D., Yao, L., Kim, E., Trinath, J., Lu, J., Ha, S., Nelson, B. N., Kelly, S. P., Wu, L., Zheng, Y., Longman, R. S., Rastinejad, F., Devlin, A. S., Krout, M. R., Fischbach, M. A., Littman, D. R., and Huh, J. R. (2019) Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. *Nature* **576**, 143-148
4. Peyrin-Biroulet, L., Christopher, R., Behan, D., and Lassen, C. (2017) Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* **16**, 495-503
5. Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Wolf, D. C., D'Haens, G., Vermeire, S., Hanauer, S. B., Ghosh, S., Smith, H., Cravets, M., Frohna, P. A., Aranda, R., Gujrathi, S., Olson, A., and Group, T. S. (2016) Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* **374**, 1754-1762
6. Sandborn, W. J., Peyrin-Biroulet, L., Zhang, J., Chiorean, M., Vermeire, S., Lee, S. D., Kuhbacher, T., Yacyshyn, B., Cabell, C. H., Naik, S. U., Klassen, P., and Panes, J. (2020) Efficacy and Safety of Etrasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* **158**, 550-561
7. Pearl, D. S., Masoodi, M., Eiden, M., Brummer, J., Gullick, D., McKeever, T. M., Whittaker, M. A., Nitch-Smith, H., Brown, J. F., Shute, J. K., Mills, G., Calder, P. C., and Trebble, T. M. (2014) Altered colonic mucosal availability of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in ulcerative colitis and the relationship to disease activity. *J Crohns Colitis* **8**, 70-79
8. Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Konijeti, G. G., Higuchi, L. M., de Silva, P., Fuchs, C. S., Willett, W. C., Richter, J. M., and Chan, A. T. (2014) Long-term intake of dietary fat and risk of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* **63**, 776-784

9. de Silva, P. S., Luben, R., Shrestha, S. S., Khaw, K. T., and Hart, A. R. (2014) Dietary arachidonic and oleic acid intake in ulcerative colitis etiology: a prospective cohort study using 7-day food diaries. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **26**, 11-18
10. Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Mittmann, U., Bar-Meir, S., D'Haens, G., Bradette, M., Cohen, A., Dallaire, C., Ponich, T. P., McDonald, J. W., Hebuterne, X., Pare, P., Klvana, P., Niv, Y., Ardizzone, S., Alexeeva, O., Rostom, A., Kiudelis, G., Spleiss, J., Gilgen, D., Vandervoort, M. K., Wong, C. J., Zou, G. Y., Donner, A., and Rutgeerts, P. (2008) Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: the EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA* **299**, 1690-1697
11. Turner, D., Shah, P. S., Steinhart, A. H., Zlotkin, S., and Griffiths, A. M. (2011) Maintenance of remission in inflammatory bowel disease using omega-3 fatty acids (fish oil): a systematic review and meta-analyses. *Inflamm Bowel Dis* **17**, 336-345