

L'intestin, ses microbes, ses peptides : encore des surprises !

L'intestin est remarquable à de nombreux points de vue : ses fonctions de transport, sa capacité de renouvellement constant, sa richesse en peptides et neuropeptides et sa capacité d'accueillir (en bonne entente !) des colonies entières de bactéries, sont quelques-unes des qualités qui caractérisent ce tissu. La complexité et la variété des différentes fonctions physiologiques identifiées au siège de l'intestin, associées au fait que ce tissu peut être la cible d'affections graves, explique l'intérêt porté à toute information permettant de mieux comprendre les mécanismes qui règlent son fonctionnement. C'est ainsi qu'aujourd'hui deux nouvelles études portant sur la physiologie même de l'intestin contribuent à répondre à des interrogations longtemps restées sans réponse. Alors que le rôle exact de la microflore intestinale n'a jamais été réellement défini, une étude américano-suédoise nous apprend aujourd'hui qu'elle participe activement à la maturation complète de l'épithélium digestif [1]. Par ailleurs, concernant non plus l'état des cellules différenciées mais la croissance de l'épithélium intestinal, c'est un premier rôle de facteur de croissance intestinale que vient de se voir attribuer le « vieux » peptide digestif, GLP-2 (*glucagon-like peptide 2*), identifié il y a de nombreuses années et de fonction inconnue jusqu'à aujourd'hui [2].

Si la colonisation du système digestif par les bactéries est un phénomène bien connu qui commence dès la naissance et se poursuit tout au long de la vie (plus de 400 espèces bactériennes ont été recensées), la stabilité de cet écosystème n'a jamais fini d'étonner, surtout lorsque l'on sait

que l'épithélium intestinal, lui-même, est en renouvellement constant. Une première explication venant à l'esprit suppose qu'il existe, entre la microflore et l'intestin-hôte, une relation fonctionnelle probable voire une relation de dépendance. C'est en analysant des souris (d'origine génétique identique) élevées dans des conditions « conventionnelles » de microflore (CONV), ou de manière stérile (*germ-free*, GF), qu'on a pu mettre en évidence l'influence de la microflore (et donc l'intégration de cet écosystème dans l'hôte), sur la fucosylation des glycoprotéines de la membrane intestinale épithéliale. Bien étudié chez le rat en particulier, ce processus qui témoigne de la maturation de la muqueuse intestinale, évolue au cours de l'ontogenèse en s'intensifiant plus particulièrement au moment du sevrage. Le degré de fucosylation des glycoconjugués dans les cellules intestinales épithéliales, a été évalué par immunohistochimie à l'aide de lectines spécifiques. Rappelons ici que l'épithélium de l'intestin grêle est formé de villosités et de cryptes, les cryptes étant le siège des cellules souches indifférenciées, qui donnent naissance aux quatre types cellulaires différenciés : les cellules de Paneth (sécrétrices d'immunoglobulines) localisées au fond des cryptes, les cellules absorbantes, endocrines, et les cellules à mucus qui constituent les villosités (*m/s n° 4, vol. 12, p. 517*). Au cours des 3 premières semaines, les souris CONV et GF ne présentent aucune différence dans le degré de production de glycoconjugués fucosylés ; ainsi, à 17 jours, seules les cellules à mucus expriment une fonction de fucosylation. Le jour 21, en

revanche, marque le début d'un changement : dans le groupe CONV, des glycoconjugués fucosylés sont retrouvés au niveau des villosités et des cryptes, et leur production augmente jusqu'au jour 28 ; les souris CONV adultes expriment des épitopes fucosylés dans toutes les cellules différenciées avec un fort gradient positif duodéno-iléal. Dans le groupe des souris GF, en revanche, l'activité de fucosylation est présente uniquement au niveau des cellules de Paneth du fond des cryptes, phénomène qui se maintient jusqu'à l'âge adulte. En outre, aucune différence entre les groupes CONV et GF n'a été observée au niveau du cæcum et du côlon, où la fucosylation des glycoconjugués est effective. La régulation de l'expression de la fucosyltransférase par la microflore, mécanisme probable mis en œuvre dans l'induction du processus de maturation terminale de l'épithélium intestinal, a été confirmée. En effet, des souris GF inoculées avec la flore intestinale de souris CONV puis placées en conditions « conventionnelles » recouvrent un état « normal » de fucosylation, récupération qui s'accompagne d'une accumulation dans les cellules intestinales d'ARNm codant pour l' $\alpha 1,2$ fucosyltransférase. Pour identifier l'élément de la microflore responsable de cette induction, la bactérie *Bacteroides thetaiotaomicron* (colonisatrice de l'intestin chez la souris et l'homme) inoculée à des souris GF de 28 jours rétablit la fucosylation au niveau de l'iléon 5 à 7 jours plus tard, phénomène tout à fait en relation avec la densité des organismes colonisants. En revanche, l'inoculation d'une souche bactérienne mutante incapable d'utiliser le

fucose ne se traduit pas par l'induction de la fucosylation épithéliale, ce qui indique une relation causale directe entre la capacité de la bactérie d'utiliser le fucose comme source d'énergie et sa capacité d'induire la fucosylation. L'ensemble de ces résultats montre clairement que la microflore est impliquée dans le processus de fucosylation des glycoconjugués (entre le jour 21 et 28), et, par conséquent, dans la maturation épithéliale intestinale. La modulation de la fucosylation par la bactérie ayant lieu sans liaison directe à l'épithélium intestinal, il est probable que la bactérie agit par l'intermédiaire d'un médiateur soluble plutôt que par un effet direct. Les glycoconjugués fucosylés étant impliqués dans l'attachement des agents pathogènes à la surface épithéliale [3], on peut penser, à la lumière de ces informations, que des stratégies nouvelles pourront être développées pour contrôler la vulnérabilité de l'intestin vis-à-vis de ces agents pathogènes.

Enfin, le peptide intestinal GLP-2 dévoile ses activités secrètes ! Depuis la découverte du proglucagon dans les cellules endocrines de l'intestin et l'identification des peptides dérivés, jamais le GLP-2 (*glucagon-like peptide-2*) n'avait trouvé la moindre parcelle d'identité fonctionnelle. Une réponse à cette interrogation est aujourd'hui apportée par la décou-

verte du rôle inducteur du GLP-2 sur la croissance de l'épithélium intestinal. L'action spécifique du GLP-2 sur le tissu digestif a pu être démontrée grâce à l'analyse de souris *nude* ayant développé des tumeurs après injection de lignées cellulaires produisant du proglucagon et ses dérivés [2]. Dans les trois modèles animaux obtenus, l'élévation (de 8 à 22 fois) du taux plasmatique des peptides dérivés du proglucagon s'accompagne d'un épaississement de la muqueuse intestinale dans la région jéjunoléale, altération liée à l'augmentation de la hauteur des villosités intestinales. La profondeur des cryptes, en revanche, n'est pas modifiée mais on observe une augmentation significative de la vitesse de prolifération cellulaire. Parmi les peptides sécrétés par la tumeur, le GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), l'IP-2 (*intervening peptide-2*) et le GLP-2, c'est ce dernier, en fait, qui semble porter la responsabilité (entière?) des altérations décrites ci-dessus. En effet, le GLP-2 synthétique, après injection chez la souris normale, s'avère être le seul capable d'augmenter (jusqu'à deux fois) le poids total de l'intestin grêle. L'analyse histologique de la muqueuse intestinale confirme un épaississement tout au long de l'intestin grêle, conséquence d'une augmentation de la taille des villosités, les cryptes et la musculature n'étant pas concernées.

Ces altérations observées dès le quatrième jour après l'injection du GLP-2, semblent concerner spécifiquement l'intestin car le cœur, le rein, la rate, le poumon, le cerveau et le foie sont restés indemnes. Enfin, alors que la prolifération des cellules cryptiques est en augmentation, la composition cellulaire globale de l'épithélium intestinal n'est pas modifiée. Le GLP-2 apparaît ainsi jouer le rôle de facteur de croissance intestinale *in vivo*. Cette observation et la présence majoritaire de GLP-2 dans les cellules endocrines de l'épithélium digestif en font, chez l'homme, un candidat physiologique puissant dans le contrôle de la croissance et du renouvellement de l'épithélium intestinal. Cette activité du tissu digestif étant un phénomène perpétuel, tout porte aujourd'hui à croire que l'histoire du GLP-2 ne fait que commencer !

B.A.

1. Bry L, Falk PG, Midtvedt T, Gordon JL. A model of host-microbial interactions in an open mammalian ecosystem. *Science* 1996; 273: 1380-3.

2. Drucker DJ, Ehrlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7911-6.

3. Hultgren SJ, Abraham S, Caparon M, Falk P, St Geme JW, Normark S. Pilus and nonpilus bacterial adhesins: assembly and function in cell recognition. *Cell* 1993; 73: 887-901.

GROUPE DE RÉFLEXION SUR LA RECHERCHE CARDIOVASCULAIRE

CONGRÈS BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DU CŒUR ET DES VAISSEAUX

Sous le parrainage de l'Inserm et de la Société Française de Cardiologie

ARCACHON 29 et 30 AVRIL 1997

ENVOI DES RÉSUMÉS AVANT LE 23 DÉCEMBRE 1996

Comité local d'organisation
(secrétariat scientifique résumés)

Alain-Pierre GADEAU

Inserm U. 441, avenue du Haut-Lévêque

33600 Pessac, France.

Tél. : 05.57.89.19.79

Fax : 05.56.36.89.79

E-mail : alain.gadeau@bordeaux.inserm.fr

<http://www.bordeaux.inserm.fr/grrc.html>

Administration
(inscriptions et réservations hôtelières)

Palais des Congrès
Boulevard Veyrier-Montagnères,
33120 Arcachon, France.

Tél. : 05.56.22.47.22

Fax : 05.56.22.55.55