

ARGUMENTS EN FAVEUR D'UN RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

HUART J (1, 2), KRZESINSKI JM (1, 2), JOURET F (1, 2)

RÉSUMÉ : Le microbiote intestinal désigne la communauté des micro-organismes vivant dans le tube digestif des mammifères. Au cours des dernières années, de nombreuses études précliniques et cliniques ont suggéré que le microbiote intestinal est impliqué dans la régulation physiologique de l'hôte, notamment au niveau des systèmes immunitaires et métaboliques. Bien plus, le dysfonctionnement du microbiote intestinal, également appelé la dysbiose, a été associé à diverses maladies, telles que le syndrome métabolique ou l'insuffisance rénale chronique. Dans la présente revue, nous résumons l'état des connaissances à propos du possible rôle du microbiote intestinal dans le développement de l'hypertension artérielle. Nous en détaillons les mécanismes physiopathologiques impliquant, notamment, les acides gras à chaîne courte produits par la fermentation bactérienne des hydrates de carbone alimentaires. Ces métabolites sont réabsorbés par la muqueuse intestinale et interagissent avec une multitude de récepteurs couplés aux protéines G présents à la surface des cellules impliquées dans la régulation tensionnelle, telles que les cellules tubulaires rénales. Ces observations ouvrent de nouvelles voies diagnostiques et thérapeutiques dans un domaine de santé publique majeur qu'est l'hypertension artérielle.

MOTS-CLÉS : *Microbiote - Hypertension artérielle - Acides gras à chaîne courte - Récepteur couplé aux protéines G*

ARGUMENTS FOR A ROLE OF THE GUT MICROBIOTA IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF HYPERTENSION

SUMMARY : The gut microbiota refers to the community of microorganisms living in the mammalian digestive tract. Over the past decades, numerous preclinical and clinical studies have suggested that gut microbiota is involved in the physiological homeostasis of the host, particularly in the immune and metabolic systems. Furthermore, the dysfunction of gut microbiota, also called "dysbiosis", has been associated with various diseases, such as the metabolic syndrome or chronic kidney disease. In this review, we summarize the knowledge about the possible role of gut microbiota in the development of arterial hypertension. We detail the pathophysiological mechanisms, namely involving short-chain fatty acids produced by the bacterial fermentation of food carbohydrates. These metabolites are reabsorbed by the intestinal mucosa and interact with a multitude of G-protein coupled receptors at the surface of cells involved in blood pressure regulation, including renal tubular cells. These observations open up innovative diagnostic and therapeutic approaches in arterial hypertension, which is a major public health problem.

KEYWORDS : *Microbiota - High blood pressure - Short-chain fatty acids - G-protein coupled receptors*

INTRODUCTION

La composition du microbiote intestinal (MI) d'un individu dépend de facteurs génétiques, encore mal compris, et de son régime alimentaire. Le MI se développe chez l'homme dès la vie gestationnelle, via l'environnement maternel périnéal. Le MI s'amplifie et se diversifie de la naissance à l'âge adulte, à partir duquel il reste stable et résilient tout au long de la vie d'un individu (1). Il peut, néanmoins, être perturbé par des facteurs exogènes suite, notamment, à la prise d'antibiotiques, de probiotiques (qui consistent en un traitement à base de micro-organismes vivants), ou encore, à la modification du régime alimentaire et de ses prébiotiques (qui sont, eux, définis comme des substances alimentaires non digérables stimulant le MI) (2). Au cours des dernières années, plusieurs études ont démontré que des perturbations au sein de la compo-

sition du MI participent au développement de différentes pathologies, telles que l'obésité, le diabète de type 2, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'insuffisance rénale chronique et l'hypertension artérielle (3-10).

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur majeur de risque cardiovasculaire, ce qui en fait un problème de santé publique mondiale (11). L'HTA est définie par des valeurs de pression artérielle (PA) systolique ≥ 140 mmHg et des valeurs de PA diastolique ≥ 90 mmHg mesurées au cabinet de consultation. Chez la toute grande majorité des patients, aucune cause n'est retrouvée et l'HTA est qualifiée d'«essentielle». Cette dernière résulte de la combinaison de multiples facteurs génétiques et environnementaux (11, 12). Une inflammation chronique participerait également au développement et/ou à l'aggravation de l'HTA (13). L'endothélium vasculaire serait initialement endommagé par de légères hausses de PA, ce qui conduirait au déclenchement de phénomènes pro-inflammatoires au sein des parois vasculaires et à l'infiltration pariétale de cellules immunitaires conduisant, *in fine*, à une dystonie vasculaire (14). Il est capital de mieux comprendre la physiopathologie de l'HTA essentielle afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et, partant, de nouveaux traitements.

(1) Service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Unité de Recherche Cardio-Vasculaire, GIGA, ULiège, Belgique.

LA DIVERSITÉ DU MI EST CORRÉLÉE AVEC LE NIVEAU TENSIONNEL D'UN INDIVIDU

De nombreuses études précliniques et cliniques ont suggéré un lien entre le MI et les niveaux de PA. Une majoration du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* ainsi qu'une croissance plus importante des germes pathogènes *Prevotella* et *Klebsiella* ont été retrouvées dans le MI d'animaux et de patients hypertendus par rapport aux contrôles sains (8, 15). Les modifications de populations bactériennes du MI des patients hypertendus ont également été associées à des changements structurels au sein de la paroi du tube digestif, avec, notamment, des modifications de la perméabilité de l'épithélium intestinal (6, 16). La réalisation, chez des souris normotendues, d'une transplantation fécale à partir de selles de patients hypertendus entraîne le développement d'une HTA chez ces animaux, ce qui suggère un caractère «transférable» de l'HTA (15). À l'inverse, l'administration d'antibiotiques à large spectre à des rats spontanément hypertendus modifie la composition bactérienne du MI et réduit les valeurs de PA (8). Enfin, l'influence bénéfique du régime alimentaire sur la PA s'expliquerait, notamment, par une optimisation de la composition du MI (17). Par exemple, il a été démontré, chez la souris et chez l'humain, que l'HTA médiée par un régime hypersodé était liée à l'apparition d'une dysbiose et d'un état pro-inflammatoire dans l'intestin de ces animaux avec, principalement, une diminution en *Lactobacillus* de même qu'en bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte (AGCC), ainsi qu'un taux plus élevé de lymphocytes pro-inflammatoires Th17 dans l'intestin (2, 18). L'administration de *Lactobacillus*, qui semble être un inhibiteur naturel de cette HTA médiée par un régime hypersodé et la réponse Th17, pourrait, dès lors, devenir une piste thérapeutique intéressante (18). Une autre étude récente, menée sur des rats spontanément hypertendus, a montré une réduction des niveaux de PA chez ces animaux, suite à un régime enrichi en huile d'olive extra vierge. Ce régime a été corrélé avec une majoration de la diversité microbienne dans les selles de ces rats (17). De même, l'intérêt des prébiotiques, comme les fibres alimentaires, dans le traitement de l'HTA a été confirmé par une méta-analyse reprenant 25 études randomisées contrôlées et montrant l'impact positif des fibres alimentaires sur les valeurs de PA des patients avec HTA (19). Ce régime riche en fibres provoque notamment, chez la souris, une majoration des bactéries productrices d'AGCC dans leur MI (2).

En ce qui concerne l'usage des probiotiques, une méta-analyse reprenant plusieurs études randomisées contrôlées a permis de montrer un bénéfice de l'usage de ces produits chez les patients hypertendus (20). Plusieurs études se sont penchées sur le rôle du triméthylamine N-oxyde (TMAO), un métabolite produit par le MI suite à la dégradation de la L-carnitine, de la choline et de la bétaine. Un excès de production de TMAO au niveau du tube digestif avec une élévation de ses taux plasmatiques, suite notamment à un régime riche en viande rouge, a été relié à un risque plus élevé d'apparition de pathologies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose ainsi qu'à l'apparition de pathologies neurologiques (21).

LES ACIDES GRAS À CHAÎNES COURTES SONT LES MESSAGERS DU MI

Les AGCC sont les produits finals de la fermentation bactérienne des glucides du bol alimentaire. Les 3 AGCC principaux sont l'acétate, le propionate et le butyrate. Leur production dans le côlon des mammifères atteint, approximativement, 100 mM par jour (3). Les quantités respectives et les ratios entre ces 3 AGCC dépendent de la composition du MI et du régime alimentaire, ainsi que de facteurs environnementaux tels que la prise de probiotiques ou d'antibiotiques (1, 22, 23). Ces AGCC, produits dans la lumière intestinale, sont réabsorbés par la muqueuse intestinale et se retrouvent dans la circulation sanguine où ils participent à l'homéostasie d'un individu (3, 24). Plus particulièrement, les AGCC interviennent dans la régulation de la PA. L'acétate est connu pour entraîner des chutes de PA chez les patients dialysés lorsqu'il est présent dans les bains de dialyse (25). Des études anciennes, réalisées sur des côlons *ex vivo*, ont montré que les AGCC sont responsables d'une vasodilatation (26). Une injection intramédullaire de butyrate provoque une hypotension chez le rat (27). Au niveau épidémiologique, il existe une corrélation inverse entre le taux urinaire de formate, un autre AGCC, et les niveaux de PA chez l'homme (28). Une autre étude portant sur des patients hypertendus a montré une diminution du butyrate dans le plasma de ces derniers (16). Bien plus, la composition du MI des patients hypertendus se caractérise par une diminution des bactéries et des enzymes producteurs d'AGCC par rapport aux patients normotendus (8, 16). Néanmoins, il a été montré, chez le rat, ainsi que, plus récemment, chez l'homme qu'un taux

plus élevé d'AGCC était retrouvé dans les selles des sujets avec HTA; cette augmentation pourrait être liée à une moindre absorption de ces AGCC par l'intestin suite à la dysbiose et/ou la moindre perméabilité de la muqueuse intestinale (29, 30). Des études complémentaires comparant la teneur fécale et la teneur plasmatique en AGCC chez des patients avec HTA s'avèrent nécessaires dans le futur pour confirmer ces données.

L'ensemble de ces données *in vitro* et *in vivo* tendent à associer AGCC et régulation de la PA. Leur mécanisme d'action n'est pourtant pas encore complètement élucidé. Les AGCC ont été associés à une diminution du phénotype immunitaire pro-inflammatoire, un phénotype qui a été associé au développement de l'HTA (13). Les travaux de J. Pluznick et coll. ont démontré que les AGCC dérivés du MI avaient bel et bien une action sur les niveaux de PA de l'hôte, via l'activation de récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs). Notons que, chez la souris, un même AGCC peut avoir une action hypotensive ou hypertensive selon le type de RCPG activé, ce qui suggère un mécanisme de régulation extrêmement complexe possiblement variable d'un individu à l'autre (31). J. Pluznick a effectivement montré, chez la souris, que le récepteur olfactif 78 (Olf78) pouvait entraîner la sécrétion de rénine et, dès lors, une majoration de la PA lorsqu'il est activé dans l'appareil juxta-glomérulaire par les AGCC. On le retrouve, également, exprimé au sein des cellules musculaires lisses vasculaires en compagnie d'un autre récepteur aux AGCC, le récepteur couplé aux protéines G41 (GPR41) qui, pour sa part, induit une vasodilatation lors de son activation. Il a été montré, grâce à des modèles de souris KO pour chacun

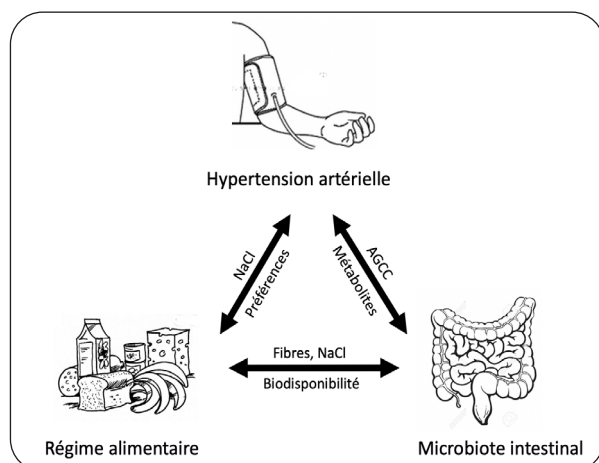
de ces deux récepteurs, que le propionate pouvait induire une hypotension via la stimulation du GPR41 et, au contraire, une hypertension via la stimulation de l'Olf78 (31). Ces travaux ont été réalisés chez la souris. Il est, dès lors, indispensable d'étudier plus avant l'impact de ces AGCC chez l'humain. Un schéma reprenant les interactions entre le régime alimentaire de l'hôte, sa PA et son MI est présenté dans la Figure 1.

LE MI ET LA TENEUR FÉCALE EN AGCC SONT DIFFÉRENTS ENTRE LES SUJETS NORMO- ET HYPERTENDUS

Une étude réalisée au CHU de Liège a, récemment, confirmé cette association physiopathologique entre le MI, les AGCC et l'HTA (32). Avec l'accord du comité d'éthique, 54 patients de sexe masculin ont été inclus et soumis à une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) durant 24 heures. Selon les résultats de la MAPA, les patients ont été classés en trois groupes d'après les critères de l'European Society of Hypertension (33) : les hypertendus ($n = 38$), les «borderline» ($n = 7$) et les normotendus ($n = 9$). Il est intéressant de noter que, parmi les 54 patients, 26 étaient initialement des volontaires sains normotendus sur base d'une anamnèse. Après réalisation de la MAPA, seulement 9 patients se sont avérés véritablement normotendus : 7 étaient «borderline» et 10 étaient hypertendus. Cette observation est un premier message : l'HTA est une maladie fréquente sous-diagnostiquée ! La MAPA représente un outil fiable dans le diagnostic de l'HTA.

Pour chaque patient, une collecte de selles a été réalisée. Les populations bactériennes fécales ont été étudiées grâce à une approche métagénomique (par séquençage de la région hypervariable V1-V3 de l'ARN ribosomal bactérien). Dans un premier temps d'analyse, des corrélations entre les niveaux de PA et l'ensemble du métabolome fécal ont été identifiées. Dans un second temps, la teneur fécale en AGCC a été analysée par métabolomique (en résonance magnétique nucléaire). Ces analyses ont montré des corrélations positives entre les valeurs de PA et un genre bactérien, le *Clostridium sensu stricto* 1, ainsi que des corrélations négatives entre PA et deux espèces bactériennes, les *Ruminococcaceae* et les *Clostridiales*. Ces bactéries appartiennent toutes à l'ordre des *Clostridiales*. Les analyses métabolomiques ont également montré des quantités d'acétate, de butyrate et de propionate plus importantes dans les selles des patients hypertendus par rapport

Figure 1. Schéma des interactions entre le régime alimentaire de l'hôte, sa PA et son MI.



aux patients normotendus (32). Ces données fondées sur une catégorisation rigoureuse des patients selon la MAPA de 24 heures rejoignent d'autres observations basées sur une définition anamnestique ou «en cabinet de consultation» de l'HTA (30, 34).

Les raisons d'une quantité contre-intuitive-ment plus élevée d'AGCC dans les selles des patients hypertendus ne sont pas élucidées. Une des explications potentielles impliquerait les modifications de perméabilité intestinale des patients hypertendus qui engendreraient une moindre réabsorption des AGCC. Ces derniers s'accumuleraient dans les selles et seraient, dès lors, en quantités moins importantes dans le sang des patients. Ceci expliquerait les niveaux de PA plus élevés compte tenu de l'action hypotensive suspectée des AGCC dans la circulation sanguine (16, 25, 26).

Les corrélations obtenues dans cette étude entre des bactéries de l'ordre des *Clostridiales* et les niveaux de PA corroborent les observations de l'étude CARDIA (35). Il s'agit d'une étude multicentrique américaine publiée récemment et incluant 529 patients. Cette étude s'est appuyée sur une approche métagénomique identique à celle réalisée au CHU de Liège sur les échantillons de selles des patients. La collecte des valeurs de PA reposait, par contre, sur la moyenne des 2^{ème} et 3^{ème} mesures réalisées au brassard chez des patients assis au repos et non sur la réalisation d'une MAPA de 24 heures. Cette étude a permis de montrer des associations inter-individuelles et intra-individuelles entre la PA et la biodiversité du MI ainsi que sa composition taxonomique. Ces chercheurs ont, notamment, trouvé une corrélation positive entre la présence du genre *Clostridium IV* dans les selles et les niveaux de PA de ces patients, ainsi qu'une corrélation négative entre le *Ruminococcaceae* et les niveaux de PA (35).

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Comprendre les mécanismes de métabolisation, d'absorption et d'action des AGCC produits par la fermentation bactérienne du bol alimentaire permettra, vraisemblablement, une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'HTA. D'autres métabolites issus du MI doivent également être identifiés, vu la corrélation positive observée entre le métabolome fécal et les niveaux de PA. Des études interventionnelles, idéalement multicentriques et contrôlées *versus* placebo, de modification du régime alimentaire et/ou d'administration

de probiotiques chez des patients hypertendus permettront de répondre à la question du réel impact du MI sur la dysrégulation tensionnelle chez l'homme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bugaut M. Occurrence, absorption and metabolism of short chain fatty acids in the digestive tract of mammals. *Comp Biochem Physiol B* 1987;**86**:439-72.
2. Bartolomeaus H, Markó L, Wilck N, et al. Precarious symbiosis between host and microbiome in cardiovascular health. *Hypertension* 2019;**73**:926-35.
3. Meijers B, Jouret F, Evenepoel P. Linking gut microbiota to cardiovascular disease and hypertension: Lessons from chronic kidney disease. *Pharmacol Res* 2018;**133**:101-7.
4. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine Mal Infect* 2014;**44**:1-8.
5. Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr* 2013;**109**:S21-6.
6. Raizada MK, Joe B, Bryan NS, et al. Report of the National heart, lung, and blood institute working group on the role of microbiota in blood pressure regulation. *Hypertension* 2017;**70**:479-85.
7. Yan Q, Gu Y, Li X, et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;**7**:381.
8. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension novelty and significance. *Hypertension* 2015;**65**:1331-40.
9. Van Hul M, Geurts L, Plovier H, et al. Reduced obesity, diabetes, and steatosis upon cinnamon and grape pomace are associated with changes in gut microbiota and markers of gut barrier. *Am J Physiol Metab* 2018;**314**:334-52.
10. Duparc T, Plovier H, Marrachelli VG, et al. Hepatocyte MyD88 affects bile acids, gut microbiota and metabolome contributing to regulate glucose and lipid metabolism. *Gut* 2017;**66**:620-32.
11. Genest J. Progress in hypertension research: 1900-2000. *Hypertension* 2001;**38**:13-8.
12. Krzesinski JM, Saint-Remy A. Les maladies complexes : l'hypertension artérielle. *Rev Med Liege* 2012;**72**:729-85.
13. Didion SP. Unraveling the role and complexities of inflammation in hypertension. *Hypertension* 2017;**70**:700-2.
14. McCarthy CG, Gouloupoulou S, Webb RC. Paying the toll for inflammation. *Hypertension* 2019;**73**:514-21.
15. Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome* 2017;**5**:14.
16. Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci* 2018;**132**:701-18.
17. Hidalgo M, Prieto I, Abriouel H, et al. Changes in gut microbiota linked to a reduction in systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats fed an extra virgin olive oil-enriched diet. *Plant Foods Hum Nutr* 2018;**73**:1-6.
18. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature* 2017;**551**:585-9.
19. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, et al. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens* 2005;**23**:475-81.
20. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2014;**64**:897-903.

21. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, et al. Implication of trimethylamine N-Oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients* 2018;**10**:1398.
22. Pluznick JL. Gut microbiota in renal physiology: focus on short-chain fatty acids and their receptors. *Kidney Int* 2016;**90**:1191-8.
23. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, et al. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human. Health. *Front Microbiol* 2016;**7**:185.
24. Miyamoto J, Kasubuchi M, Nakajima A, et al. The role of short-chain fatty acid on blood pressure regulation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;**25**:379-83.
25. Pagel MD, Ahmad S, Vizzo JE, Scribner BH. Acetate and bicarbonate fluctuations and acetate intolerance during dialysis. *Kidney Int* 1982;**21**:513-8.
26. Mortensen F V, Nielsen H, Mulvany MJ, Hesse I. Short chain fatty acids dilate isolated human colonic resistance arteries. *Gut* 1990;**31**:1391-4.
27. Wang L, Zhu Q, Lu A, et al. Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro) renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2017;**35**:1899-908.
28. Holmes E, Loo RL, Stamler J, et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature* 2008;**453**:396-400.
29. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, et al. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardio-metabolic disease risk factors. *Nutrients* 2018;**11**:51.
30. Bier A, Braun T, Khasbab R, et al. A high salt diet modulates the gut microbiota and short chain fatty acids production in a salt-sensitive hypertension rat model. *Nutrients* 2018;**10**:1154.
31. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;**110**:4410-5.
32. Huart J, Leenders J, Taminiau B, et al. Gut microbiota and fecal levels of short-chain fatty acids differ upon 24-hour blood pressure levels in men. *Hypertension* 2019;**74**:1005-13.
33. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;**34**:2159-219.
34. Mell B, Jala VR, Mathew A V, et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol Genomics* 2015;**47**:187-97.
35. Sun S, Lulla A, Sioda M, et al. Gut microbiota composition and blood pressure. *Hypertension* 2019;**73**:998-1006.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr F. Jouret, Service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.
Email : francois.jouret@chuliege.be