

► Le tryptophane (Trp), un acide aminé essentiel, joue un rôle central dans le métabolisme, l'inflammation, l'immunité et l'homéostasie énergétique. Il est principalement métabolisé via les voies de la kynurénine, des indoles et de la sérotonine, ce qui conduit à la production de métabolites aux effets protecteurs ou délétères selon le contexte physiologique et tissulaire. La dérégulation de ces voies contribue à l'obésité, au diabète et aux maladies cardiovasculaires. Comprendre ces mécanismes ouvre la voie au développement de stratégies nutritionnelles et thérapeutiques personnalisées pour prévenir et traiter les maladies cardiométaboliques. ◀

## Alimentation et maladies cardiométaboliques

La prévalence du syndrome métabolique a augmenté de façon significative dans le monde au cours des dernières décennies. Une analyse mondiale modélisée estime qu'en 2023 environ 1,54 milliard d'adultes ( $\approx 28,4\%$  de la population mondiale) vivaient avec un syndrome métabolique, avec une prévalence plus élevée chez les femmes ( $\approx 31,0\%$ ) que chez les hommes ( $\approx 25,7\%$ ) [1], entraînant une hausse continue des maladies cardiovasculaires, telles que l'infarctus du myocarde, qui est la principale complication de l'athérosclérose<sup>1</sup>. Même avec l'utilisation de thérapies hypocholestérolémiantes pour lutter contre l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires demeurent la première cause de mortalité dans le monde, responsables d'environ 18 millions de décès par an [2].

En France, d'après Santé publique France, près de 50 % des adultes présentent au moins un facteur de risque favorisant l'apparition des maladies cardiométabo-

# Le métabolisme du tryptophane : un acteur clé des maladies cardiométaboliques

Mouna Chajadine, Ludivine Laurans ,  
Soraya Taleb 

Université Paris Cité, Inserm U970, Centre de recherche cardiovasculaire (PARCC), Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France.  
[soraya.taleb@inserm.fr](mailto:soraya.taleb@inserm.fr)

liques : la sédentarité, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, le surpoids ou l'obésité, le stress chronique, ainsi qu'une alimentation déséquilibrée. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), au niveau mondial, en 2022, 43 % des adultes étaient en surpoids et 16 % étaient obèses. La même source rapporte qu'en 2023, 33 % de la population mondiale souffrait d'hypertension. Par ailleurs, une méta-analyse de 2024-2025 estime la prévalence mondiale de l'hypercholestérolémie à 24 % [3]. Selon la Fédération internationale du diabète, 11 % des adultes dans le monde vivent avec un diabète, tous types confondus en 2025.

L'alimentation est un facteur modifiable qui peut influencer le développement des maladies cardiométaboliques. Une alimentation déséquilibrée, riche en graisses saturées et en sucres ajoutés, mais pauvre en fibres, contribue à l'obésité, à l'inflammation, à l'insulinorésistance ainsi qu'aux maladies cardiovasculaires. À cet égard, un nombre croissant d'études s'y intéresse afin d'identifier des leviers de prévention. Le métabolisme, processus qui rend l'énergie issue des aliments accessible à l'organisme, suscite un intérêt croissant en raison de son rôle central dans les maladies chroniques. Il régule non seulement l'équilibre énergétique, mais aussi l'inflammation, l'immunité, la santé cellulaire et la performance physique. Comprendre l'impact des composants alimentaires sur les voies métaboliques ouvre la voie au développement de nouvelles stratégies de prévention et de traitement des maladies cardiométaboliques.

Bien que le cholestérol soit un facteur de risque majeur, de plus en plus de données indiquent que l'inflammation joue également un rôle crucial dans l'initiation, la progression et les complications des maladies cardiovasculaires [4]. Des facteurs métaboliques issus de l'alimentation, tels que les métabolites du tryptophane (Trp), semblent jouer un rôle central dans la régulation des réponses inflammatoires, essentielles dans le développement des maladies cardiovasculaires [5, 6]. Par exemple, une alimentation riche en fibres, provenant notamment des légumes, des fruits, des poissons et des huiles végétales, et pauvre

<sup>1</sup> L'athérosclérose est une maladie initialement liée au dépôt de lipides sur la paroi interne des artères, conduisant à la formation de plaques dites d'athérome. Ces plaques attirent différents composants, dont des cellules immunitaires, et entraînent une inflammation. Elles peuvent finir par se rompre et provoquer la formation d'un caillot (thrombus) qui obstrue le vaisseau avec des conséquences souvent dramatiques (ndlr).

en sucres raffinés ainsi qu'en graisses saturées, s'avère particulièrement bénéfique pour la santé cardiovasculaire. Les effets bénéfiques décrits sont dus aux acides gras à chaîne courte, produits lors de la fermentation des fibres par le microbiote intestinal [m/s 7, m/s 8]. Principalement l'acétate, le propionate et le butyrate, ces métabolites agissent localement sur l'intestin et de façon systémique via la circulation sanguine. Ils jouent un rôle clé dans la santé intestinale en renforçant la barrière épithéliale, en réduisant l'inflammation, en modulant l'immunité et en participant à des fonctions métaboliques essentielles, notamment au niveau du foie [9].

D'autres composés alimentaires jouent également un rôle central, notamment les protéines, constituées d'acides aminés essentiels. Ces derniers sont indispensables non seulement à la synthèse de nouvelles protéines, mais aussi à de nombreuses fonctions métaboliques. Parmi les acides aminés associés aux maladies cardiométaboliques, on retrouve notamment les acides aminés à chaîne ramifiée, tels que la valine, la leucine et l'isoleucine, ainsi que le tryptophane (Trp). Les acides aminés à chaîne ramifiée sont couramment utilisés comme compléments alimentaires par les sportifs ainsi que par les personnes pratiquant une activité physique de loisir. Leur popularité s'explique principalement par leur capacité à stimuler la synthèse des protéines musculaires tout en réduisant leur dégradation, entraînant un effet anabolique<sup>2</sup> global sur le muscle squelettique. Cependant, des données récentes suggèrent qu'un taux élevé d'acides aminés à chaîne ramifiée circulants pourrait être associé à un risque accru de maladies cardiométaboliques. Sur le plan moléculaire, cela semble lié à une stimulation excessive de la voie mTOR<sup>3</sup>. Des niveaux élevés d'acides aminés à chaîne ramifiée circulants ont été corrélés à un risque accru d'athérosclérose. Une étude menée chez 24 participants a montré que la consommation d'un repas hyperprotéiné (22 à 50 % des apports journaliers) entraînait une élévation significative des acides aminés à chaîne ramifiée plasmatiques, en particulier de la leucine, par rapport à un repas classique (taux de protéines entre 10 et 15 % des apports journaliers). Cette augmentation était associée à une activation accrue des monocytes, connus pour être impliqués dans l'athérosclérose [10], maladie qui consiste en une accumulation de lipides dans les parois vasculaires. Des expériences complémentaires chez des souris soumises à un régime hyperprotéiné ont confirmé ces observations, avec des dépôts lipidiques plus importants dans le cœur, témoignant d'un risque accru d'athérosclérose [10]. Ces données suggèrent que l'élévation du taux sanguin de leucine, consécutive à un apport protéique élevé, pourrait jouer un rôle clé dans la modulation du métabolisme, l'inflammation vasculaire et le développement de l'athérosclérose, soulignant l'importance de réguler l'apport en acides aminés à chaîne ramifiée pour la santé cardiovasculaire. Cependant, bien que ces données semblent alarmantes, le lien de causalité entre

régime hyperprotéiné et athérosclérose n'a pas été démontré chez l'être humain, chez qui l'exposome<sup>4</sup> intervient également.

Dans la suite de cette synthèse, nous détaillerons le lien entre le tryptophane et les maladies cardiométaboliques.

## Le tryptophane et son métabolisme

Le tryptophane (Trp) est un acide aminé aromatique essentiel, constitué d'un noyau indole lié à un groupe amine et à un groupe carboxyle. Parmi les 20 acides aminés canoniques, le Trp est le plus lourd en poids moléculaire. Étant donné qu'il n'est pas synthétisé par l'organisme, son apport dépend exclusivement de l'alimentation. Ses sources naturelles incluent l'avoine, les bananes, les pruneaux, le lait, le thon, le fromage, le pain, la volaille, les cacahuètes et le chocolat. L'OMS recommande un apport de 4 mg/kg/jour et, à ce jour, aucun effet délétère n'a été rapporté en cas d'excès. Moins de 1 % du Trp ingéré est utilisé pour la synthèse protéique, le reste est métabolisé en dérivés qui influencent la physiologie des mammifères, notamment les fonctions gastro-intestinales, immunitaires, métaboliques et nerveuses [6]. Le Trp est absorbé au niveau intestinal via le transporteur BOAT1 (*sodium-dependent neutral amino acid transporter*), responsable de l'absorption des acides aminés neutres au niveau des membranes intestinales et rénales [11].

### Métabolisme hépatique du tryptophane

La majorité du Trp est absorbée dans l'intestin, où seule une fraction est utilisée, tandis que le reste entre dans la circulation portale et subit un métabolisme hépatique. Dans le foie, dans des conditions physiologiques, environ 90 % du Trp est catabolisé grâce à la tryptophane 2, 3-dioxygénase (TDO), menant finalement à la formation de niacine et de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD<sup>+</sup>) (Figure 1), un cofacteur essentiel dans le métabolisme énergétique, la réponse cellulaire au stress oxydatif, ainsi que la stabilité génomique. Sa carence affecte des organes à forte demande énergétique comme le cerveau ou l'intestin.

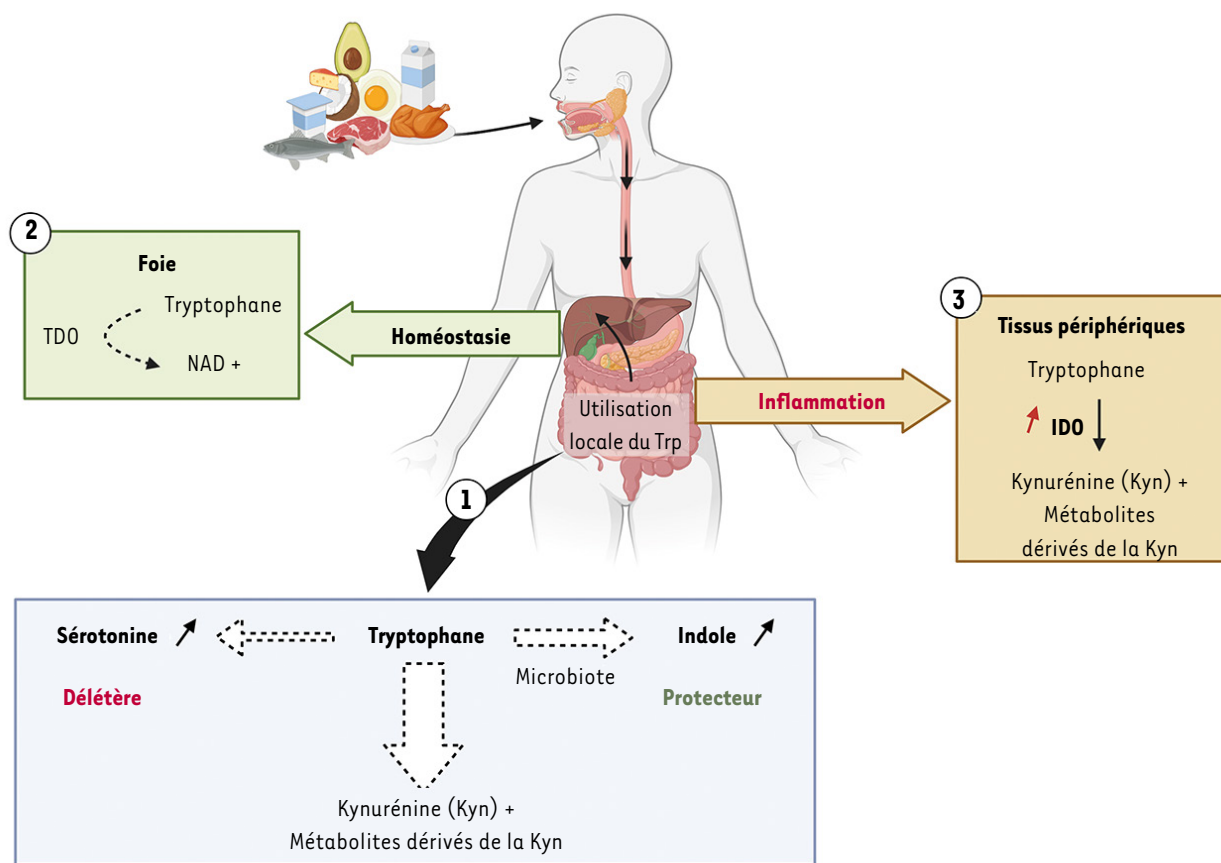
### Métabolisme extrahépatique du tryptophane

La branche extrahépatique du métabolisme du Trp est essentiellement régulée par deux enzymes, l'indoléamine 2, 3-dioxygénase 1 (IDO1), l'enzyme principale

<sup>2</sup> L'anabolisme fait référence à toutes les réactions métaboliques qui construisent ou assemblent des molécules plus complexes à partir de molécules plus simples (ndlr).

<sup>3</sup> mTOR est une enzyme de la famille des sérine/thréonine kinases qui régule la prolifération cellulaire, la croissance cellulaire, la mobilité cellulaire, la survie cellulaire, la biosynthèse des protéines et la transcription. Au niveau pathologique, mTOR est depuis plusieurs années associé à la tumorigénèse mais des rôles de mTOR dans l'obésité, la faim et l'homéostasie énergétique ont également été soulignés (ndlr).

<sup>4</sup> Le concept d'exposome désigne le cumul des expositions à des facteurs environnementaux que subit un organisme, de sa conception à sa fin de vie, en passant par le développement in utero, complétant l'effet du génome (ndlr).



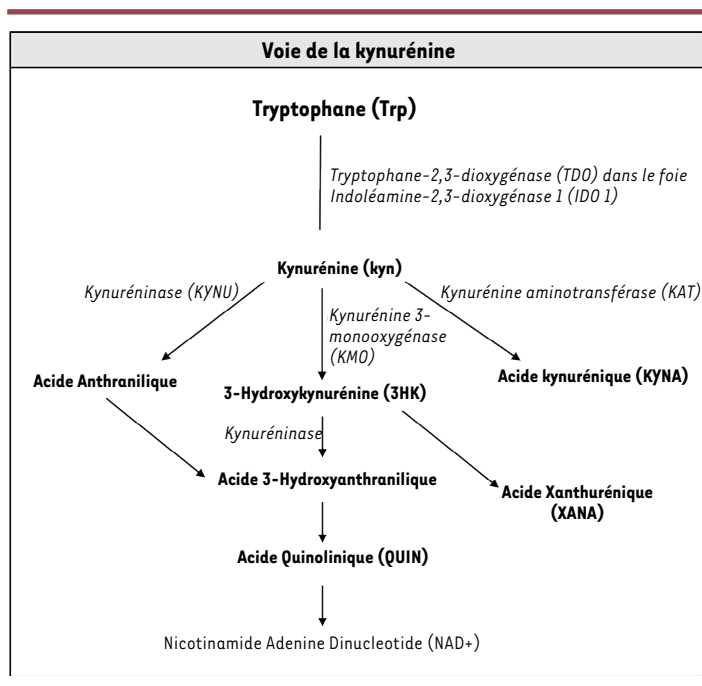
**Figure 1. Métabolisme du tryptophane et impact sur les maladies cardiométaboliques.** Les aliments tels que la viande rouge, les œufs ou ceux riches en fibres constituent une source de tryptophane (Trp) pour l'organisme. **1.** Une partie du Trp est absorbée au niveau de l'intestin grêle, où il est principalement converti par l'enzyme IDO (indoléamine 2,3-dioxygénase 1) en kynurénine (Kyn) et en métabolites dérivés de la Kyn. Le microbiote intestinal transforme une autre partie du Trp en métabolites d'indole, qui exercent un effet protecteur contre les maladies cardiométaboliques, incluant l'athérosclérose et l'insulino-résistance. Une dernière fraction du Trp est métabolisée en sérotonine, dont la production excessive peut avoir un effet délétère sur l'athérosclérose et favoriser l'obésité. **2.** Une partie du Trp absorbé passe par la veine porte et est métabolisée par l'enzyme TDO (tryptophane-2,3-dioxygénase) dans le foie, menant à la synthèse finale de NAD<sup>+</sup> (nicotinamide adénine dinucléotide). **3.** Au niveau des tissus périphériques, le Trp contribue également à la production de Kyn et de ses métabolites dérivés. En situation inflammatoire, cette synthèse est augmentée du fait de la surexpression d'IDO. Figure réalisée avec BioRender.

impliquée dans le métabolisme du Trp, mais aussi, plus faiblement, par l'isoforme IDO2. L'activité de l'enzyme IDO peut être fortement induite par divers stimuli inflammatoires, tels que l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), le lipopolysaccharide (LPS) [12] ou encore un régime alimentaire riche en graisses [13, m/s 14]. L'enzyme IDO1 est principalement active dans les cellules immunitaires, comme les macrophages et les cellules dendritiques, ainsi que dans les muqueuses, en particulier au niveau intestinal [15].

Dans le tractus gastro-intestinal, le métabolisme du Trp peut suivre trois voies cataboliques, qui peuvent être impactées par le microbiote intestinal : 1) la voie principale de la kynurénine (Kyn) via IDO1, essentiellement dans les cellules épithéliales intestinales ; 2) la voie des indoles qui consiste en la transformation du Trp, par le microbiote intestinal, en plusieurs molécules connues

sous le nom d'indoles, dont certains sont des ligands du récepteur AHR (*aryl hydrocarbon receptor*) ; et 3) la voie de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) dans les cellules entérochromaffines (EC)<sup>5</sup>, grâce à l'enzyme Trp hydroxylase 1 (TPH1) (Figure 1). Fait surprenant, plus de 90 % de la 5-HT est produite dans l'intestin, le reste (environ 10 %) dans le système nerveux central où intervient l'enzyme Trp hydroxylase 2 (TPH2) [16].

<sup>5</sup> Une cellule entérochromaffine est une cellule du tube digestif qui contient des monoamines (comme la sérotonine, par exemple). Ces cellules donnent des réactions positives argentophiles et chromaffines ainsi qu'une fluorescence jaune caractéristique (ndlr).



**Figure 2. Le métabolisme du tryptophane : voie de la kynurénine.** Dans la voie de la kynurénine (Kyn), le tryptophane (Trp) est métabolisé soit par l'Indoléamine-2,3-dioxygénase 1 (IDO 1), soit par la tryptophane-2,3-dioxygénase (TDO) au niveau du foie pour donner la Kyn. Celle-ci est ensuite métabolisée soit par la kynuréninase (KYNU) pour donner l'acide anthranilique puis l'acide 3-hydroxyanthranilique ; soit par la kynurénine 3- monooxygénase (KMO) pour donner la 3-hydroxykynurénine (3HK) et *in fine* l'acide quinolinique (QUIN) puis la NAD<sup>+</sup> ; soit par la kynurénine aminotransférase (KAT) conduisant à la synthèse de l'acide kynurénique (KYNA).

## Les métabolites du tryptophane

### La kynurénine (Kyn) et ses dérivées

Plus de 90 % du Trp est converti en kynurénine (Kyn) et en ses produits dérivés de dégradation, permettant la production de plusieurs métabolites exerçant différents rôles physiologiques. La Kyn est convertie en 3-hydroxykynurénine (3HK), puis peut être métabolisée selon trois grandes voies principales. La première est la voie de l'acide quinolinique (QUIN)/NAD<sup>+</sup>, où la Kyn est transformée en 3HK, puis en QUIN, un précurseur essentiel de la synthèse du NAD<sup>+</sup>, un cofacteur indispensable au métabolisme énergétique. La deuxième voie conduit à la formation de l'acide kynurénique (KYNA) sous l'action des kynurénine-aminotransférases (KAT). Enfin, la troisième voie mène, grâce à l'enzyme kynuréninase (KYNU), à la production de l'acide anthranilique, un composé pouvant ensuite être réorienté vers la synthèse de QUIN ou servir de produit final selon les tissus (Figure 2) [15].

### Les indoles

Le métabolisme du Trp dans l'intestin comprend la transformation directe du Trp par les micro-organismes intestinaux en plusieurs molécules communément appelées indoles. Il a été montré que la

tryptophanase, l'enzyme responsable de la conversion du Trp en métabolites d'indole, est exprimée dans plus de 85 espèces de bactéries Gram-positives et Gram-négatives, dont *Escherichia.coli*, *Bacteroides* spp., et *Clostridium* spp. [17]. Ces bactéries convertissent le Trp en divers métabolites indoliques, notamment l'indole et l'acide indole-3-acétique (IAA). L'IAA peut ensuite être métabolisé en skatole ou en indole-3-aldéhyde (IAld), qui représentent les produits finaux du métabolisme microbien du Trp. Par ailleurs, le Trp peut être décarboxylé par l'enzyme tryptophane décarboxylase pour produire la tryptamine, ou transformé par l'enzyme transaminase des acides aminés aromatiques (ARAT), en acide indole-3-pyruvique (IPyA), puis en acide indole-3-propionique (IPA) (Figure 3). De nombreuses espèces bactériennes restent probablement à identifier, et les voies enzymatiques microbiennes impliquées dans la production d'indole, ainsi que leur présence et leur activité au sein d'autres espèces commensales, restent à caractériser.

### La sérotonine (5-HT)

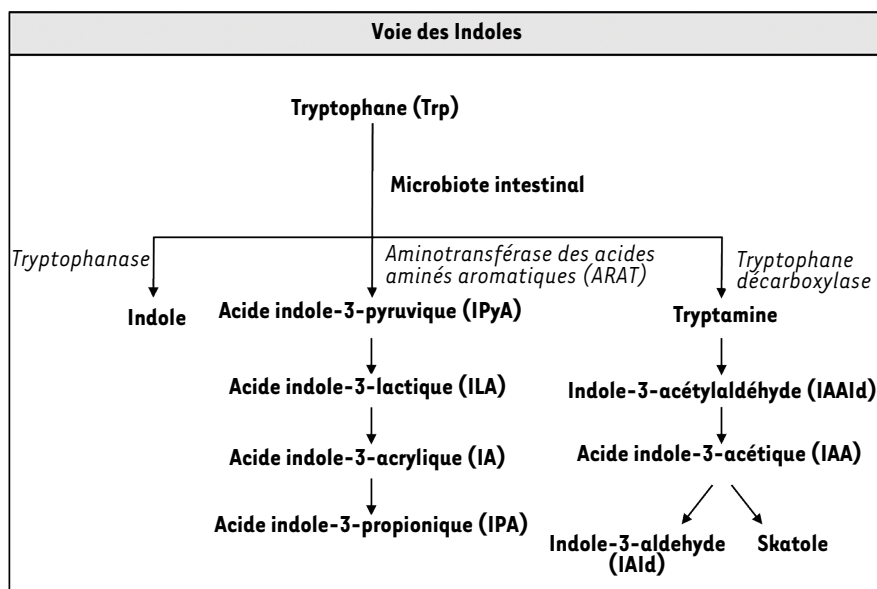
Le Trp restant, non métabolisé par la voie de la Kyn et par la voie de l'indole, conduit à la production intestinale et cérébrale de sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) grâce respectivement aux enzymes TPH1 et TPH2.

La 5-HT a des effets sur l'ensemble de l'organisme. Elle intervient dans différents processus biologiques et dans de nombreuses maladies. La majorité de la 5-HT est synthétisée dans les cellules entérochromaffines du duodénum par l'enzyme limitante TPH1, qui convertit le Trp en 5-hydroxytryptophane (5-HTP), qui est ensuite transformé en 5-HT par l'enzyme décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC). La 5-HT est également produite par un petit groupe de neurones du tronc cérébral et sous l'influence du microbiote. Fait notable, elle ne traverse pas la barrière hématoencéphalique, ce qui permet de moduler sa synthèse centrale ou périphérique sans interférence entre les deux compartiments.

## Rôle des métabolites du tryptophane

### La kynurénine et ses dérivés

Les produits finaux de la voie de la Kyn participent à la régulation de nombreux processus physiologiques de l'hôte, allant de la neurotransmission à la modulation de la réponse immunitaire. Parmi ces métabolites, l'acide kynurénique (KYNA) et l'acide quinolinique (QUIN) peuvent exercer des effets opposés : le premier est généralement considéré comme neuroprotecteur, notamment grâce à son action antagoniste sur certains récepteurs glutamatergiques, tandis que le second est



**Figure 3. Le métabolisme du tryptophane : voie des indoles.** Au niveau du microbiote intestinale, le tryptophane (Trp) peut-être métabolisé par trois voies différentes. Ainsi la *tryptophanase* permet la production des indoles ; alors que l'*aminotransférase des acides aminés aromatiques (ARAT)* va métaboliser le Trp pour donner l'acide indole-3-pyruvique (IPyA) puis l'acide indole-3-lactique (ILA) et l'acide indole-3-acrylique (IA) jusqu'à l'acide indole-3-propionique (IPA). Enfin, le Trp peut également être converti par la *tryptophane décarboxylase* en tryptamine puis en indole-3-acétylaldéhyde (IAAld) puis en acide indole-3-acétique (IAA) et aboutir à la synthèse d'indole-3-aldéhyde (IAld) et de skatole.

neurotoxique et proinflammatoire, favorisant le stress oxydatif et les lésions neuronales [18].

Sur le plan immunitaire, la Kyn a été associée à l'induction de cellules T régulatrices, suggérant un rôle globalement anti-inflammatoire, bien que cet effet reste débattu selon le contexte physiopathologique [19]. Les effets biologiques de l'IDO1, responsable de la conversion du Trp en Kyn, peuvent englober bien plus que son rôle dans la régulation de la réponse immunitaire. En particulier, il a été démontré que l'activité de l'IDO1 permettrait la relaxation des vaisseaux artériels lors du choc septique [20].

Au niveau intestinal, le rôle local de la Kyn et des métabolites dérivés demeure encore à préciser. Des travaux récents montrent que le KYNA exerce des effets protecteurs et immunorégulateurs sur la muqueuse intestinale, probablement grâce à l'activation du récepteur GPR35 (*G protein-coupled receptor 35*) couplé aux protéines G, qui est fortement exprimé dans les cellules épithéliales intestinales et les cellules immunitaires [21]. Le KYNA régule également la réponse immunitaire par son action agoniste sur le facteur de transcription AHR (*aryl hydrocarbon receptor*), dont l'activation limite la production de cytokines pro-inflammatoires dans plusieurs types cellulaires, notamment dans les macrophages [21, 22].

### Les indoles

L'AHR, connu principalement pour être activé par des facteurs exogènes tels que les xénobiotiques, peut également l'être par des facteurs endogènes comme la Kyn et ses dérivés, ainsi que par plusieurs métabolites microbiens indoliques. En effet, les indoles, via cette voie de signalisation dépendante de l'AHR, améliorent la fonction barrière des cellules épithéliales intestinales en régulant l'expression des gènes des jonctions serrées, comme ceux des claudines [23], et stimulent la production de mucus et de la cytokine IL-22 conduisant à la sécrétion de peptides antimicrobiens. En effet, dans le but de défendre l'hôte contre les pathogènes, l'IL-22 induit le relargage de peptides anti-

microbiens Reg3 $\beta$  et Reg3 $\gamma$  (*regenerate islet-derived protein*) par les cellules épithéliales intestinales. Ces peptides antimicrobiens exercent leur action en se liant à leurs cibles bactériennes par des interactions avec les peptidoglycanes présents dans la paroi de la majorité des bactéries.

Des études récentes ont montré que certaines bactéries intestinales peuvent décarboxyler le Trp pour produire de la tryptamine, un neurotransmetteur. Deux décarboxylases bactériennes du Trp, issues de Firmicutes<sup>6</sup> du microbiote intestinal humain, ont été identifiées et caractérisées, et la structure cristalline de l'une d'elles a permis de proposer un mécanisme catalytique précis. Bien que cette activité enzymatique soit rare parmi les bactéries, les données du *Human microbiome project*<sup>7</sup> indiquent qu'au moins 10 % des individus sains hébergent une souche bactérienne exprimant une Trp décarboxylase dans leur microbiote intestinal. Parmi celles-ci, *Clostridium sporogenes* a été identifiée comme exprimant une enzyme décarboxylase capable de convertir le Trp en tryptamine, un précurseur de sérotonine capable, au

<sup>6</sup> Les Firmicutes, représentent un des plus grands phylum du règne bactérien réunissant les actinobactéries (actinomycètes), les cyanobactéries, le groupe *Bacillus/Clostridium* et enfin le groupe *Thermus/Deinococcus*. Ces bactéries sont impliquées dans une variété de processus biochimiques essentiels, notamment la décomposition de la matière organique et la fermentation. Le groupe des Firmicutes est d'une grande importance en médecine, en raison de sa diversité et de l'effet de certaines de ses espèces sur la santé humaine. Par exemple, les bactéries du genre *Lactobacillus*, bien connues pour leurs effets bénéfiques sur la santé intestinale, appartiennent à cette division. Elles sont souvent utilisées comme probiotiques pour améliorer la digestion et renforcer le système immunitaire. En revanche, des genres comme *Clostridium* peuvent être pathogènes. Certaines espèces de ce genre sont responsables de maladies graves comme le tétanos, la botulisme, ou la toxine botulique (ndlr).

<sup>7</sup> <https://commonfund.nih.gov/hmp>

niveau du système nerveux central (SNC), d'interférer avec la production de 5-HT, mais également au niveau intestinal, en stimulant la libération de cette dernière par les cellules entérochromaffines [24]. De plus, la tryptamine peut également servir à la production d'autres métabolites indoliques, tels que l'IAA et l'IPA (Figure 3), via des voies oxydatives et réductrices [21]. Cet exemple illustre de manière claire comment le microbiote intestinal peut influencer la production de métabolites dérivés du tryptophane par l'hôte, et ainsi participer à la régulation de fonctions métaboliques, immunitaires et neuronales.

Il convient également de noter que l'indole stimule des cellules entéro-endocrines L, de l'épithélium intestinal, et induit la production de GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), une incrétiline qui stimule la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques. Cet effet pourrait expliquer en partie les résultats de la supplémentation en *Lactobacillus*, une souche bactérienne produisant des niveaux élevés de métabolites indoliques, qui, dans un modèle d'obésité et d'insulinorésistance, conduit à l'amélioration des paramètres métaboliques tout en maintenant la fonction de barrière intestinale [m/s 25].

### La sérotonine

Au niveau du système nerveux central, la sérotonine (5-HT) joue un rôle clé de neurotransmetteur dans la régulation de nombreuses fonctions cognitives (Figure 4). Étant donné l'importance de la sérotonine du système nerveux central en tant que neurotransmetteur, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), tels que la fluoxétine ou le chlorhydrate de fluoxétine (Prozac), sont largement utilisés pour traiter la dépression en inhibant les transporteurs de recapture de la sérotonine (SERT). Cette inhibition empêche la recapture de la sérotonine dans les neurones présynaptiques, augmentant ainsi sa disponibilité dans la synapse pour se lier aux récepteurs postsynaptiques et atténuer les symptômes dépressifs (Figure 4) [26]. La 5-HT peut être métabolisée secondairement en mélatonine, principalement au niveau de la glande pinéale<sup>8</sup>. Cette hormone circadienne favorise le sommeil et possède également des propriétés anti-inflammatoires [27].

Au niveau intestinal, la 5-HT constitue un médiateur neuro-entérique clé, libéré principalement par les cellules entérochromaffines en réponse à des stimuli mécaniques ou chimiques. Elle active les neurones intrinsèques<sup>9</sup> et extrinsèques du système nerveux entérique, modulant ainsi le péristaltisme, la motilité, la sécrétion, la vasodilatation ainsi que l'absorption des nutriments. L'inactivation de la 5-HT est assurée par le transporteur SERT, exprimé principalement à la membrane apicale des entérocytes, permettant de limiter l'excès de signalisation sérotoninergique après sa libération. Une stimulation excessive de la 5-HT peut entraîner une hyper-motilité intestinale, se traduisant par une augmen-

tation du tonus, des contractions spastiques, des douleurs abdominales de type colique et une accélération du transit pouvant conduire à une diarrhée (Figure 4) [27]. Une fois sécrétée par les cellules entérochromaffines, la sérotonine agit soit localement, de manière paracrine ou autocrine, soit elle est libérée dans la circulation systémique, où elle fonctionne comme une hormone. Dans le sang, la majeure partie de la 5-HT est stockée dans les plaquettes. Lors de l'activation plaquettaire, la 5-HT est libérée dans divers organes tels que le foie, le pancréas et le tissu adipeux, où elle régule leur homéostasie ou leur activité métabolique à la suite de l'activation de ses multiples récepteurs (Figure 4). Une complexité supplémentaire découle de la grande diversité des récepteurs de la 5-HT, dont au moins 14 sous-types répartis en sept familles (5-HT<sub>1</sub> à 5-HT<sub>7</sub>). Ces récepteurs présentent une expression variable selon les différents types cellulaires de l'organisme, contribuant à la diversité fonctionnelle des effets de la sérotonine.

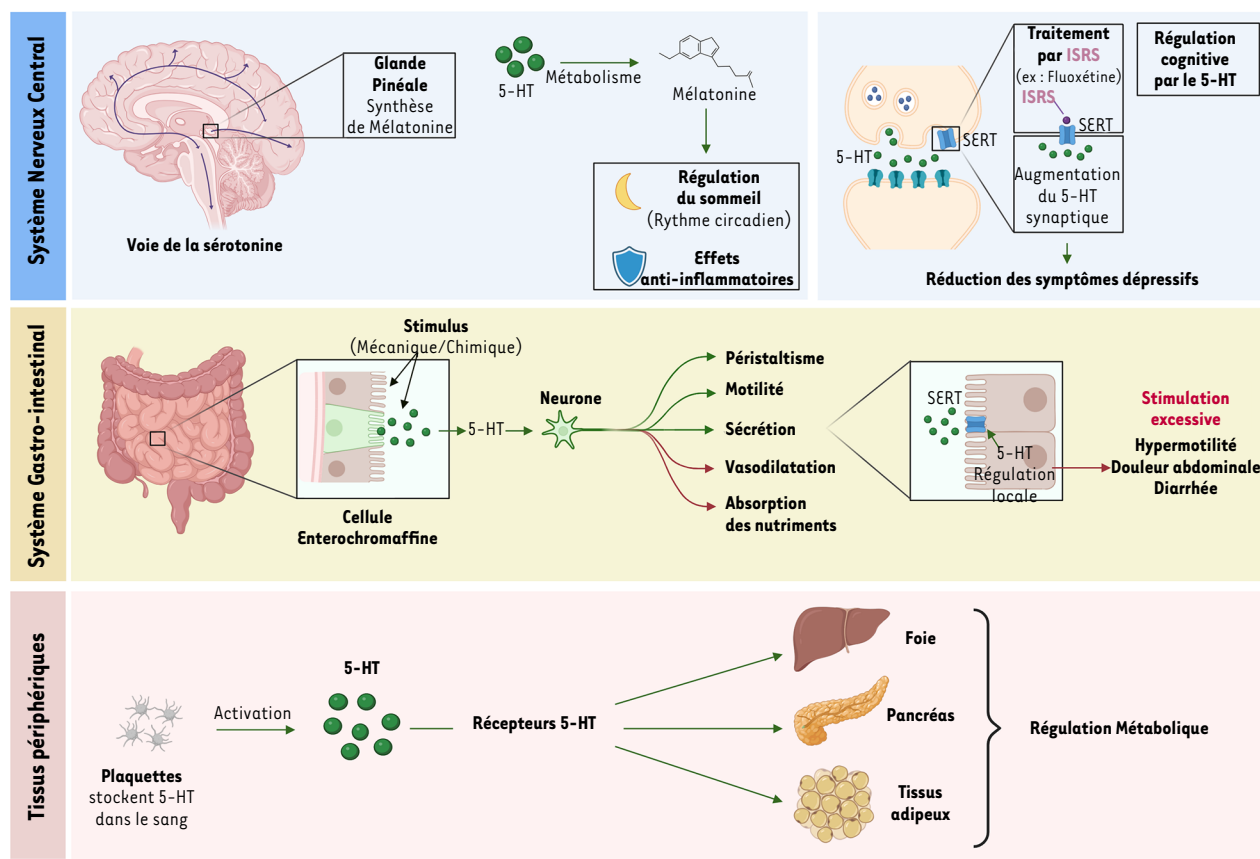
### Le microbiote intestinal : acteur clé du métabolisme du tryptophane

Outre son rôle central dans la dégradation et la conversion du Trp en métabolites indoliques, le microbiote intestinal régule également l'activité des enzymes clés du métabolisme du Trp, notamment l'IDO1 et la TPH1. Le microbiote intestinal joue un rôle déterminant dans la régulation de la voie de la kynurénine, notamment en modulant l'expression de l'IDO1. Plusieurs travaux montrent que la composition microbienne du microbiote et les métabolites qui en dérivent influencent directement ou indirectement l'activité d'IDO1, notamment via l'induction de réponses inflammatoires. Cette sensibilité de l'IDO1 au statut immunomicrobien constitue un point de convergence majeur avec les facteurs environnementaux. En particulier, l'alimentation, et plus spécifiquement un régime riche en graisses, contribue de manière significative à l'augmentation de l'expression et de l'activité d'IDO1, en raison de ses effets profonds sur la composition et la fonction du microbiote intestinal [13, 28]. Une étude récente rapporte en effet qu'un régime riche en graisses favorise l'accumulation de LPS dérivés du phylum *Proteobacteria*, entraînant l'activation de l'IDO1, ce qui se traduit par une élévation du Kyn et une diminution du Trp [29].

Au niveau de la voie de la 5-HT, le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans la régulation de la production de 5-HT intestinale. En effet, il a été rapporté que les souris axéniques, dépourvues de microbiote, présentent une réduction d'environ 2,8 fois de la sérotonine plasmatique, accompagnée d'une élévation des niveaux de Trp par rapport aux souris conventionnelles. Plus

<sup>8</sup> La glande pinéale, aussi appelée épiphyse ou glande épiphysaire, est une petite glande endocrine. Au niveau de son anatomie, elle est en forme de cône ou de pignon de pin située au milieu du cerveau, près de sa base, à l'arrière du mésencéphale, sous la surface du crâne. La glande pinéale produit, notamment, de la mélatonine, une hormone qui régule l'horloge interne et le sommeil (ndlr).

<sup>9</sup> Le fonctionnement de l'appareil digestif est assuré par le système nerveux végétatif, que l'on appelle extrinsèque car les centres nerveux sont situés en dehors de l'appareil digestif, mais aussi par un système nerveux intrinsèque appelé entérique. Le système nerveux entérique (SNE) est un réseau de neurones (ou plexus) situé dans la paroi du tube digestif, du pancréas et de la vésicule biliaire. Le SNE contient 200 à 600 millions de neurones chez l'être humain, c'est-à-dire autant que la moelle épinière et bien plus que dans tous les autres organes (ndlr).



**Figure 4. Rôle de la sérotonine centrale et périphérique.** Dans le système nerveux central, la sérotonine (5-HT) est impliquée dans la régulation de fonctions neurobiologiques majeures. Elle est métabolisée en mélatonine au niveau de la glande pinéale, contribuant ainsi à la régulation du rythme circadien, du sommeil et à certains effets anti-inflammatoires. Au niveau synaptique, la recapture de la 5-HT par le transporteur SERT module la transmission sérotoninergique. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), tels que la fluoxétine, augmentent la concentration synaptique de 5-HT, participant à la réduction des symptômes dépressifs et à la régulation cognitive. Dans le système gastro-intestinal, la sérotonine est principalement produite par les cellules entérochromaffines en réponse à des stimuli mécaniques ou chimiques. Elle agit localement sur les neurones entériques et régule le péristaltisme, la motilité intestinale, les sécrétions digestives, la vasodilatation et indirectement l'absorption des nutriments. Une stimulation excessive du système sérotoninergique intestinal peut entraîner une hypermotilité, des douleurs abdominales et des épisodes diarrhéiques. Au niveau sanguin, la sérotonine est stockée dans les plaquettes circulantes et libérée lors de leur activation. Elle exerce ses effets via l'activation de récepteurs spécifiques dans différents organes métaboliques, notamment le foie, le pancréas et le tissu adipeux, contribuant ainsi à la régulation du métabolisme énergétique et des fonctions cardiométaboliques. Figure réalisée avec BioRender.

particulièrement, certaines bactéries sporulées (Sp) indigènes du microbiote murin et humain stimulent directement la biosynthèse de la 5-HT par les cellules intestinales, et modulent efficacement les taux de 5-HT sérique, colique et fécale [16]. Rappelons, également, les données du *Human microbiome project* indiquant l'implication de *Clostridium sporogenes* dans la decarboxylation du Trp en tryptamine, un composé agissant sur les récepteurs sérotoninergiques du système nerveux central et stimulant la libération de la 5-HT par les cellules entérochromaffines [21, 24]. Les acides gras à chaîne courte, produits par la fermentation des fibres alimentaires par le microbiote, ont également été impliqués dans la stimulation de l'expression de TPH1 dans les cellules entérochromaffines [30]. De même, certains acides biliaires secondaires, tels que le

désoxycholate dérivé de la transformation microbienne du cholate, favorisent la biosynthèse intestinale de 5-HT [16].

### Métabolisme du tryptophane et maladies cardiométaboliques

Dans la cohorte DESIR (devenir des spondyloarthrites indifférenciées récentes)<sup>10</sup>, les niveaux de KYN, de KYNA et de QUIN étaient positivement associés à l'indice de masse corporelle (IMC) ainsi qu'à un indice de résis-

<sup>10</sup> <https://www.larhumatologie.fr/projet/cohorte-desir/>

tance à l'insuline HOMA2 (*homeostasis model assessment 2*) plus élevé. Une expression accrue d'IDO1 ainsi que des enzymes en aval de la voie de la Kyn, telles que KYNU, KMO (kynurenine 3-monooxygénase) et KAT, a également été mise en évidence dans le tissu adipeux des femmes obèses comparées aux femmes de corpulence normale [31].

Une étude a révélé de manière intrigante que les adipocytes, normalement peu connus pour exprimer IDO1, peuvent surexprimer cette enzyme pour produire de la Kyn. Au niveau mécanistique, les auteurs ont montré que la Kyn dérivée des adipocytes favorisait l'obésité et la résistance à l'insuline via l'activation de la voie AHR/STAT3/IL-6 (*signal transducer and activator of transcription 3 / interleukine 6*) [32], suggérant un rôle pathogène d'IDO1 dans le syndrome métabolique.

Dans la continuité de ces observations, des données cliniques ont montré une augmentation de la Kyn dans les fèces de patients obèses ou atteints de diabète de type 2. De plus, une invalidation globale d'IDO1 chez la souris améliore la sensibilité à l'insuline, préserve l'intégrité de la barrière muqueuse intestinale, réduit l'endotoxémie<sup>11</sup> et l'inflammation chronique, et régule positivement le métabolisme lipidique dans le foie et les tissus adipeux. Ces effets bénéfiques sont liés à un réacheminement du métabolisme du Trp vers une production d'IL-22 dépendante du microbiote, mécanisme abrogé par l'administration d'un anticorps neutralisant de l'IL-22 [28].

Concernant les métabolites d'indole produits par le microbiote, un ensemble de données tend à montrer un rôle protecteur de ces métabolites dans plusieurs maladies inflammatoires [6]. Des données récentes ont mis en évidence de faibles niveaux de métabolites d'indole, notamment l'IAA (*indole-3-acetic acid*) et l'IPA (acide indole-3-propionique), chez les patients atteints de diabète de type 2 [14].

Quant à la voie de la sérotonine, des études expérimentales ont montré qu'elle exerce un rôle obésogène en réduisant la formation de la graisse brune et donc la thermogénèse, et que, à l'inverse, la délétion génétique ou l'inhibition pharmacologique de TPH1, combinée à un régime riche en graisses, confère une protection contre l'obésité, la résistance à l'insuline et la stéatose hépatique<sup>12</sup>. Ce mécanisme implique une augmentation de la dépense énergétique médiée par le tissu adipeux brun [33]. Cet effet semble être lié de manière inattendue à un rôle local de TPH1 dans le tissu adipeux, bien que l'intestin soit le site principal de production de la 5-HT. Cependant, la transposition de ces résultats à l'être humain demeure limitée, étant donné la faible présence de tissu adipeux brun et sa diminution progressive avec l'âge. Chez l'être humain, l'obésité se caractérise par une signalisation sérotoninergique perturbée [34]. Des perturbations précoces de cette voie sont observées dès les phases de surconsommation alimentaire, suggérant qu'elles pourraient contribuer à l'initiation puis au maintien du surpoids et de l'obésité. Les stratégies pharmacologiques ciblant des sous-types spécifiques de récepteurs de la 5-HT ont montré leur capacité à moduler la prise alimentaire et le poids corporel. Cepen-

dant, leur utilisation clinique demeure limitée en raison d'effets secondaires périphériques. Par ailleurs, la compréhension du rôle de la 5-HT dans la régulation métabolique est compliquée par la dualité de ses effets : au niveau central, elle exercerait principalement une action anorexigène, tandis qu'en périphérie elle favorise le stockage énergétique, participant ainsi à un effet potentiellement obésogène. Chez les sujets obèses, une diminution globale du signal sérotoninergique a été observée [34], mais les mécanismes impliqués restent difficiles à interpréter. Dans l'ensemble, les interactions entre 5-HT, comportement alimentaire et métabolisme demeurent encore complexes à élucider chez l'être humain, et l'essentiel des connaissances actuelles repose sur des modèles murins, nécessitant une prudence dans l'extrapolation des données.

Dans les maladies cardiovasculaires, des études cliniques ont montré qu'un rapport élevé Kyn/Trp, basé sur leurs niveaux circulants, est associé à des facteurs de risque cardiovasculaire et à un pronostic défavorable chez les patients atteints de coronaropathie, ainsi que dans des populations supposées saines [35]. De plus, des niveaux plasmatiques de KYNA, un métabolite de la voie de la Kyn, prédisaient la mortalité et la récurrence d'infarctus du myocarde [36].

Des données expérimentales chez la souris ont montré que l'IDO1 exprimée dans les cellules endothéliales cardiaques semble jouer un rôle pathogène en produisant de la Kyn via l'augmentation du stress oxydatif et en conduisant à l'apoptose des cardiomyocytes dans un modèle expérimental d'infarctus du myocarde [37] ou d'hypertrophie cardiaque [38]. Plus récemment, il a été démontré que la Kyn agit à la fois sur les cardiomyocytes et les fibroblastes cardiaques en activant l'AHR, induisant une surexpression de gènes associés à l'hypertrophie et à la fibrose dans un modèle de remodelage cardiaque provoqué par surcharge de pression [39]. Par ailleurs, l'activité d'IDO1 s'est avérée délétère dans le développement des anévrismes<sup>13</sup>, en favorisant l'expression de métalloprotéinases dans les cellules musculaires lisses vasculaires [40] ainsi que l'apoptose de ces dernières [41]. Quant à l'athérosclérose, le rôle d'IDO1 reste débattu dans les modèles murins. Des études utilisant des souris soumises à un régime riche en cholestérol et avec une délétion d'IDO1 dans les cellules de la moelle osseuse ont montré des résultats controversés, présentant soit des effets pro-athérogéniques [36], soit au contraire des effets athéroprotecteurs [42].

<sup>11</sup> L'endotoxémie est une manifestation physiopathologique causée par une bactérie dans le sang ou une bactérie dans une lésion libérant une grande quantité d'endotoxine dans le sang ou par l'injection d'une grande quantité de liquide contaminé par une endotoxine.

<sup>12</sup> La stéatose hépatique, qu'elle soit alcoolique ou non alcoolique, désigne l'accumulation anormale de graisse dans les cellules du foie (ndlr).

<sup>13</sup> L'anévrisme est une dilatation de la paroi d'une artère. Il affecte principalement l'aorte, le cœur ou le cerveau. La rupture d'un anévrisme, quelle que soit sa localisation, est une complication grave, avec un risque de mortalité (ndlr).

Bien que l'IDO1 soit l'enzyme principale responsable du catabolisme du Trp dans l'intestin, les études explorant son rôle local spécifique sont rares. Dans une étude récente, l'invalidation génétique d'IDO1 dans les cellules épithéliales intestinales dans un modèle murin d'athérosclérose a entraîné une inflammation intestinale significative, une dysbiose<sup>14</sup>, une réduction de la production d'indoles et une aggravation de l'athérosclérose, soulignant le rôle protecteur d'IDO1 intestinal [13].

Ces résultats soulignent le rôle complexe de l'activité d'IDO1, inhérente aux tissus et aux cellules, conduisant à la production de divers métabolites issus du Trp pouvant être délétères ou protecteurs selon le contexte pathologique. Ces divergences pourraient également s'expliquer par l'expression large d'IDO1 dans différents tissus et cellules, affectant différemment ces compartiments.

Concernant les métabolites indoliques produits par le microbiote, l'IPA est celui dont le niveau est le plus diminué chez les patients atteints de coronaropathie, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF)<sup>15</sup> [43]. De plus, les niveaux circulants d'IPA sont négativement corrélés à la prévalence et à la sévérité de l'athérosclérose [44].

Dans les modèles expérimentaux, la supplémentation en IPA protège contre la dysfonction diastolique dans un modèle expérimental de HFpEF, en restaurant au moins partiellement la formation de NAD<sup>+</sup> cardiaque via l'activation d'AHR [43], suggérant un effet à distance sur le cœur. Par ailleurs, la supplémentation en indoles protège contre l'athérosclérose et l'inflammation au sein des plaques athéromateuses [13]. L'IPA pourrait contribuer à ces effets, au moins en partie, en favorisant le transport inverse du cholestérol par les macrophages, ce qui diminuerait la formation des macrophages gorgés de lipides appelés « cellules spumeuses » [44].

Un autre métabolite dérivé du Trp pouvant influencer les maladies cardiovasculaires est la sérotonine. Des études observationnelles ont rapporté des associations entre les niveaux circulants de 5-HT et les maladies cardiovasculaires [45]. Ces données sont cohérentes avec le rôle pro-coagulant de la 5-HT et avec des études expérimentales montrant que la 5-HT contenue dans les plaquettes aggrave l'infarctus du myocarde en déclenchant la dégranulation des neutrophiles [45, 46]. Il a également été montré que l'inhibition de TPH1, dans un modèle expérimental d'athérosclérose, réduit la production intestinale de 5-HT et atténue à la fois l'inflammation et l'athérosclérose dans les plaques [13].

## Conclusions et perspectives

L'ensemble des données présentées met en évidence la position centrale du métabolisme du Trp dans l'interconnexion entre nutrition, microbiote intestinal, inflammation et métabolisme énergétique. Les voies de la kynurénine, des indoliques et de la sérotonine constituent de véritables carrefours biochimiques intégrant les signaux nutrition-

nels, immunitaires et microbiotiques. Leur dérégulation contribue à la persistance d'un état inflammatoire chronique de bas grade et à la progression des maladies cardiométaboliques (obésité, diabète, athérosclérose) ainsi que d'autres maladies inflammatoires.

La compréhension fine des processus impliqués, notamment le mode de régulation des enzymes clés, telles qu'IDO1 et TPH1, ainsi que celui de récepteurs comme l'AHR, ouvre la voie au développement d'une médecine de précision métabolique. Dans ce contexte, il demeure essentiel de poursuivre la caractérisation approfondie des différentes voies du métabolisme du tryptophane afin d'identifier des cibles thérapeutiques pertinentes. Concernant l'enzyme IDO1, son inhibition apparaît inadaptée au regard de ses fonctions pléiotropes, fortement dépendantes du tissu considéré. Par ailleurs, bien que les dérivés indoliques aient longtemps été considérés comme exclusivement produits par le microbiote intestinal, des travaux récents suggèrent que certaines cellules de l'hôte pourraient également contribuer à leur production via l'enzyme IL4I1 (*interleukine-4 induced gene 1*) [47]. Ces observations nécessitent toutefois d'être approfondies afin d'en établir la réalité et la pertinence physiopathologique de ce mécanisme.

Les profils métaboliques individuels, fondés sur la répartition spécifique des métabolites du Trp (kynurénine, indoles, sérotonine, IPA, etc.), pourraient servir de biomarqueurs du risque cardiométabolique et permettre de prédire le degré d'inflammation, ainsi que la réponse aux interventions nutritionnelles ou pharmacologiques. Les futures approches thérapeutiques devront reposer sur une correction personnalisée des déséquilibres métaboliques, en s'appuyant sur la modulation du microbiote intestinal, l'inhibition sélective de TPH1 afin de réduire la sérotonine périphérique pro-inflammatoire sans affecter la neurotransmission centrale, la restauration de la balance Trp/Kyn, par des interventions nutritionnelles adaptées ou par des inhibiteurs d'IDO1 selon le contexte inflammatoire, ainsi que sur une optimisation alimentaire en fibres et en acides gras insaturés pour renforcer la fonction barrière intestinale et limiter l'endotoxémie<sup>16</sup>.

En perspective, une approche intégrée combinant métabolomique, microbiomique et outils d'intelligence artificielle permettra d'identifier des signatures métaboliques individualisées associées à l'inflammation chronique. Une telle stratégie contribuera à la mise au point d'interventions nutritionnelles et thérapeutiques sur mesure, capables de corriger précocement les désé-

<sup>14</sup> La dysbiose se définit comme une altération de la symbiose existant entre un être humain et son microbiote intestinal (ndlr).

<sup>15</sup> L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) est un syndrome clinique dans lequel les patients présentent des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque en raison d'une pression de remplissage ventriculaire gauche (VG) élevée malgré une fraction d'éjection VG normale ou quasi normale (ndlr).

<sup>16</sup> L'endotoxémie est une affection médicale caractérisée par la présence d'endotoxines, principalement du lipopolysaccharide (LPS), dans le sang (ndlr).

équilibres métaboliques, de réduire l'inflammation systémique et de prévenir le développement des maladies cardiométaboliques ainsi que d'autres maladies liées à une inflammation chronique de bas grade. ♦

## SUMMARY

### Tryptophan metabolism: a key player in cardiometabolic diseases

Tryptophan (Trp), an essential amino acid, plays a central role in metabolism, inflammation, immunity, and energy homeostasis. It is primarily metabolized through the kynurenine, indole, and serotonin pathways, generating metabolites with either protective or harmful effects depending on the physiological and tissue context. Dysregulation of these pathways contributes to obesity, diabetes, and cardiovascular diseases. Understanding these mechanisms paves the way for personalized nutritional and therapeutic strategies to prevent and manage cardiometabolic diseases. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

Les autrices déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## RÉFÉRENCES

- Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Worldwide trends in metabolic syndrome from 2000 to 2023: a systematic review and modelling analysis. *Nat Commun* 2025; 17: 573.
- Mocumbi AO. Cardiovascular health care in low- and middle-income countries. *Circulation* 2024; 149: 557–9.
- Ballena-Caicedo J, Zuzunaga-Montoya FE, Loayza-Castro JA, et al. Global prevalence of dyslipidemias in the general adult population: a systematic review and meta-analysis. *J Health Popul Nutr* 2025; 44: 308.
- Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, et al. Interleukin-1 $\beta$  inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the canakinumab anti-inflammatory thrombosis outcomes study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162: 597–605.
- Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2016; 109: 708–15.
- Mouttoulingam N, Taleb S. Exploring tryptophan metabolism in cardiometabolic diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2025; 36: 733–43.
- Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *Med Sci (Paris)* 2016; 32: 961–7.
- Boudaud M, Arnone D, Touly N, et al. Biodiversité du microbiote intestinal et alimentation moderne. *Med Sci (Paris)* 2026; 42: 65–70.
- Hays KE, Pfaffinger JM, Ryznar R. The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids, and implications for host health and disease. *Gut Microbes* 2024; 16: 2393270.
- Zhang X, Kapoor D, Jeong S-J, et al. Identification of a leucine-mediated threshold effect governing macrophage mTOR signalling and cardiovascular risk. *Nat Metab* 2024; 6: 359–77.
- Bröer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 2008; 88: 249–86.
- Andrukhov O, Hong JS-A, Andrukhova O, et al. Response of human periodontal ligament stem cells to IFN- $\gamma$  and TLR-agonists. *Sci Rep* 2017; 7: 12856.
- Chajadine M, Laurans L, Radecke T, et al. Harnessing intestinal tryptophan catabolism to relieve atherosclerosis in mice. *Nat Commun* 2024; 15: 6390.
- Laurans L, Taleb S. IDO, une enzyme dangereuse pour l'obésité. *Med Sci (Paris)* 2018; 34: 660–1.
- Taleb S. Tryptophan dietary impacts gut barrier and metabolic diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 2113.
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264–76.
- Lee J-H, Lee J. Indole as an intercellular signal in microbial communities. *FEMS Microbiol Rev* 2010; 34: 426–44.
- Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski PJ, et al. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 465–77.
- Seo S-K, Kwon B. Immune regulation through tryptophan metabolism. *Exp Mol Med* 2023; 55: 1371–9.
- Wang Y, Liu H, McKenzie G, et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat Med* 2010; 16: 279–85.
- Gao J, Xu K, Liu H, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 13.
- Opitz CA, Litzenburger UM, Sahm F, et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 2011; 478: 197–203.
- Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, et al. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 228–33.
- Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermanic P, et al. discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe* 2014; 16: 495–503.
- Agus A, Sokol H. Tryptophane et dérégulations métaboliques, un nouvel enjeu pour la santé. *Med Sci (Paris)* 2019; 35: 213–5.
- Hombert JR, Schubert D, Gaspar P. New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs. *Trends Pharmacol Sci* 2010; 31: 60–5.
- Hung LY, Alves ND, Del Colle A, et al. Intestinal epithelial serotonin as a novel target for treating disorders of gut-brain interaction and mood. *Gastroenterology* 2025; 168: 754–68.
- Laurans L, Venteclef N, Haddad Y, et al. Genetic deficiency of indoleamine 2,3-dioxygenase promotes gut microbiota-mediated metabolic health. *Nat Med* 2018; 24: 1113–20.
- Sun P, Wang M, Liu Y-X, et al. High-fat diet-disturbed gut microbiota-colonocyte interactions contribute to dysregulating peripheral tryptophan-kynurenine metabolism. *Microbiome* 2023; 11: 154.
- Reigstad CS, Salmonson CE, III JFR, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *The FASEB J* 2015; 29: 1395–403.
- Favennec M, Hennart B, Caiazzo R, et al. The kynurenine pathway is activated in human obesity and shifted toward kynurenine monooxygenase activation. *Obesity* 2015; 23: 2066–74.
- Huang T, Song J, Gao J, et al. Adipocyte-derived kynurenine promotes obesity and insulin resistance by activating the AhR/STAT3/IL-6 signaling. *Nat Commun* 2022; 13: 3489.
- Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nat Med* 2015; 21: 166–72.
- van Galen KA, ter Horst KW, Serlie MJ. Serotonin, food intake, and obesity. *Obes Rev* 2021; 22: e13210.
- Taleb S. Are tryptophan metabolites new predictive biomarkers for CVD? *Atherosclerosis* 2023; 387: 117385.
- Metghalchi S, Ponnuswamy P, Simon T, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase fine-tunes immune homeostasis in atherosclerosis and colitis through repression of interleukin-10 production. *Cell Metab* 2015; 22: 460–71.
- Melhem NJ, Chajadine M, Gomez I, et al. Endothelial cell indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters cardiac function after myocardial infarction through kynurenine. *Circulation* 2021; 143: 566–80.
- Wang Y, Song J, Yu K, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 deletion-mediated kynurenine insufficiency inhibits pathological cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2023; 80: 2099–111.
- Shi B, Zhang X, Song Z, et al. Targeting gut microbiota-derived kynurenine to predict and protect the remodeling of the pressure-overloaded young heart. *Sci Adv* 2023; 9: eadg7417.
- Wang Q, Ding Y, Song P, et al. Tryptophan-derived 3-hydroxyanthranilic acid contributes to angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation in mice in vivo. *Circulation* 2017; 136: 2271–83.
- Metghalchi S, Vandestienne M, Haddad Y, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase knockout limits angiotensin II-induced aneurysm in low density lipoprotein receptor-deficient mice fed with high fat diet. *PLoS One* 2018; 13: e0193737.
- Cole JE, Astola N, Cribbs AP, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 is protective in atherosclerosis and its metabolites provide new opportunities for drug development. *Proc Natl Acad Sci* 2015; 112: 13033–8.
- Wang Y-C, Koay YC, Pan C, et al. Indole-3-propionic acid protects against heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Res* 2024; 134: 371–89.
- Xue H, Chen X, Yu C, et al. Gut microbially produced indole-3-propionic acid inhibits atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and its deficiency is causally related to atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ Res* 2022; 131: 404–20.
- Nunzi E, Pariano M, Costantini C, et al. Host-microbe serotonin metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2025; 36: 83–95.
- Mauler M, Herr N, Schoenichen C, et al. Platelet serotonin aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury via neutrophil degranulation. *Circulation* 2019; 139: 918–31.
- Sadik A, Somaribas Patterson LF, Öztürk S, et al. il41l is a metabolic immune checkpoint that activates the AHR and promotes tumor progression. *Cell* 2020; 182: 1252–70.e34.

**TIRÉS À PART**  
S. Taleb