

The background features a dark blue, swirling vortex-like pattern that creates a sense of depth and movement. Scattered throughout this vortex are numerous spherical particles of varying sizes, each covered in smaller, lighter-colored dots, resembling a microscopic view of a microbiome or a collection of viruses. Two horizontal pink lines are positioned above and below the main title text.

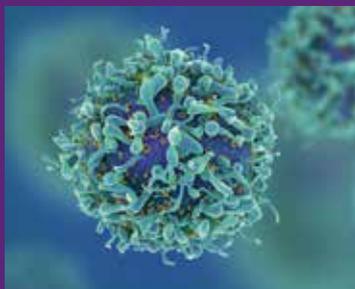
# MICROBIOTE INTESTINAL ET **DÉFENSES IMMUNITAIRES**

BIOCODEX   
*Microbiota Institute*

**Souvent qualifié de « nouvel organe » dans la littérature, le microbiote intestinal jouerait également un rôle dans l'immunité.** Les implications de cette fonction insoupçonnée dans la physiologie normale et pathologique du corps humain seraient considérables : du diabète de type I en passant par les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les réactions de rejet de greffon contre l'hôte et même la prévention de certaines infections... Le microbiote intestinal pourrait-il donc devenir un « nouvel organe immunitaire » ?

# SOMMAIRE

---



1

## RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LE DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le microbiote Intestinal, premier rempart contre les agressions  
P. 5

Rôle du microbiote intestinal dans la régulation immunitaire  
P. 6

**PAROLE D'EXPERT**  
Pr Patrice Debré P. 14



2

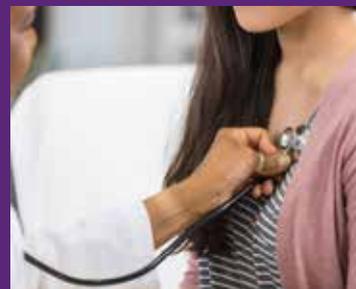
## INTERACTIONS ET PATHOLOGIES

Diabète de Type I  
P. 8

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin  
P. 9

Transplantation de cellules souches et rejet de greffes  
P. 10

Infections respiratoires  
P. 11

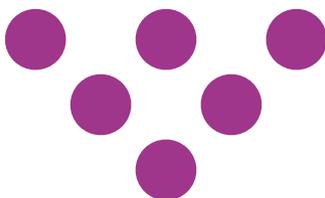


3

## MODULATION DU MICROBIOTE : QUELLE PLACE ?

Prévenir le risque de rejet de greffe  
P. 12

Stimulation des réponses immunitaires innée et adaptative  
P. 13

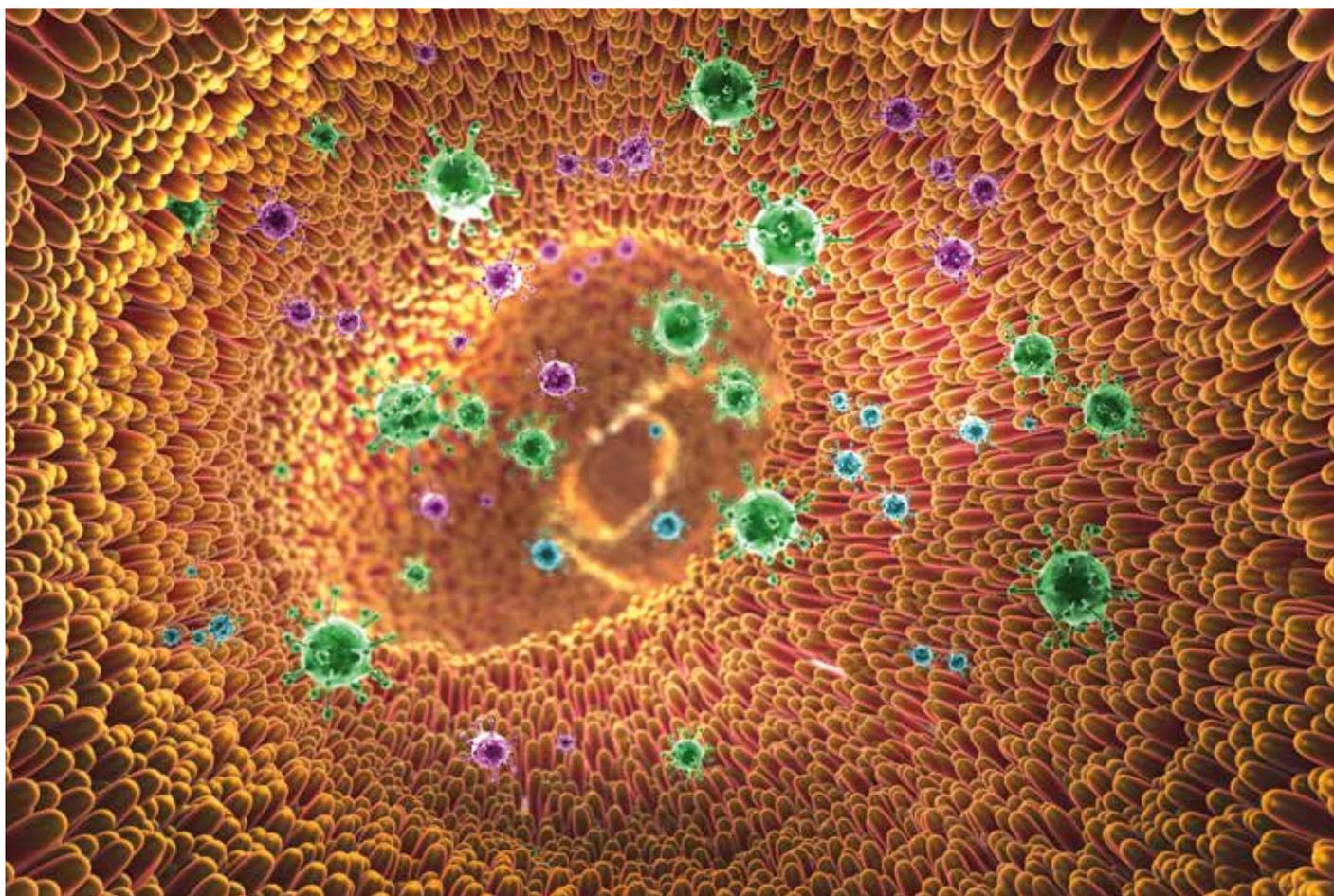


1



# RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LE DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

On savait le système immunitaire naif dans les tout premiers instants de la vie et en évolution constante au gré des contacts antigéniques ultérieurs. On lui découvre aujourd'hui un adjuvant dans sa structuration : le microbiote intestinal, présent dès les prémices de sa formation et qui ne la quitte plus ensuite. Un équilibre reposant sur des interactions complexes s'établit ainsi de manière précoce et permet la cohabitation des acteurs.



Lumière intestinale.

# Le microbiote intestinal, premier rempart contre les agressions

**Siège de l'interface entre le système immunitaire et le microbiote intestinal, la barrière épithéliale est un lieu-clé où s'établit un véritable dialogue entre l'immunité de l'hôte et ses bactéries.**



Avec ses  $10^{14}$  micro-organismes, le microbiote intestinal aurait tôt fait d'envahir son hôte si une coexistence pacifique ne s'était pas établie entre eux au fil de l'évolution. La barrière intestinale est la première garante de cette cohabitation : les cellules épithéliales de l'intestin sécrètent un mucus épais dans lequel les bactéries de la lumière intestinale puisent des ressources nutritives, sans toutefois pouvoir la franchir dans des conditions non-pathologiques.

## UN ÉQUILIBRE MULTIFACTORIEL

Les échanges constants entre hôte et microbiote se révèlent fondamentaux pour l'équilibre physiologique de l'immunité intestinale. Dans les cryptes villositaires de l'intestin grêle, la fixation de bactéries sur certains récepteurs (NOD2<sup>1</sup>) des cellules de Paneth<sup>2</sup> provoque la production de peptides antimicrobiens comme le lysozyme. L'activation des *Toll-like receptors* (TLR) par des bactéries au niveau de la membrane

des cellules épithéliales et lymphoïdes déclenche le recrutement de phagocytes, de lymphocytes et de cellules dendritiques (acteurs de l'immunité innée) situés dans la couche sous-épithéliale. Ce déclenchement s'opère *via* la voie de signalisation NF- $\kappa$ B, elle-même régulée par les acides gras à chaîne courte (AGCC) produits par certaines souches bactériennes et par la production de chimiokines et de cytokines<sup>3</sup>. Un équilibre règne ainsi entre intégrité de la muqueuse intestinale, activation bactérienne des défenses immunitaires et régulation des réponses engagées par le microbiote lui-même. La perturbation d'un seul de ces maillons entraîne des processus inflammatoires chroniques.

## MODE D'ACCOUCHEMENT ET ALIMENTATION INFANTILE, DEUX FACTEURS CAPITAUX

Les nourrissons nés par césarienne ont une proportion plus élevée de lymphocytes B que ceux nés par voie basse, signe d'une immunité plus active dès la période néo-natale<sup>4</sup>. Le lait maternel favorise également le développement des défenses naturelles et la maturation intestinale par sa composition et ses apports : lysozyme ; IgA, des anticorps situés à la surface de la muqueuse intestinale ; caséine kappa (dont les produits de dégradation peuvent entrer en compétition avec des pathogènes au niveau des récepteurs des cellules épithéliales intestinales chez les enfants allaités) ; lactoferrine, dont le produit de dégradation – la lactoferricine – est un peptide antimicrobien à action bactériostatique et bactéricide. Il contient également environ  $10^9$  bactéries/L ainsi que des fructanes, des prébiotiques qui favorisent la croissance des bifidobactéries et des lactobacilles. Quant aux laits maternisés, ils promeuvent davantage la multiplication d'entérocoques et d'entérobactéries<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2

<sup>2</sup> Cellules épithéliales situées au fond des cryptes villositaires de l'intestin grêle et impliquées dans la défense immunitaire du système digestif

<sup>3</sup> Gaboriau-Routhiau V et al. *Microbiote intestinal et développement du système immunitaire*. Médecine/Science. 2016

<sup>4</sup> Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. *The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view*. Cell (2012) 148(6):1258–70. doi:10.1016/j.cell.2012.01.035

Cited in Lazar V et al. *Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer*. Frontiers in Immunology. 15 August 2018

<sup>5</sup> Lazar V et al. *Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer*. Frontiers in Immunology. 15 August 2018

En participant à la régulation des réponses immunitaires innée et adaptative, le microbiote intestinal devient l'une des clés de voûte des mécanismes de défense, particulièrement grâce à la présence de bactéries spécifiques : les bactéries segmentées filamenteuses (SFB, pour *Segmented Filamentous Bacteria*)<sup>3</sup>. Capable d'exercer une action sur l'immunité, le microbiote peut à son tour être contrôlé par ce même système immunitaire au niveau de sa composition et de sa diversité.

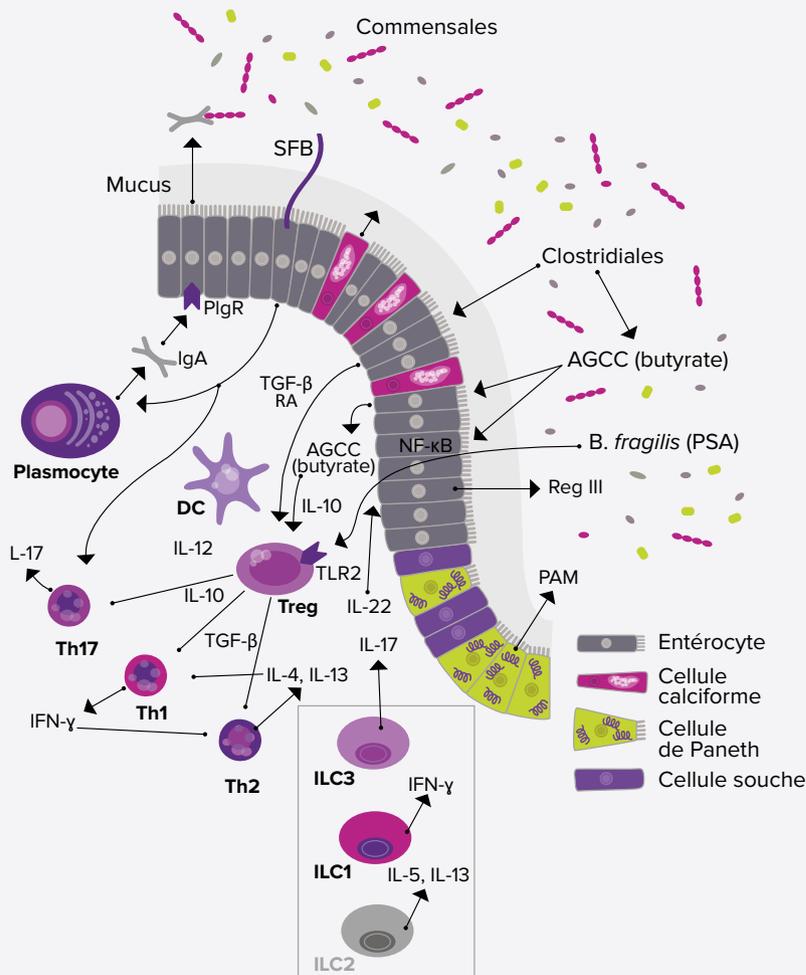
## Rôle du microbiote intestinal dans la régulation immunitaire<sup>3,5</sup>

Entre autres cellules spécialisées de l'immunité innée, les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont une population de lymphocytes qui ne possèdent pas de récepteurs d'antigène spécifique<sup>6</sup>. Récemment identifiées, elles sont groupées en trois catégories en fonction du type de cytokines sécrétées : ILC1 produisant de l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et proches des lymphocytes T auxiliaires (*T helper*) Th1, ILC2 proches des Th2 (IL-

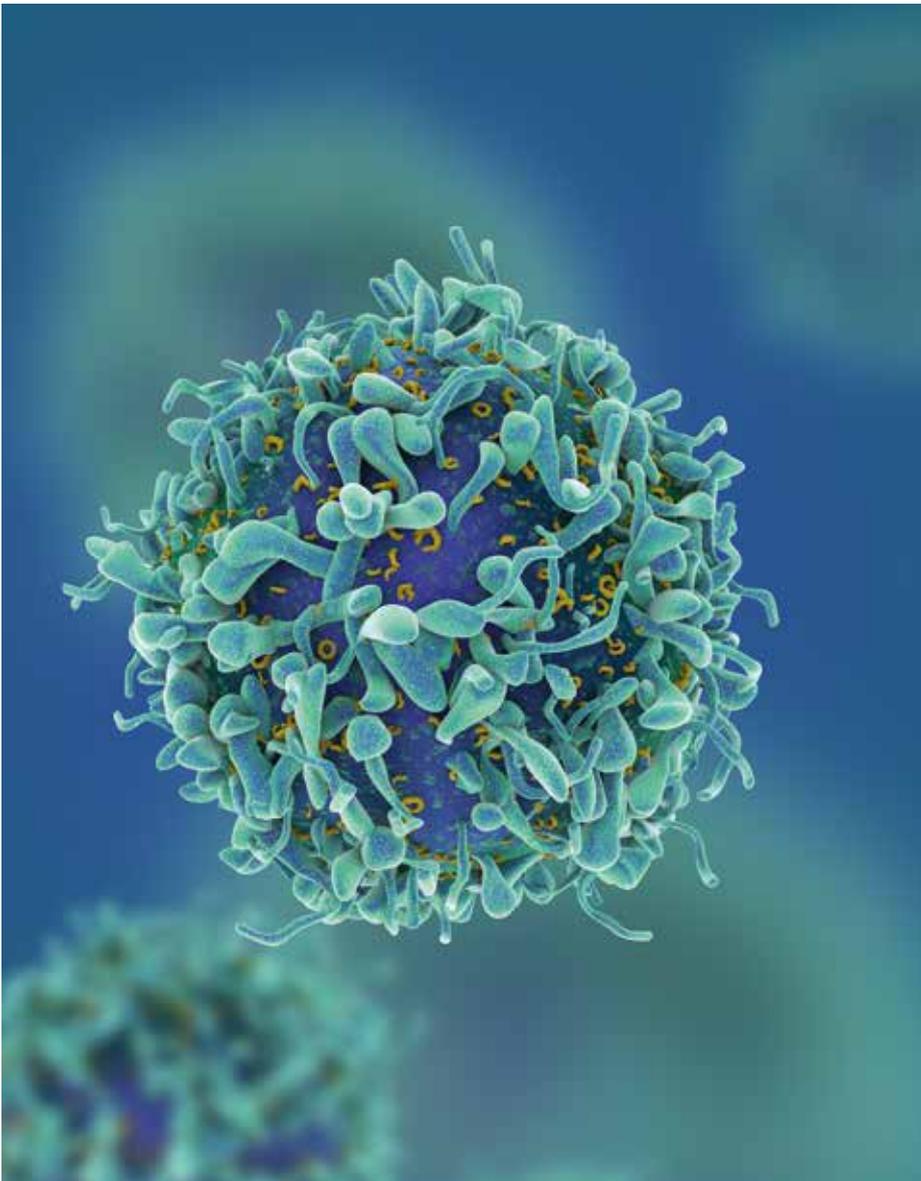
5, IL-6, IL-13) et ILC3 proches des Th17 (IL-17, IL-22). Les études sur le microbiote et les ILC, actuellement en plein développement, montrent également que le microbiote serait nécessaire au développement et aux fonctions des ILC, en particulier du groupe 3. Ces ILC3 sont la principale source intestinale d'IL-22, une cytokine centrale pour la production de protéines antimicrobiennes<sup>6</sup>.

**FIGURE 1:**  
**DIALOGUE ENTRE MICROBIOTE INTESTINAL ET SYSTÈME IMMUNITAIRE<sup>6</sup>**

SFB : *segmented filamentous bacteria*  
 AGCC : acides gras à chaîne courte  
 PSA : polysaccharide capsulaire A  
 PAM : peptide antimicrobien  
 PlgR : *polymeric Ig receptor*  
 Ig : immunoglobuline  
 TGF : *Transforming growth factor*  
 RA : acide rétinoïque  
 IL : interleukine  
 DC : cellule dendritique  
 Th : lymphocyte T *helper*  
 IFN : interféron  
 ILC : cellule lymphoïde innée  
 NF- $\kappa$ B : *Nuclear factor-kappa B*  
 Reg III : *Regenerating islet-derived genes III*  
 Treg : lymphocyte T régulateur



<sup>6</sup> Marteau P, Dore J. *Le microbiote intestinal, un organe à part entière*, chapitre « microbiote intestinal et système immunitaire ». John Libbey Eurotext. 2017



Lymphocyte T.

## IMMUNITÉ ADAPTATIVE

Le microbiote intestinal est également au cœur de l'activation de la réponse adaptative. Au niveau des lymphocytes T (LT), il induit la maturation de LT naïfs en Th17 producteurs d'IL-17 qui stimulent la production de peptides antimicrobiens par l'épithélium intestinal. Il permet aussi la synthèse de certains LT CD4+ régulateurs (les Treg) qui ont une action anti-inflammatoire. Enfin, il contribue au développement de tissus lymphoïdes secondaires de l'intestin où sont stockés

les LT de réserve. Concernant les lymphocytes B (LB), le microbiote intestinal assure, par la voie de l'IL-17, le passage des IgA sécrétoires (produits par les LB) à travers la muqueuse intestinale pour rejoindre la lumière et y neutraliser les toxines et bactéries nocives. Entre réponses IgA fortes et réponses des LT à la fois pro-inflammatoires (Th17) et anti-inflammatoires (Treg), s'établit ainsi un état d'inflammation physiologique sous l'influence du microbiote intestinal<sup>3,5</sup>.

---

## POINTS-CLÉS

### LES BACTÉRIES SEGMENTÉES FILAMENTEUSES (SFB)

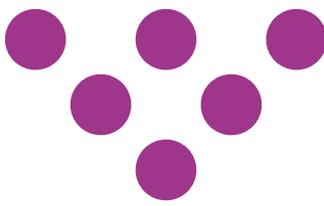
Bactéries commensales (famille des *Clostridiales*) identifiées préalablement chez les animaux vertébrés et détectées chez l'homme grâce aux outils moléculaires

Nécessaires à la maturation de la barrière immune intestinale et pulmonaire et induisent la production d'IgA et l'activation de LT pro-inflammatoires et régulateurs

Effet protecteur dans le diabète de type I (souris *Non Obese Diabetic*), les pneumopathies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), contre certaines infections bactériennes (à *Citrobacter rodentium*) et parasitaires (à *Entamoeba histolytica*)

Peuvent exercer des effets négatifs en favorisant le développement de pathologies auto-immunes dans des modèles d'arthrite et d'encéphalite auto-immune

---



## 2

# INTERACTIONS ET PATHOLOGIES

Placé au centre de la machinerie immunitaire, le microbiote intestinal devient de fait un paramètre majeur dans le développement de pathologies à fortes composantes immunitaire et inflammatoire. C'est le cas par exemple pour le diabète de type I, les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) et la réaction de rejet du greffon contre l'hôte (GVHD, pour *Graft Versus Host Disease*) chez les patients transplantés avec des cellules souches hématopoïétiques. Ces affections partageraient des mécanismes communs : une perméabilité intestinale accrue et une homéostasie rompue entre saine stimulation par les bactéries commensales et réponse modérée des cellules immunitaires. Car une fois cet équilibre perturbé, le processus inflammatoire se déclenche. Autant de pistes pour améliorer – ou revoir – certaines pratiques alimentaires autant que thérapeutiques.

## Diabète de Type I<sup>5</sup>

**S'il était connu que la destruction des cellules bêta-pancréatiques tenait à un phénomène d'auto-immunité, l'implication du microbiote intestinal dans ce processus est une découverte récente. Peut-être un nouveau tournant qui permettrait de compléter l'insulinothérapie, traitement de référence à l'heure actuelle dans le diabète de type 1.**

Les études réalisées chez l'homme ne permettent pas encore d'élucider entièrement la relation de causalité entre le microbiote et le système immunitaire. Plusieurs études ont néanmoins montré que la diversité et la composition du microbiote intestinal étaient différentes entre un individu sain et un patient souffrant de diabète de type 1 (DT1) ou à risque de le développer. L'une des hypothèses énoncées serait l'augmentation de la perméabilité intestinale, entraînant chez les malades la présence accrue dans le sang de macromolécules dérivées de l'alimentation et des LPS (lipopolysaccharides, fragment de la paroi des bactéries à Gram négatif). En raison d'une effraction de la muqueuse, ces fragments bactériens provoqueraient la libération de cytokines pro-inflammatoires et aboutiraient à la destruction des cellules bêta-pancréatiques<sup>5</sup>.



## INFLUENCE HORMONALE

Les hormones et le microbiote intestinal seraient par ailleurs associés aux maladies auto-immunes et pourraient affecter la réponse immunitaire. Le microbiote intestinal serait également à l'origine de l'effet protecteur de la testostérone observé chez les souris NOD<sup>7</sup> mâles : en effet, les souris femelles NOD développent davantage la maladie que les mâles. Ainsi, de jeunes souris femelles NOD ont un risque diminué de développer un DT1 à la suite d'une greffe de microbiote provenant d'un mâle adulte. Les hormones sexuelles et certaines lignées bactériennes agiraient en

commun par le biais de cytokines (IFN- $\gamma$  et IL-1 $\beta$ ) exerçant une action régulatrice de l'immunité, et limitant donc la disparition des cellules bêta-pancréatiques<sup>8</sup>.

## IMPACT DE L'ALIMENTATION

Certains liens entre alimentation et DT1 seraient, eux-aussi, liés au microbiote<sup>8</sup> : par exemple, le fait de priver des souris de gluten entraîne, entre autres, une hausse de Treg et d'*Akkermansia*, bactérie globalement bénéfique pour le métabolisme. Une alimentation dépourvue de gluten jouerait donc un rôle dans la médiation des fonctions des cellules bêta-pancréatiques en modifiant le micro-

biote intestinal, ce qui pourrait influencer l'incidence du DT1. De plus, l'apport des micro-nutriments jouerait aussi un rôle dans le processus : l'acide rétinoïque, dérivé actif de la vitamine A, aurait une action protectrice contre la maladie. En inhibant la différenciation des Th17 pro-inflammatoires sous l'effet de l'IL-6 et en promouvant la différenciation des Treg anti-inflammatoires, il permettrait de contribuer à limiter l'incidence de la pathologie. Et, comme pour le diabète de type 2, un état pro-inflammatoire se déclare chez des souris nourries par une alimentation riche en gras<sup>9</sup>.

# Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

**De récents travaux portant sur les interactions immunité-microbiote éclairent d'un jour nouveau l'étiologie complexe des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Plusieurs mécanismes ont été décrits et des prédispositions génétiques identifiées grâce à des modèles animaux. Mais de nombreuses inconnues demeurent, en particulier sur le(s) facteur(s) déclenchant(s) de ces maladies.**

C'est désormais un fait établi : dysbiose et MICI vont de pair. Une muqueuse intestinale plus fine ou altérée favorise la pénétration de bactéries pathogènes dans l'épithélium, la mobilisation des cellules immunitaires innées (macrophages et monocytes) et la production de TNF- $\alpha$ , induisant un état d'inflammation chronique. La tolérance aux bactéries commensales s'en verrait compromise, entretenant – voire aggravant – la dysbiose, et donc la persistance des processus inflammatoires. Pour preuve, des modèles animaux axéniques de MICI ne

développent pas spontanément la maladie.

## PLUSIEURS ALTÉRATIONS POSSIBLES

Des interactions sous-jacentes entre immunité et microbiote intestinal ont pu être décrites chez la souris : la présence de bactéries appartenant à la famille des *Lachnospiraceae* permettrait l'infiltration épithéliale des monocytes et macrophages pro-inflammatoires, effet atténué par l'administration de vancomycine. Des bactéries productrices



<sup>7</sup> Pour *Non Obese Diabetic* (sans rapport avec *Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2*). Modèle couramment utilisé dans le DT1, issu d'une lignée de souris créées au Japon en 1980 dont les jeunes développent spontanément des symptômes mimant le DT1 humain (glycosurie, perte de poids...), <http://www.animalresearch.info/fr/avances-medicales/maladies-et-recherche/le-diabete/>

<sup>8</sup> Han H et al. *Gut Microbiota and Type 1 Diabetes*. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 27

<sup>9</sup> Mélange d'huile de maïs, de graisses polyinsaturées et monoinsaturées, de lard, de graisses saturées à hauteur de 72 %, complété par 28 % de protéines, sans glucides

de peroxyde d'hydrogène dans le côlon pourraient quant à elles induire un stress oxydatif nocif pour la muqueuse intestinale. Dans un modèle murin de rectocolite hémorragique, la colonisation de l'intestin par un microbiote humain pauvre en *Firmicutes* entraîne l'induction de Th17 pro-inflammatoires. Des résultats similaires sont relevés dans la maladie de Crohn : l'activation de réponses pro-inflammatoires chez des souris colonisées par un microbiote de patients est observé, ce qui n'est pas le cas chez des souris colonisées par des congénères/donneuses saines. Enfin, chez des sujets souffrant de MICI, l'abondance en *Faecalibacterium prausnitzii* est réduite<sup>5</sup>. Cette espèce majoritaire du microbiote fécal chez les individus en bonne santé

(5 à 20 %) est productrice de butyrate, possède des propriétés anti-inflammatoires grâce à une partie de sa protéine MAM (*Microbial Anti-inflammatory Molecule*) et est nécessaire au fonctionnement des cellules intestinales<sup>10</sup>.

### LE POIDS DE LA GÉNÉTIQUE

Des prédispositions génétiques impliquant des dysfonctionnements de la réponse innée ont également été caractérisées<sup>11</sup>. Par exemple, des mutations de gènes liés à l'autophagie ou à la reconnaissance de champignons par les cellules dendritiques prédisposeraient à la maladie de Crohn. Une pathologie dans laquelle la mutation du gène codant pour la protéine NOD2 ouvre une autre piste : ce récepteur intracellulaire des cellules

intestinales de l'immunité innée est capable de fixer de nombreux composants bactériens (peptidoglycane, flagelline...) et d'activer la cascade immunitaire inflammatoire. Or la seule inactivation du gène NOD2 ne suffit pas pour que les rongeurs développent spontanément la maladie, ce qui suggère un rôle conjoint des bactéries commensales. Néanmoins, les effets induits par cette mutation varient selon les modèles animaux utilisés : dans un modèle de colite induite chimiquement, la mutation de cette protéine NOD2 a un rôle protecteur. La question récurrente demeure : l'inflammation procède-t-elle d'une dysbiose, ou en est-elle l'initiatrice ? La recherche peine encore à conclure.

## Transplantation de cellules souches et rejet de greffes

**La prophylaxie antibiotique dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques gagnerait à être réévaluée : elle entraînerait des dysbioses intestinales majorant les effets délétères de la réponse immunitaire dans la maladie du greffon contre l'hôte.**



La prophylaxie antibiotique préalable à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est une pratique courante en hématologie-oncologie : elle vise à prévenir les infections bactériennes consécutives aux chimiothérapies et radiothérapies, deux types de traitements qui provoquent des dégâts majeurs au sein de l'épithélium intestinal. Toutefois, cette pratique entraînerait un accroissement de la morbi-mortalité causée par une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) lors de laquelle les lymphocytes T du donneur s'attaquent aux cellules épithéliales du receveur – en majorité celles de la peau, du foie et du tractus gastro-intestinal. En éliminant les bactéries commensales, les antibiotiques entameraient en réalité la capacité de résistance de l'intestin du receveur à la colonisation. De surcroît, ils favoriseraient l'émergence de bactéries elles-mêmes résistantes<sup>12,13</sup>.

<sup>10</sup> Marteau P, Doré J, Seksik P. Microbiote et MICI. POST'U (2018)

<sup>11</sup> Goethel A et al. *The interplay between microbes and the immune response in inflammatory bowel disease*. J Physiol. 2018 Sep

<sup>12</sup> Noor F et al. *The Gut Microbiota and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Challenges and Potentials*. J Innate Immun. 2018 Oct

<sup>13</sup> Laterza L et al. *The Gut Microbiota and Immune System Relationship in Human Graft-versus-Host Disease*. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016 May 1

## UN APPAUVRISSEMENT DÉLÉTÈRE

La prise d'antibiotiques entraîne par ailleurs une dysbiose intestinale caractérisée par une chute de la diversité bactérienne, parfois accompagnée de la prolifération d'un taxon unique comme *Enterococcus*, qui peut devenir prédominant face à des bactéries telles *Faecalibacterium* spp. et *Ruminococcus* spp. (des bactéries appartenant à l'ordre des *Clostridiales*)<sup>13</sup>. Un effet néfaste, car ces espèces produisent du butyrate, capable d'induire la croissance et la différenciation de Treg. Or les Treg sont eux-mêmes susceptibles d'atténuer l'inflammation provoquée par les lymphocytes T du donneur : en conclusion, une diminution de ces espèces risque

d'entraîner une inflammation. De même, la présence de *Blautia* (*Clostridiales*) serait liée à une diminution de la mortalité par GVHD. Combinés aux immunosuppresseurs et aux cytotoxiques, les antibiotiques majoreraient alors le risque de translocation bactérienne, et donc de propagation des pathogènes jusqu'aux différents organes visés dans le GVHD<sup>13</sup>.

## MICROBIOTE : VERS UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE ?

Des outils de profilage microbien en temps réel pourraient être envisagés pour limiter les effets délétères potentiels de l'antibioprophylaxie. La détection d'un appauvrissement en *Clostridiales* ou d'une baisse de diversité au sein du microbiote intestinal du rece-

veur permettrait d'identifier les patients à risque et d'adapter la prise en charge (antibiotiques à spectre moins large, pro- ou prébiotiques, voire supplémentation directe en AGCC, greffe fécale...). De même, ce profilage serait utile pendant le suivi pour prévenir le risque de rechute *via* la recherche d'*Enterobacteriaceae* dans les selles (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) afin de prévenir les bactériémies à entérobactéries. Sans négliger le microbiote intestinal des donneurs, de faibles taux de *Bacteroides* et *Parabacteroides* étant synonymes de faibles concentrations en AGCC. Autant de pistes à explorer pour améliorer le pronostic des allogreffes de CSH<sup>12</sup>.

## Infections respiratoires

**Le microbiote permet la résistance aux infections respiratoires, mais le mécanisme est encore mal défini. Une étude récente a mis en évidence que chez la souris gnotobiotique<sup>14</sup>, le microbiote intestinal et le microbiote respiratoire interviennent dans la réponse immunitaire lors d'une infection des voies aériennes supérieures virale ou bactérienne, ici provoquée par *Streptococcus pneumoniae* ou *Klebsiella pneumoniae*.**

Les *NOD-Like receptors* (NLR) des cellules immunitaires innées sont activés par des bactéries commensales du microbiote : entre autres, *Staphylococcus aureus* et *S. epidermidis* dans les voies aériennes supérieures et *Lactobacillus reuteri*, *L. crispatus*, *Enterococcus faecalis* ainsi que *Clostridium orbiscindens* dans le tractus digestif. Ceci entraîne la production d'IL-17A, probablement par l'activation des lymphocytes Th17 dans

l'intestin et par les lymphocytes, cellules NK et macrophages alvéolaires dans les voies respiratoires supérieures entraînant une résistance à l'infection pulmonaire par un mécanisme spécifique<sup>15</sup>.

### RÔLE DU FACTEUR GM-CSF

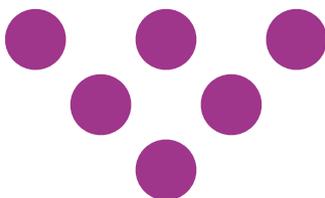
IL-17A agit ensuite au niveau des poumons en activant le facteur GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*), qui entraîne lui-même



l'activation des macrophages alvéolaires *via* la voie de signalisation ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*), permettant la neutralisation du pathogène par la production d'espèces réactives oxygénées (*ROS*, pour *Reactive Oxygen Species*). La raison pour laquelle cette voie spécifique de transduction GM-CSF-ERK est utilisée demeure incertaine<sup>15</sup>.

<sup>14</sup> Se dit des modèles au microbiote simplifié, voire porteurs d'une seule bactérie (animaux mono-associés) ou porteurs de bactéries dont certaines fonctions sont invalidées

<sup>15</sup> Brown RL et al. *The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling*. Nat Commun. 2017 Nov 15



3



## MODULATION DU MICROBIOTE : QUELLE PLACE ?

Les connaissances nouvelles sur l'interaction microbiote - immunité permettent d'envisager dès à présent d'autres solutions thérapeutiques qui reposeraient sur l'alimentation et la modulation des populations bactériennes intestinales commensales. De premiers essais aux résultats encourageants ont été menés.

### Prévenir le risque de rejet de greffe

**Bien que limitée chez les patients immunodéprimés en raison d'un risque infectieux majoré, l'utilisation de prébiotiques ou de probiotiques et la transplantation de microbiote fécal (TMF) peuvent apporter des bénéfices notables pour des patients ayant reçu une greffe de CSH. Combinée à de nouvelles techniques d'analyse, de caractérisation et de suivi du microbiote intestinal, la prévention des infections et des rejets de greffons pourrait s'en trouver transformée.**



Dans une étude réalisée chez 30 enfants et adolescents, l'emploi de probiotiques, en particulier une espèce de *Lactobacillus*, pendant la prophylaxie antibiotique et en post-greffe de CSH a permis d'éviter la survenue de GVHD dans 70 % des cas, sans bactériémie à *Lactobacillus* subséquente<sup>13</sup>.

Concernant la TMF, son innocuité et son action bénéfique face à une infection à *C. difficile* ont récemment été démontrées sur de petites cohortes de patients receveurs d'une greffe de CSH<sup>13</sup> : la transplantation fécale a permis une rémission dans trois cas sur quatre dans l'un des essais, et dans

une autre étude une diminution des symptômes lors du rejet du greffon contre l'hôte (GVHD) après plusieurs greffes. Une transplantation fécale autologue post-antibiothérapie permet une restauration du microbiote intestinal original à J+100 après greffe de CSH<sup>16</sup>. Certains scientifiques proposent ainsi de réaliser une TMF avant une greffe de CSH chez des patients porteurs de souches résistantes de *C. difficile*.

#### ALIMENTATION ET PRÉBIOTIQUES

Les acides gras à chaîne courte (notamment le butyrate) ont montré des effets positifs contre la GVHD. Source d'énergie mais aussi agents anti-apoptiques des entérocytes, ils exercent une action anti-inflammatoire en promouvant la synthèse de Treg. Des effets bénéfiques sur la muqueuse intestinale ont été observés avec d'autres éléments métabolisés par le microbiote digestif : les dérivés indolés issus de la

fermentation des *Brassicaceae* (choux, brocolis...), le tryptophane (produits laitiers, banane<sup>17</sup>...), les acides biliaires. L'association de fibres, glutamine et oligosaccharides – a permis de réduire la morbi-mortalité chez 44 patients greffés. Un essai est également en cours concernant les bénéfices de l'amidon résistant, prébiotique favorisant la production de butyrate<sup>12</sup>.

### D'AUTRES INNOVATIONS EN DÉVELOPPEMENT

L'arsenal thérapeutique pourrait en outre s'enrichir d'innovations telles que l'antibiothérapie ciblée visant à limiter la destruction de la barrière digestive et à limiter l'émergence de bactéries multirésistantes (sont à l'essai des antibiotiques guidés par des anticorps spécifiques d'un pathogène, ou des bactéries syn-

thétiques compétitrices de pathogènes). De nouvelles technologies permettent de recréer *in vitro* des interactions se déroulant *in vivo* au sein du microbiote gastro-intestinal. Les outils de profilage bactérien ouvrent quant à eux la voie à une médecine personnalisée, adaptée au microbiote de chaque patient afin de décider du meilleur protocole thérapeutique à suivre<sup>12</sup>.

## Stimulation des réponses immunitaires innée et adaptative

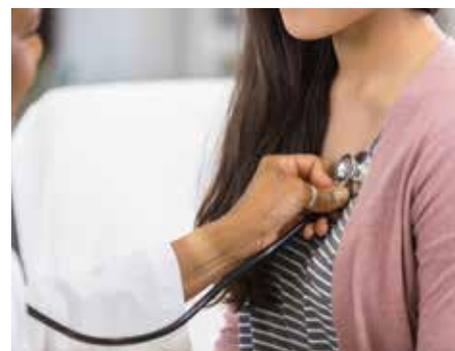
**Plusieurs études mettent en évidence l'intérêt d'une modulation ciblée du microbiote intestinal dans la prévention des infections respiratoires. En effet, certaines souches pourraient moduler les fonctions immunitaires et améliorer la qualité de vie. La prise de certains probiotiques et prébiotiques pourrait ainsi contribuer à une meilleure résistance contre ce type d'infections et à en diminuer la morbidité.**

En 2011, 198 étudiants d'un campus du Massachusetts ont participé à une étude randomisée en double aveugle contre placebo consistant à évaluer l'action de probiotiques pendant trois semaines pour prévenir la morbidité associée aux infections des voies aériennes supérieures<sup>18</sup>. Ces infections sont répandues chez des jeunes potentiellement stressés, en dette de sommeil et vivant confinés dans des dortoirs. En moyenne, les volontaires ayant reçu une dose quotidienne d'une souche de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* ont été malades deux jours de moins (sur une durée totale de six jours pour la moyenne des infections survenues dans la cohorte), et la sévérité de leurs symptômes a chuté de 34 %. Les probiotiques leur ont conféré

une meilleure qualité de vie et une résistance accrue aux pathogènes respiratoires ambiants.

### LES SYMBIOTIQUES À L'ESSAI

Une équipe italienne s'est intéressée en 2008 à la contribution des symbiotiques (combinaison de prébiotiques et de probiotiques) à la santé intestinale (ballonnements et transit en particulier) et à la résistance aux infections respiratoires<sup>19</sup>. Pendant 90 jours, plus de 230 participants ont été répartis en différents groupes combinant probiotiques (3 à 5 souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*), des prébiotiques de type fructo-oligosaccharides (FOS) et/ou lactoferrine et/ou galacto-oligosaccharides (GOS). Des bienfaits ont été démontrés sur les fonctions intesti-



nales et sur la résistance aux infections respiratoires (diminution du nombre, de la durée et de la sévérité) chez les patients ayant reçu des symbiotiques. La lactoferrine n'a pas semblé apporter de bénéfice comparativement aux FOS et GOS. Cependant, la combinaison des cinq souches de probiotiques avec les FOS ou GOS semble améliorer les symptômes. Les FOS sembleraient agir en synergie avec les bactéries en facilitant leur colonisation de la muqueuse intestinale pour qu'elles exercent leurs effets immunomodulateurs. Une alternative qui aurait toute sa place, selon les chercheurs, dans la prévention à long terme de ce type de pathologies, pour lesquelles les traitements actuels ne sont pas dénués d'effets secondaires.

<sup>16</sup> Taur Y et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci. Transl. Med.* 10, eaap9489 (2018)

<sup>17</sup> [https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=tryptophane\\_nu](https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=tryptophane_nu)

<sup>18</sup> Smith TJ et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG® and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12® on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr.* 2013 Jun

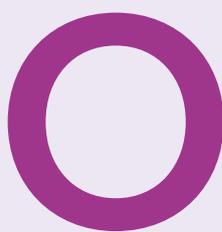
<sup>19</sup> Pregliasco F et al. A new chance of preventing winter diseases by the administration of synbiotic formulations. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Sep

PR PATRICE DEBRÉ



Le Pr Patrice Debré est Professeur Emérite d'Immunologie à Sorbonne Université et membre de l'Académie Nationale de Médecine. Pour cet ancien Chef du service d'Immunologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP, Paris) et ancien Directeur d'unités de recherche CNRS et Inserm, l'étude du microbiote intestinal est essentielle à une meilleure compréhension de nombreuses pathologies humaines non transmissibles, en particulier celles à composante immunitaire.

## SYSTÈME IMMUNITAIRE : PRENDRE EN COMPTE LE MICROBIOTE INTESTINAL EST INDISPENSABLE



ù en est la recherche sur les relations entre immunité et microbiote intestinal ?

Déjà connu depuis Pasteur mais longtemps oublié, le microbiote est mieux compris depuis une vingtaine d'années. Les avancées techniques (culture de bactéries et métagénomique) ont permis de mieux caractériser les bactéries du tube digestif, encore peu accessibles jusqu'alors. Il faut désormais affiner nos connaissances sur leurs interactions avec les mécanismes de défense de l'organisme, sur la façon dont les microbiotes (intestinal et autres) interviennent dans le développement du système immunitaire, qui retentit lui-même sur l'hétérogénéité des pathogènes. La notion de « *shaping* » (ou modulation des bactéries intestinales par la production d'IgA dans le tube digestif) est un phénomène important. Encore mal explorée, cette voie de recherche est incontournable dans les années à venir. Les interactions entre microbiote intestinal et immunité constituent un véritable changement de paradigme, et les résultats de leur observation ne sont pas encore suffisamment considérés à leur juste mesure pour l'instant.

---

« Les interactions entre microbiote intestinal et immunité constituent un véritable changement de paradigme »

---

Connaît-on toutes les pathologies associées à ces relations ?

Elles sont diverses. Sans ordre hiérarchique, et en lien avec le système immunitaire, il est logique de citer notamment les maladies auto-immunes et allergiques, marquées par une rupture de la tolérance immunologique. Les cancers se caractérisent par des phénomènes inflammatoires et

des ruptures d'équilibres physiologiques entre les populations bactériennes (dysbiose). De façon moins évidente, concernant le rôle du système immunitaire, il faut citer ensuite l'obésité et les maladies métaboliques : des processus inflammatoires liés aux bactéries se trouvant dans le tissu adipeux ont été identifiés. Les maladies neuropsychiatriques pourraient, elles aussi, être concernées : la piste de la production intestinale de sérotonine véhiculée jusqu'au cerveau *via* le nerf vague mérite d'être creusée, mais les relations avec des anomalies de l'immunité ne sont pas évidentes. L'autisme est cité : bien que les liens avec le microbiote intestinal ne soient pas évidents, ils ont déjà été suggérés dans certaines études. L'hypothèse attend que des mécanismes convaincants soient identifiés pour être confirmée.

#### **Modulation du microbiote intestinal : bientôt une pratique clinique courante ?**

On pourrait envisager de corriger des dysbioses ou d'améliorer la flore intestinale à l'aide de probiotiques de seconde génération, c'est-à-dire plus ciblés par rapport à ceux de première génération, en fonction de la dysbiose. Les transplantations de microbiote fécal restent délicates en raison du manque de standardisation des protocoles, mais aussi du recueil des échantillons et de leurs conditions de conservation jusqu'à utilisation. La modulation du microbiote intestinal serait plutôt à envisager comme un adjuvant : par exemple, même si des liens entre certaines populations bactériennes et certains types de cancers sont établis, il n'est pas envisageable de se passer de traitements anticancéreux. Il faudra mener des essais standardisés pour déterminer les populations à faire proliférer ou à détruire ; puis dans un deuxième temps, vérifier l'efficacité des modifications induites, et s'assurer d'une colonisation pérenne. Avant d'affirmer quoi que ce soit, laissons à la recherche le temps d'avancer.



Retrouvez-nous  
sur notre site  
[bmi-pro.com](http://bmi-pro.com)





BIOCODEX   
*Microbiota Institute*

[biocodexmicrobiotainstitute.com/pro](http://biocodexmicrobiotainstitute.com/pro)