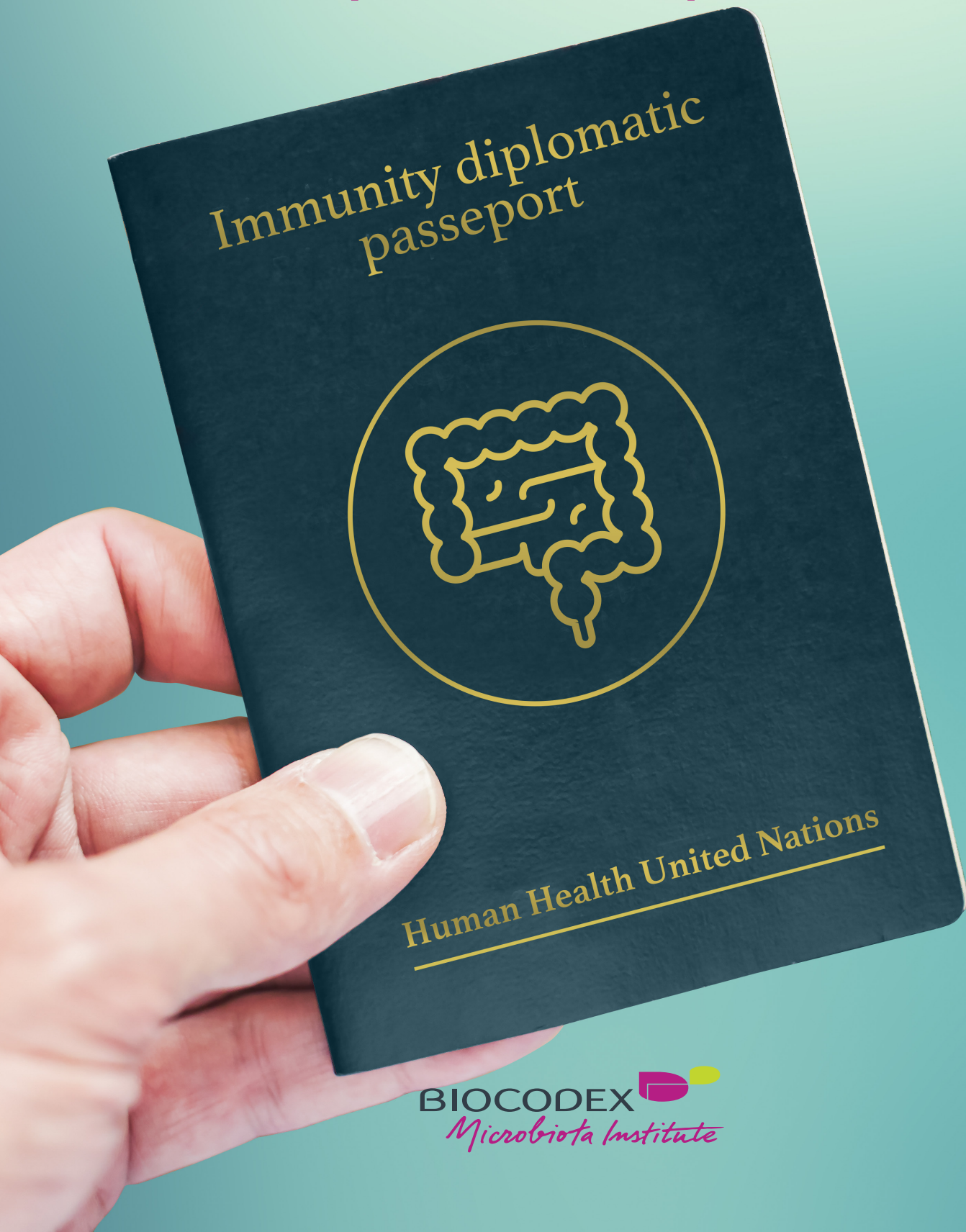


LE MICROBIOTE : une immunité diplomatique ?



SOMMAIRE

- 3** **NOS CONNAISSANCES SUR L'INTERACTION COMPLEXE**
entre microbiote et immunité sont encore embryonnaires
-
- 4** **L'INTESTIN DU BÉBÉ** au cœur de l'immunité
-
- 6** **QUELS SONT LES FACTEURS QUI INTERVIENNENT DANS LE DÉVELOPPEMENT DU MICROBIOTE** et la maturation du système immunitaire au cours de la petite enfance ?
-
- 9** **COMMENT CONTRÔLER L'INFLAMMATION GASTRO-INTESTINALE** grâce à la nutrition
-
- 10** Le microbiote intestinal exerce une influence sur **L'IMMUNITÉ RESPIRATOIRE**
-
- 14** **LE RÔLE DU MICROBIOTE** dans l'immunité cutanée et la dermatite atopique
-
- 16** **QUE FAUT-IL RETENIR ?**
-

AVEC LA PARTICIPATION DE



Dr Bruce Vallance, PhD, Professeur, titulaire de la chaire de Gastroentérologie pédiatrique de la fondation CH.I.L.D. et directeur du « Gut4Health Microbiome Core » au sein du Service de Pédiatrie de l'Université de Colombie Britannique, Vancouver, Canada. Les domaines d'expertise du Dr Vallance sont le microbiote intestinal, les pathogènes bactériens et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.



Dr Travis J. De Wolfe, PhD, chercheur postdoctoral dans le Service de Pédiatrie de l'Université de Colombie Britannique, Vancouver, Canada. Le Dr De Wolfe étudie le rôle du microbiote intestinal dans le déclenchement de la susceptibilité aux infections gastro-intestinales, y compris les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les infections à Clostridioides difficile.



Dr Larissa Celiberto, PhD, chercheuse postdoctorale dans le Service de Pédiatrie de l'Université de Colombie Britannique, Vancouver, Canada. Ses domaines d'expertise sont les modèles animaux d'inflammation intestinale ainsi que les effets du mucus intestinal, des composés alimentaires et des bactéries probiotiques sur le microbiote intestinal.



Dr Genelle Healey, PhD, chercheuse postdoctorale dans le Service de Pédiatrie de l'Université de Colombie Britannique, Vancouver, Canada. Son principal domaine d'expertise est celui des effets modulateurs de l'alimentation, et notamment des fibres, sur le microbiote intestinal dans les maladies d'origine immunitaire.



Dr Pascal Lavoie, MD, PhD, maître de conférences, Service de Pédiatrie de l'Université de Colombie Britannique, Vancouver, Canada. Son principal domaine d'expertise est le développement, le système immunitaire et les troubles du nourrisson et du nouveau-né.



Dr Deanna Gibson, PhD, maître de conférences, Service de Biologie, Faculté de Sciences I.K. Barber, Université de Colombie Britannique, campus d'Okanagan. En tant que spécialiste de la science expérimentale, elle étudie la manière dont le microbiote intestinal se développe en réponse à des facteurs environnementaux tels que l'alimentation et son impact sur l'immunité. Elle est engagée avec passion dans la quête d'un remède aux MICI.



Pr Brigitte Dréno, Professeur de Dermatologie, chef du service de Dermato-Cancérologie et directrice de l'Unité Thérapie Cellulaire et Génique du CHU de Nantes. Elle est également vice-doyenne de la Faculté de Médecine de Nantes et présidente du Conseil National des Universités (CNU) de Dermatologie. Ses travaux portent sur les cancers de la peau, la recherche translationnelle, le développement de médicaments et l'immunothérapie, les événements indésirables cutanés et les médicaments anticancéreux, ainsi que sur le microbiote cutané et les maladies inflammatoires chroniques.

NOS CONNAISSANCES SUR L'INTERACTION COMPLEXE entre microbiote et immunité sont encore embryonnaires

(Dr Bruce Vallance)



Notre corps abrite des millions de milliards de bactéries qui, associées aux virus, aux champignons et à d'autres micro-organismes, forment le microbiote humain. Ces microbes jouent un rôle important dans notre santé ainsi que dans le contrôle de notre susceptibilité aux maladies en exerçant leur influence sur différents aspects de notre vie quotidienne. Par exemple, c'est l'activité métabolique de notre microbiote intestinal qui détermine si certains médicaments comme le paracétamol ont des effets toxiques sur notre foie.¹ Des micro-organismes spécifiques du microbiote peuvent également se transformer et évoluer en réponse à de nouvelles sources alimentaires de glucides, ce qui nous permet de digérer des aliments comme le sushi² ou de produire d'importantes substances chimiques protectrices telles que les acides gras à chaîne courte (AGCC).³ D'autres microbes façonnent de manière ciblée notre système immunitaire afin de le rendre plus réactif ou tolérant aux micro-organismes envahisseurs, limitant ainsi le risque de contracter des infections gastro-intestinales graves.⁴ **Au cours des 1000 premiers jours de la vie, c'est-à-dire à l'intérieur de la fenêtre temporelle critique pour la croissance et le développement du bébé (période allant de la conception jusqu'à l'âge de 2 ans), toute interférence avec l'établissement du microbiote intestinal du nouveau-né peut avoir des conséquences néfastes pour sa santé.**⁵ Bien que les scientifiques aient démontré l'importance du microbiote dans la préservation de la santé humaine, les connaissances sur l'interaction complexe entre microbiote et immunité sont encore embryonnaires.

1. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Aug 25;106(34):14728-33. 2. Hehemann JH, Kelly AG, Pudlo NA, et al. Bacteria of the human gut microbiome catabolize red seaweed glycans with carbohydrate-active enzyme updates from extrinsic microbes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Nov 27;109(48):19786-91. 3. Yang W, Yu T, Huang X, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun*. 2020 Sep 8;11(1):4457. 4. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*. 2011 Jan 21;331(6015):337-41. 5. Aires J. First 1000 Days of Life: Consequences of Antibiotics on Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2021 May 19;12:681427.

L'INTESTIN DU BÉBÉ au cœur de l'immunité

Dr Travis J. De Wolfe

LE DÉVELOPPEMENT DE BARRIÈRES IMMUNITAIRES NATURELLES

Le développement du système immunitaire intestinal commence avant la naissance et se poursuit jusqu'au sevrage du nourrisson. Certaines structures lymphoïdes immatures telles que les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques mésentériques sont conçues *in utero*. (Fig 1A). Afin de compenser le fait que ces structures ne sont pas encore totalement fonctionnelles, des peptides antimicrobiens (AMP) sont produits par l'épithélium intestinal et servent de barrière défensive en réponse aux premiers colonisateurs bactériens (Fig 1B).¹ Le mucus produit par les cellules calici-

formes et sécrété à la surface apicale du tube digestif constitue une autre barrière importante. Ensemble, ces **barrières immunitaires naturelles jouent un rôle décisif pour limiter le contact direct entre le microbiote intestinal et les cellules épithéliales de l'hôte**, notamment au cours de l'établissement du microbiote dans l'intestin du bébé.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE ADAPTATIF DU NOUVEAU-NÉ REMPLIT ÉGALEMENT UNE FONCTION CRITIQUE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT

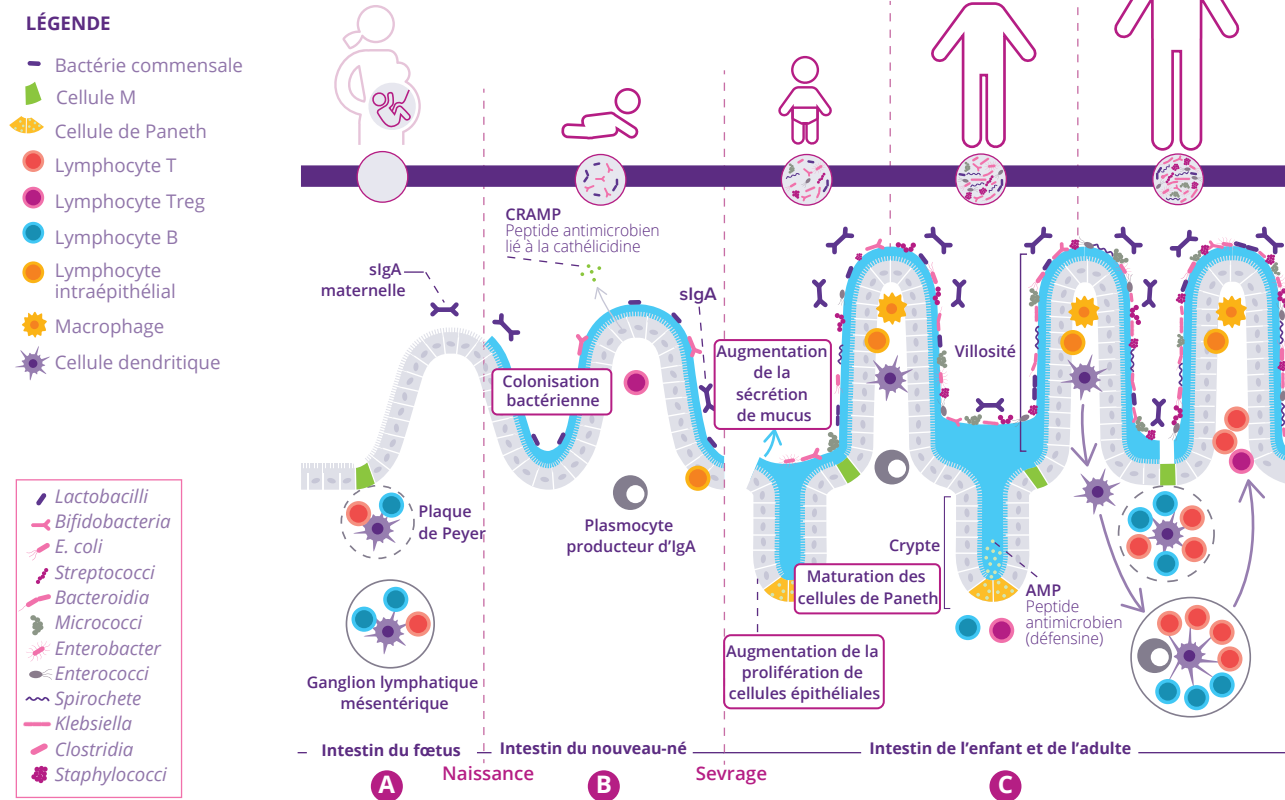
En effet, il produit des immunoglobulines A (IgA) possédant différents degrés d'affinité envers les micro-organismes du microbiote

« Au moins 80 % des cellules du corps humain productrices d'Ig se trouvent dans l'intestin. »³

et les antigènes alimentaires spécifiques ingérés par le nouveau-né. L'IgA sécrétée se fixe à ces cibles dans le lumen intestinal et limite leur capacité à adhérer à l'épithélium intestinal ou à le pénétrer (Fig 1B).² De la même façon, **au moment du sevrage, le microbiote intestinal du nouveau-né se diversifie et se concentre** en réponse au changement d'alimentation et au développement de l'axe crypte-villosités. Cette évolution exige une plus grande protection de la barrière épithéliale grâce à la maturation des structures lymphoïdes locales. Les cellules de Paneth activées

FIGURE 1 : Développement du microbiote intestinal et du système immunitaire intestinal avant la naissance (A), avant le sevrage (B) et après le sevrage (C).

Adapté de Brandtzaeg P, 2017³ et Ximenez C et al, 2017⁶



1. Kai-Larsen Y, Bergsson G, Gudmundsson GH, et al. Antimicrobial components of the neonatal gut affected upon colonization. *Pediatr Res*. 2007 May;61(5 Pt 1):530-6. 2. Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol*. 2013 Jul 12;4:185. 3. Brandtzaeg P. (2017) Role of the Intestinal Immune System in Health. In: Baumgart D. (eds) *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. Springer, Cham. 4. Commins SP. Mechanisms of Oral Tolerance. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Dec;62(6):1523-9. 5. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41. 6. Ximenez C, Torres J. Development of Microbiota in Infants and its Role in Maturation of Gut Mucosa and Immune System. *Arch Med Res*. 2017 Nov;48(8):666-680. 7. Schroeder BO. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Feb;7(1):3-12.

commencent à produire des protéines de défense de l'hôte (défensines) à la base des petites cryptes intestinales, permettant ainsi à d'autres cellules épithéliales de cesser de produire des AMP et d'effectuer leur transition. Enfin, la prolifération de cellules épithéliales augmente parallèlement à la sécrétion de mucus (**Fig 1C**).

L'IMPORTANCE DE L'HOMÉOSTASIE INTESTINALE

Au moins 80 % des cellules du corps humain productrices d'Ig se trouvent dans l'intestin :³ c'est donc l'organe effecteur le plus important de l'immunité humorale. Des cellules épithéliales spécialisées dans l'échantillonnage des antigènes (cellules M) exercent une fonction de garde-barrière en facilitant le transport des antigènes – provenant des bactéries commensales, de l'alimentation ou de pathogènes – depuis le lumen intestinal jusqu'aux cellules lymphoïdes sous-jacentes. Ces antigènes sont ensuite digérés par les cellules dendritiques avant d'être présentés au système immunitaire adaptatif. Conjointement, les différents composants de l'immunité intestinale favorisent l'homéostasie à l'aide de deux stratégies anti-inflammatoires (**Fig 1C**) :

- 1) L'exclusion immunitaire** des antigènes étrangers empêche le microbiote intestinal de coloniser ou de pénétrer la muqueuse intestinale ou en tout cas limite cette

AU-DELÀ DES CELLULES IMMUNITAIRES : l'importance de la barrière constituée par le mucus intestinal (Dr Larissa Celiberto)

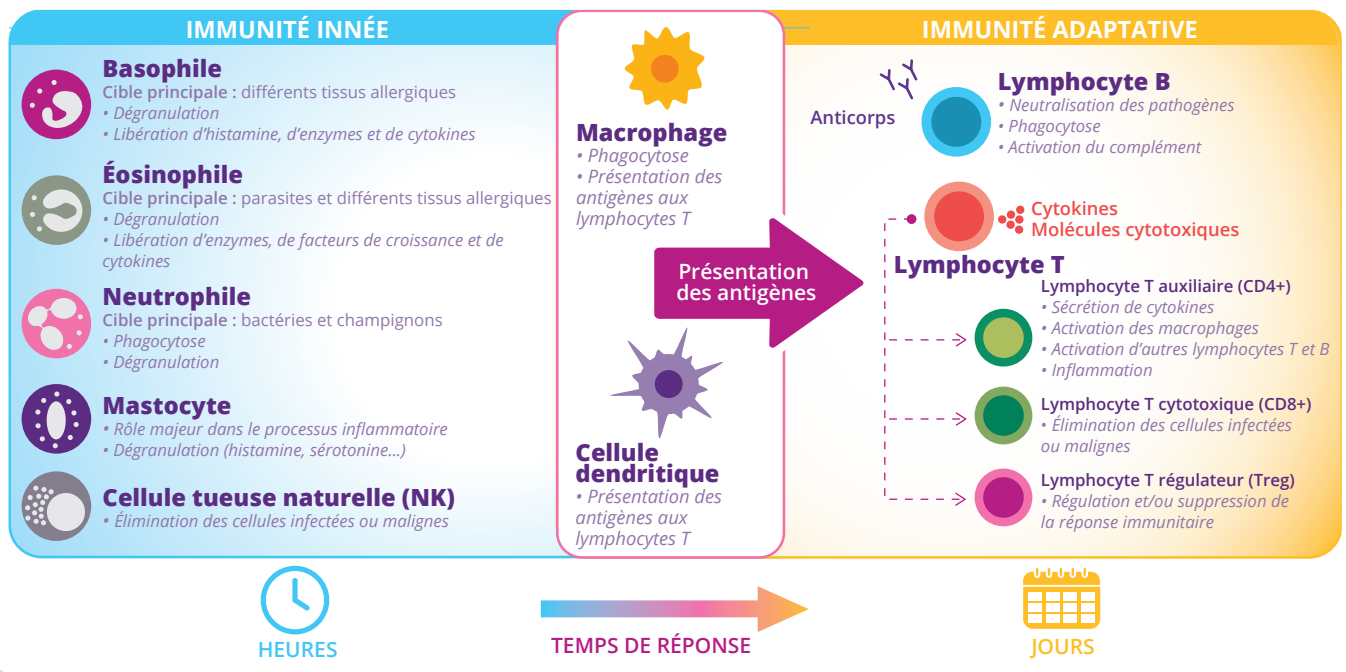
L'intestin est tapissé d'une unique couche de cellules appelée épithélium intestinal, sur laquelle repose une couche de mucus dense (**Fig 1**). Ensemble, ces barrières empêchent les microbes de sortir du lumen intestinal et évitent l'activation inutile du système immunitaire par le microbiote.³ Le mucus intestinal produit et libère de la mucine 2 (MUC2), une glycoprotéine qui donne sa structure au mucus. Des études récentes montrent que le microbiote intestinal exerce une influence déterminante sur la maturation et le fonctionnement de la couche de mucus, tandis que les types de sucres présents sur la MUC2 peuvent également affecter la capacité des bactéries à s'y fixer ou à utiliser celle-ci ainsi que ses chaînes de glucides comme nutriments.⁷ En particulier, l'altération ou le dysfonctionnement de la barrière de mucus peut donner lieu à la pénétration ou au passage de bactéries potentiellement nocives en provenance du lumen intestinal (par exemple, en cas d'intestin perméable), ce qui peut déboucher sur une infection et une inflammation systémiques.⁸ Par ailleurs, un défaut de la couche de mucus et une dysbiose intestinale⁹ ont été observés dans plusieurs maladies (dont les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI),^{10,11} le diabète,...¹²), ce qui souligne l'importance de cette barrière protectrice pour la santé humaine.

colonisation. C'est la sIgA qui remplit cette fonction.³

- 2) La tolérance orale** limite les réponses immunitaires locales et périphériques aux antigènes inoffensifs qui entrent en contact avec la barrière épithéliale.⁴ Ce mécanisme est dépendant des lymphocytes Treg qui exercent des fonctions de régulation (**Fig 2**).³

Lorsque ces stratégies fonctionnent correctement, la régulation du système immunitaire ainsi que les actions du microbiote commensal favorisant le développement et l'entraînement de ce système donnent naissance à une **relation hôte-commensal durable et homéostatique** qui a des répercussions sur la santé humaine à long terme.⁵

FIGURE 2 : Les cellules des systèmes immunitaires inné et adaptatif et leurs fonctions respectives.



8. Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr Res Rev.* 2016 Jun;29(1):40-59. 9. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïs CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 10. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Theissig F, et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Gut.* 2007 Mar;56(3):343-50. 11. Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Feb;63(2):281-91. 12. Chassaing B, Raja SM, Lewis JD, et al. Colonic Microbiota Encroachment Correlates With Dysglycemia in Humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr 13;4(2):205-221.

QUELS SONT LES FACTEURS QUI INTERVIENNENT DANS LE DÉVELOPPEMENT DU MICROBIOTE et la maturation du système immunitaire au cours de la petite enfance ?

La naissance constitue le plus gros changement environnemental de toute la vie car le nouveau-né est exposé pour la première fois à une variété incalculable de microbes qui colonisent toutes les surfaces de son corps et entraînent l'établissement du microbiote commensal parallèlement à celui du système immunitaire. De nombreux facteurs interviennent dans la composition du microbiote intestinal et la maturation du système immunitaire du nouveau-né (Fig 3). Des anomalies dans le dialogue entre le microbiote et le système immunitaire à chaque étape du développement peuvent avoir des effets à long terme sur la susceptibilité aux maladies.¹³

La naissance a un impact sur la composition du microbiote intestinal...

Dr Travis J. De Wolfe

Le mode d'accouchement détermine le type de bactéries de la mère qui seront transmises à l'intestin du nouveau-né.¹⁴ Les bébés nés par voie basse sont souvent porteurs de nombreuses bactéries intestinales qui synthétisent les lipopolysaccharides (LPS), un composant essentiel de la membrane des bactéries à Gram négatif capable d'entraîner le système immunitaire humain à répondre correctement aux

menaces microbiennes.¹⁵ En revanche, les bébés nés par césarienne sont prédisposés à la colonisation par des pathogènes opportunistes nosocomiaux.¹⁴

...ET SUR LA MATURATION DE LA STRUCTURE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Ces différences de colonisation microbienne initiale peuvent affecter la maturation ultérieure des structures

lymphoïdes innées locales et altérer la population de lymphocytes T régulateurs (Treg), ce qui peut avoir des effets à long terme sur la physiologie intestinale humaine. La maturation des lymphocytes T et l'induction de facteurs immunitaires peuvent protéger contre les maladies autoimmunes (diabète, sclérose en plaques...) qui se manifestent plus tard au cours de la vie ou, au contraire, contribuer dans certains cas à l'apparition de ces maladies.



L'impact des antibiotiques sur les réponses immunitaires

POINT DE VUE DE L'EXPERT (Dr Pascal Lavoie)

Si les antibiotiques sont essentiels pour traiter les infections bactériennes graves, l'exposition inutile aux antibiotiques (c'est-à-dire lorsque l'infection est causée par un virus) doit être évitée car elle peut avoir des conséquences négatives sérieuses pour la santé. Chez l'adulte, l'utilisation prolongée d'antibiotiques peut conduire à la prolifération d'une bactérie pathogène intestinale appelée Clostridioides difficile pouvant avoir des conséquences mortelles, notamment chez les personnes âgées.¹⁷ L'abus d'antibiotiques favoriserait également la résistance aux antimicrobiens, ce qui limiterait à son tour les options thérapeutiques disponibles face à d'éventuelles infections futures¹⁸. Dans des modèles animaux, la perturbation du microbiote intestinal par les antibiotiques affecte le fonctionnement du système immunitaire et les seuils de réponse immunitaire¹⁹. Les données collectées chez l'homme indiquent que l'utilisation inutile d'antibiotiques augmenterait le risque de problèmes de santé chroniques, tels que le diabète de type I, l'asthme, les allergies ou encore l'obésité²⁰. Il est bien connu que l'utilisation prolongée d'antibiotiques (> 1 semaine) réduit la diversité du microbiote intestinal, les bébés prématurés étant les plus vulnérables aux perturbations du microbiote. L'utilisation prolongée d'antibiotiques à large spectre chez la mère ou le bébé prématuré réduit la diversité bactérienne de l'intestin, augmentant ainsi le risque de sepsis et d'entérocolite nécrosante.²¹ Globalement, les données collectées chez l'homme plaident en faveur de l'idée selon laquelle le microbiote intestinal joue un rôle majeur en aidant les bébés à devenir des adultes en bonne santé. Si les risques liés à l'exposition excessive aux antibiotiques sont moindres chez l'adulte, ils n'en impactent pas moins le développement des réponses immunitaires. C'est pourquoi à tout âge les antibiotiques ne doivent être utilisés qu'en cas d'absolue nécessité.

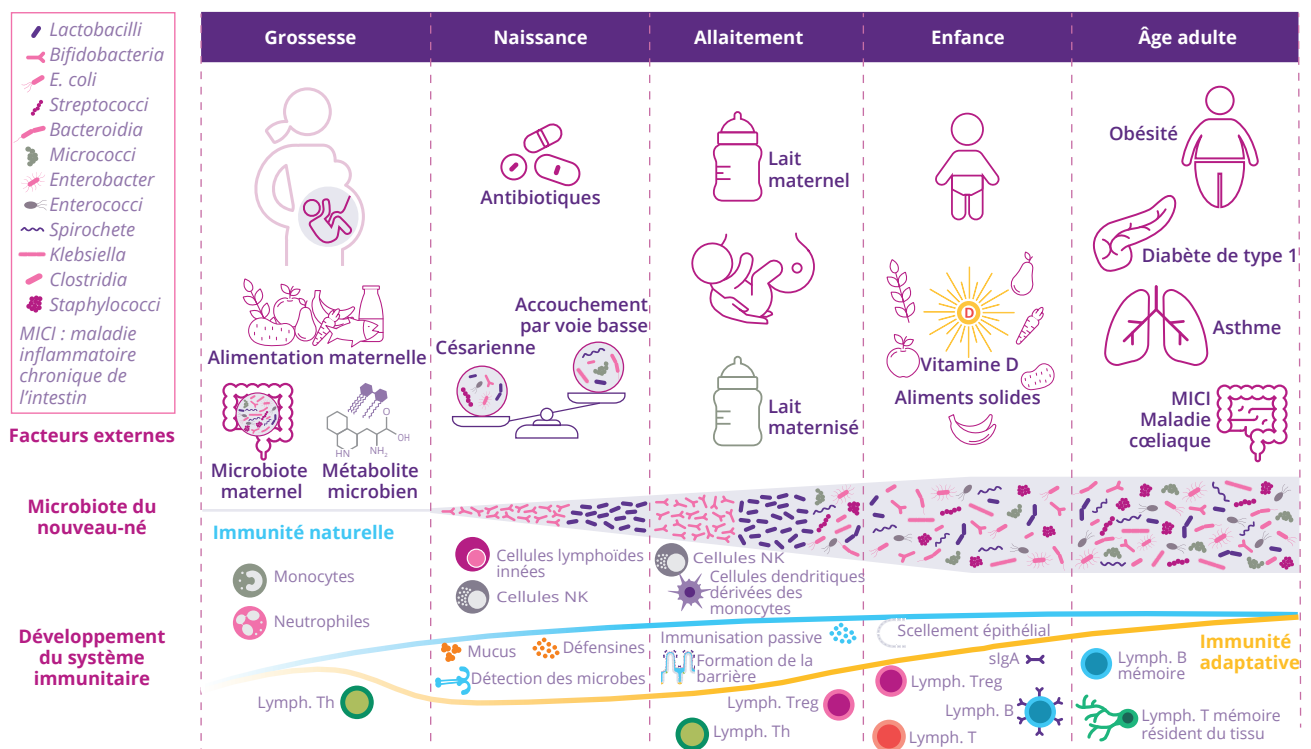
13. Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, et al. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Front Immunol*. 2021 May 13;12:683022. 14. Shao Y, Forster SC, Tsalki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019 Oct;574(7776):117-121. 15. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun*. 2018 Nov 30;9(1):5091. 16. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell*. 2016 May 5;165(4):842-53. 17. Guh AY, Kuty PK. Clostridioides difficile Infection. *Ann Intern Med*. 2018 Oct 2;169(7):ITC49-ITC64. 18. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 May 18;340:c2096.

« La dysbiose n'est pas un concept universel et sa définition dépend de chaque individu et de son état de santé. Selon une définition fréquente, la dysbiose est une altération de la composition et du fonctionnement du microbiote provoquée par une série de facteurs environnementaux et individuels qui perturbent l'écosystème bactérien.⁹ »

VALIDATION DE PRINCIPE : la colonisation du microbiote intestinal est essentielle pour le développement du système immunitaire (Dr Travis J. De Wolfe)

Des études réalisées sur des souris axéniques montrent le rôle important que joue le microbiote pour empêcher le développement d'un système immunitaire défaillant.²² Alors que les souris axéniques ont une capacité réduite de production de lymphocytes T auxiliaires CD4+, la colonisation sélective de ces souris par des *Clostridia*, un groupe de bactéries commensales, peut induire la production de ces cellules qui ensuite stimulent les défenses antimicrobiennes et protègent contre les infections de pathogènes.²³ Les souris axéniques ont une carence d'anticorps de type IgA, qui constituent un autre composant critique du système immunitaire. Ces anticorps fixent les bactéries commensales et les empêchent de s'échapper du tube digestif. La colonisation sélective des souris axéniques par une souche d'*Escherichia coli* ou par différentes souches de *Bacteroides* déclenche la restauration/normalisation rapide de l'IgA.^{24,25}

FIGURE 3 : Facteurs environnementaux affectant le développement du microbiote du nouveau-né et son système immunitaire muqueux. Adapté de Kalbermatter C et al, 2021¹³



Tout au long de la grossesse, des métabolites microbiens (dérivés du microbiote de la mère et de son alimentation) exercent une influence sur le développement du système immunitaire du fœtus. La colonisation du microbiote commence dès la naissance, parallèlement au développement du système immunitaire. À ce stade, le nouveau-né se trouve encore sous protection maternelle grâce à l'allaitement : en effet, le lait maternel contient des antigènes bactériens dérivés de la mère qui stimulent la maturation du système immunitaire muqueux du nouveau-né. En ce qui concerne la colonisation du microbiote intestinal, ce sont les familles de bactéries *Enterococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae* et *Streptococcaceae* qui prédominent au cours des premières semaines de la vie. L'introduction d'aliments solides dans le régime du bébé provoque une augmentation de la diversité du microbiote intestinal, lequel se rapproche alors de celui d'un adulte : les *Bifidobacteriaceae* deviennent moins abondantes alors que *Bacteroides*, *Ruminococcus* et *Clostridium* gagnent en prévalence. Le type d'accouchement, l'allaitement, l'introduction d'aliments solides et la prise d'antibiotiques sont autant de facteurs qui façonnent le microbiote et le système immunitaire du nouveau-né.

19. Konstantinidis T, Tsigalou C, Karvelas A, et al. Effects of Antibiotics upon the Gut Microbiome: A Review of the Literature. *Biomedicines*. 2020 Nov 16;8(11):502. 20. Sarkar A, Yoo JY, Valeria Ozorio Dutra S, et al. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *J Clin Med*. 2021 Jan 25;10(3):459. 21. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017 Sep;82(3):387-395. 22. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Apr;11(4):227-38. 23. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009 Oct 30;139(3):485-98. 24. Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science*. 2010 Jun 25;328(5986):1705-9. 25. Yang C, Mogno I, Contijoch EJ, et al. Fecal IgA Levels Are Determined by Strain-Level Differences in *Bacteroides ovatus* and Are Modifiable by Gut Microbiota Manipulation. *Cell Host Microbe*. 2020 Mar 11;27(3):467-475.e6.

L'impact de l'alimentation de type occidental sur la couche de mucus

Dr. Larissa Celiberto

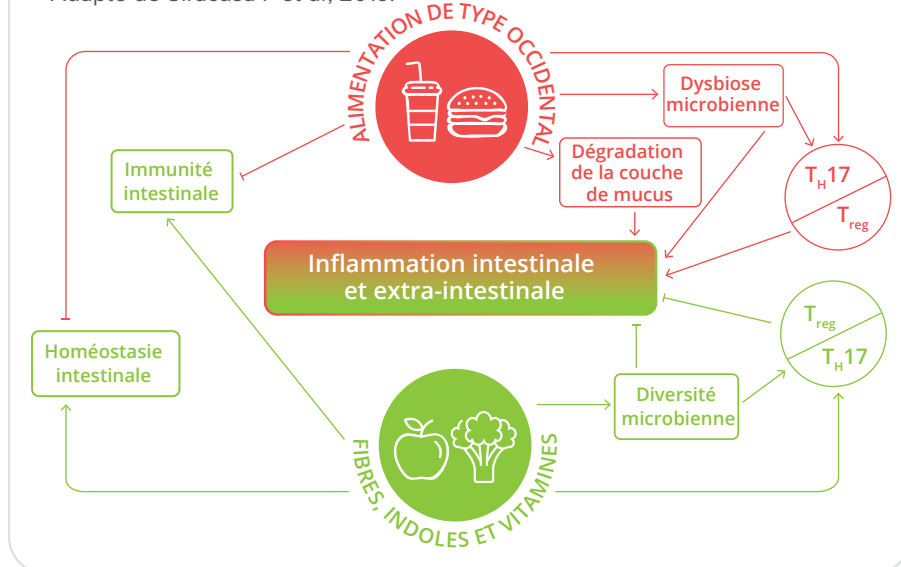
La consommation de fibres aide à réguler la défécation. Par ailleurs, comme les enzymes humaines ne sont pas capables de digérer les fibres, celles-ci peuvent également servir de nutriments essentiels pour le microbiote intestinal puisque les microbes produisent des enzymes différentes capables de fermenter ces fibres et de les transformer en métabolites importants tels que les AGCC.²⁸

« Chez les individus dont l'alimentation est de type occidental, on observe une dysbiose microbienne, une dégradation de la couche de mucus et une altération de l'équilibre entre les lymphocytes T pro-inflammatoires et anti-inflammatoires conduisant à une inflammation intestinale et extra-intestinale.²⁶ »

La couche de mucus intestinal peut également servir de source d'énergie alternative à certains microbes intestinaux (80 % de sa masse étant composée de sucres) en cas de carence en fibres du régime alimentaire.²⁹ Cette augmentation de la consommation de mucus par les bactéries intestinales peut s'avérer nocive : en effet, des études sur les

FIGURE 4 : Comparaison de l'impact de l'alimentation de type occidental et de celui de régimes riches en fibres et en vitamines sur l'homéostasie locale et systémique ainsi que sur l'immunité.

Adapté de Siracusa F et al, 2019.²⁶



animaux ont montré que les souris recevant une alimentation sans fibres sont davantage susceptibles à l'inflammation et aux infections intestinales. Cette susceptibilité est due **au microbiote résident qui érode la couche de mucus au point où celle-ci n'est plus en mesure de protéger l'épithélium sous-jacent contre les invasions de pathogènes.**²⁹ L'alimentation de type occidental modifie la composition du microbiote au profit d'espèces bactériennes proliférant sur le mucus et au détriment des bactéries

capables de dégrader les fibres (Fig 4).³⁰ C'est pourquoi notre alimentation de type occidental peut donner lieu à la perte de microbes protecteurs et à **la prolifération de microbes qui affaiblissent les défenses et les barrières fondamentales de l'intestin, contribuant ainsi à déclencher une inflammation chronique de l'intestin.**



QU'EST CE QU'UNE ALIMENTATION DE TYPE OCCIDENTAL ?

L'alimentation de type occidental se caractérise par un excès de sucres, de certaines graisses, d'aliments transformés et de pesticides environnementaux, et par une carence en fibres. L'alimentation de type occidental a été associée à l'obésité et à certains troubles inflammatoires et métaboliques comme le diabète de type 2, la résistance à l'insuline et les MICI.²⁶ Outre la faible qualité et la haute teneur calorique des aliments qui la composent, elle présente une forte carence en fibres en raison du manque de fruits, de légumes et de céréales complètes, ce qui rend la consommation quotidienne de fibre recommandée (28–35 g²⁷ chez l'adulte) extrêmement difficile à atteindre.

26. Siracusa F, Schaltenberg N, Villablanca EJ, et al. Dietary Habits and Intestinal Immunity: From Food Intake to CD4+ T H Cells. *Front Immunol.* 2019 Jan 15;9:3177. 27. Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap'. *Nutr J.* 2014 Apr 12;13:34. 28. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016 Jun 2;165(6):1332-1345. 29. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell.* 2016 Nov 17;167(5):1339-1353.e21. 30. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Jun;17(6):383-390. 31. Vieira AT, Teixeira MM, Martins FS. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Front Immunol.* 2013 Dec 12;4:445. 32. Grimble RF. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition – Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action. *e-SPEN.* 2009; 4(1):e10-e13. 33. Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, et al. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2014 Nov;239(11):1524-30.

COMMENT CONTRÔLER L'INFLAMMATION GASTRO-INTESTINALE grâce à la nutrition

Dr Genelle Healey

POINT DE VUE DE L'EXPERT (Dr Deanna Gibson)



Il y a de nombreuses façons d'exercer une influence sur la composition du microbiote intestinal et de moduler la réponse immunitaire (prébiotiques, probiotiques...).³¹ Parmi les options existantes, **la modification des habitudes alimentaires est capable d'altérer l'activité du système immunitaire local**, facilitant ainsi le contrôle de l'inflammation accrue qui accompagne ces maladies. Ce type d'intervention porte le nom d'immunonutrition.³² Les immunonutriments les plus largement étudiés sont les acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI n-3), la vitamine D, l'arginine, les nucléotides et la glutamine.³²

LA VITAMINE D ET SES EFFETS SUR LES RÉPONSES IMMUNITAIRES INTESTINALES

Si la fonction la mieux caractérisée de la vitamine D reste son rôle dans le contrôle des taux de calcium et donc dans la santé du squelette, on sait qu'elle exerce également un effet important sur les réponses immunitaires gastro-intestinales. En effet, la vitamine D régule plusieurs gènes qui, à leur tour, régulent la fonction de barrière intestinale, ainsi que certains gènes codant pour des peptides antimicrobiens, contribuant ainsi à **préserver l'équilibre intestinal (Fig 5)**.³³ Elle exerce un **effet immunomodulateur**, y compris sur la différenciation des cellules immunitaires, leur migration et leurs fonctions anti-inflammatoires³⁴ ; elle est aussi capable d'agir directement sur les cellules de Paneth afin de stimuler la production de défensine-2.³⁵ La vitamine D **stimule également la diversité de la**

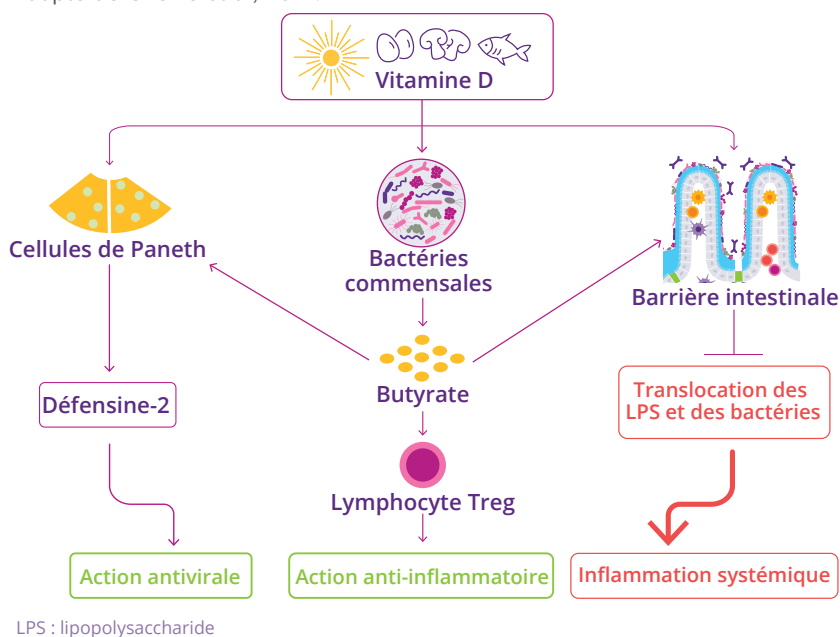
Mythe	Réalité
Une alimentation pauvre en graisses est bonne pour le microbiote intestinal	Chaque sorte de graisse exerce des effets différents sur le microbiote et il ne faut pas éviter toutes les graisses
Il faut éviter les graisses saturées	L'addition de certaines graisses saturées au régime alimentaire peut améliorer la réponse à l'inflammation et être associées à des évolutions favorables du microbiote intestinal
Consommer des AGPI n-3 et stimuler les microbes "anti-inflammatoires" est toujours une bonne chose	L'inflammation est nécessaire à la survie et à la défense contre les infections, notamment au cours du développement du bébé. Une alimentation bien équilibrée et diversifiée améliore les chances de consommer tous les nutriments nécessaires à une bonne santé
L'alimentation de type occidental est riche en graisses saturées	L'alimentation de type occidental est riche en sucres, en aliments transformés, en AGPI n-6 mais pauvre en fibres. C'est ce type d'alimentation qui favorise le déséquilibre du microbiote intestinal

composition du microbiote intestinal en augmentant la production de butyrate. Le butyrate peut exercer des effets anti-inflammatoires, stimuler le fonctionnement de la barrière intestinale et favoriser la

sécrétion de défensines par les cellules de Paneth (**Fig 5**). Curieusement, certaines bactéries probiotiques (par exemple, des souches de *Lactobacillus*) augmentent les taux de vitamine D dans le sang.³⁶

FIGURE 5 : Effets de la vitamine D sur les cellules intestinales, le microbiote intestinal et la barrière intestinale.

Adapté de Chen J et al, 2021.³⁷



SOURCES DE VITAMINE D :³⁸

- poisson gras, huile de foie de morue
- œufs, champignons
- aliments fortifiés : produits laitiers, céréales et substituts du lait (lait de soja)
- la vitamine D est produite par la peau en réponse à l'exposition au soleil³⁹

34. Celiberto LS, Graef FA, Healey GR, et al. Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. *Immunology*. 2018 Sep;155(1):36-52. 35. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, et al. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 31;22(1):362. 36. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2944-51. 37. Chen J, Vitetta L. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *J Clin Med*. 2021 Jun 29;10(13):2903. 38. Roseland JM, Phillips KM, Patterson KY, et al. Vitamin D in foods: An evolution of knowledge. Pages 41-78 in Feldman D, Pike JW, et al, eds. *Vitamin D, Vol 2: Health, Disease and Therapeutics*, 4th Ed. Elsevier, 2018. 39. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

Le microbiote intestinal exerce une influence sur L'IMMUNITÉ RESPIRATOIRE

Le microbiote joue un rôle dans le développement, l'éducation et le fonctionnement du système immunitaire, tant au niveau local que systémique. Alors que le microbiote des voies respiratoires participe à la régulation locale de la fonction immunitaire, le microbiote intestinal peut également exercer une influence sur l'immunité respiratoire par le biais de l'axe intestin-poumon.¹ Si une altération du microbiote intestinal et pulmonaire a bien été observée dans de nombreuses maladies respiratoires, il reste à déterminer si la dysbiose locale est une cause ou une conséquence de la maladie.² L'altération de la composition du microbiote intestinal liée à l'alimentation, à la prise d'antibiotiques, à l'âge ou à la maladie est associée à une altération des réponses immunitaires et de l'homéostasie des voies respiratoires,³ ce qui illustre l'influence que peut exercer le microbiote intestinal sur le développement de maladies dans l'ensemble du corps humain, y compris le risque de contracter des infections respiratoires (Fig 6).⁴

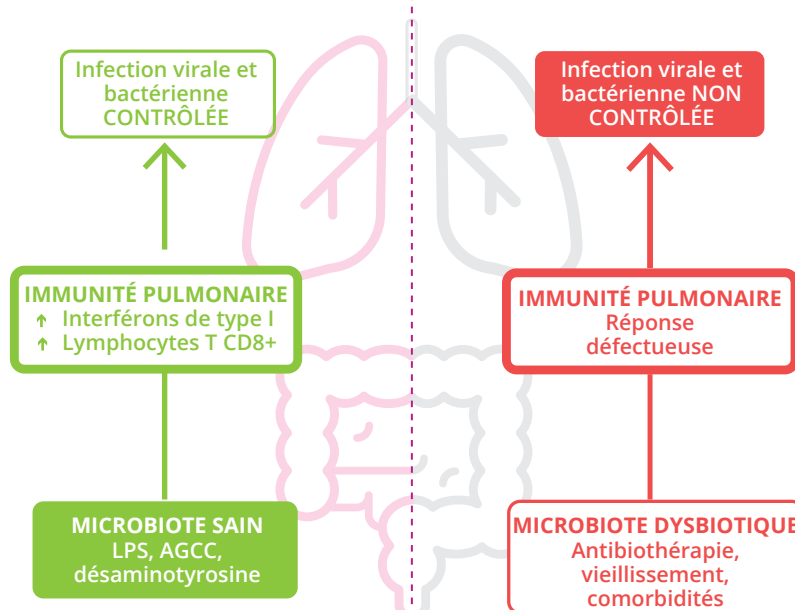
Le microbiote intestinal participe à la défense des poumons contre les infections respiratoires d'origine virale

Les études sur le microbiote pulmonaire n'en sont qu'à leurs balbutiements en comparaison avec son homologue intestinal.⁵ On a longtemps cru que les poumons étaient stériles mais récemment, les chercheurs ont découvert qu'ils abritent leur propre

microbiote, dont la composition diffère de celle du microbiote intestinal.⁶ Les études montrent que **le microbiote intestinal participerait à la protection contre les infections respiratoires d'origine virale** (comme la grippe et les infections au virus respiratoire syncytial)² par le biais de

nombreux mécanismes. Par exemple, des métabolites microbiens intestinaux comme les AGCC (dérivés de la fermentation des fibres alimentaires par les bactéries commensales) et la désaminotyrosine (produit de la dégradation des flavonoïdes végétaux par les bactéries intestinales humaines⁷) exercent une influence sur la production pulmonaire d'interféron de type I (IFN) qui fournit une protection antivirale.^{8,9} Conjointement aux métabolites microbiens, certains composants microbiens (tels que les lipopolysaccharides ou LPS) contribuent à armer les poumons contre les infections respiratoires d'origine virale (Fig 6). Le microbiote intestinal participe également à la clairance virale (grippe) en stimulant la fonction effectrice des lymphocytes T CD8+.¹⁰ **Tout facteur induisant une dysbiose intestinale (âge, antibiotiques, affections telles que l'obésité, le diabète...) peut également altérer le dialogue normalement bénéfique entre l'intestin et les poumons, augmentant ainsi la susceptibilité aux infections respiratoires.**¹⁰

FIGURE 6 : Rôle du microbiote intestinal dans les infections respiratoires d'origine virale. Adapté de Sencio V et al, 2020¹⁰



LPS : lipopolysaccharide AGCC : acides gras à chaîne courte

« Tout facteur induisant une dysbiose intestinale peut également altérer le dialogue bénéfique entre l'intestin et les poumons, augmentant ainsi la susceptibilité aux infections respiratoires. »

1. Taylor SL, Wesselingh S, Rogers GB. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections. *Cell Microbiol.* 2016 May;18(5):652-62. 2. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018 Dec;20(12):e12966. 3. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019 Jul;12(4):843-850. 4. Thibeault C, Suttrop N, Opitz B. The microbiota in pneumonia: From protection to predisposition. *Sci Transl Med.* 2021 Jan 13;13(576):eaba0501. 5. Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol.* 2017 Mar;10(2):299-306. 6. Man WH, de Steenhuijsen Pitsers WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017 May;15(5):259-270. 7. Schoefer L, Mohan R, Schwiertz A, et al. Anaerobic degradation of flavonoids by *Clostridium orbiscindens*. *Appl Environ Microbiol.* 2003 Oct;69(10):5849-54.

L'axe intestin-poumon dans les infections respiratoires d'origine virale

Dr Genelle Healey

Curieusement, les deux microbiotes semblent être perturbées au cours des infections respiratoires, ce qui tend à renforcer le théorème selon lequel **tous les sites muqueux sont interconnectés et l'axe intestin-poumon est bidirectionnel**.¹ Les bactéries intestinales, leurs fragments, ainsi que les AGCC, traverseraient la barrière intestinale et remonteraient le système lymphatique pour atteindre la circulation générale et moduler les cellules immunitaires des poumons.¹¹ Lors d'une infection grippale, le fonctionnement du microbiote pulmonaire et du système immunitaire est altéré, et l'on observe également une dysbiose intestinale qui expliquerait les symptômes associés semblables à ceux de la gastroentérite (Fig 7A).¹⁰

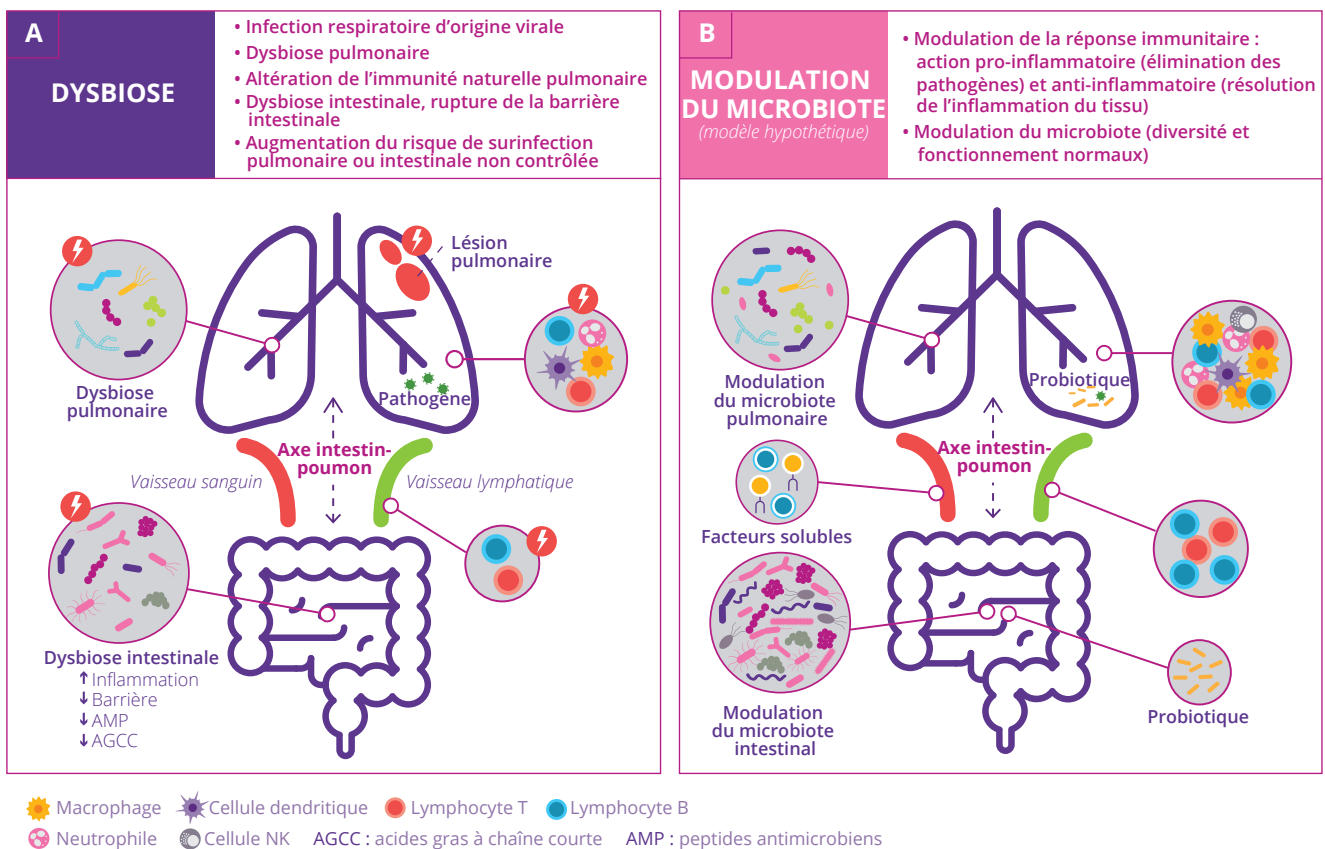
INFORMATIONS CLÉS SUR L'AXE INTESTIN-POUMON :

- Le poumon n'est pas stérile comme on le croyait par le passé
- Les infections respiratoires d'origine virale s'accompagnent d'une dysbiose pulmonaire et intestinale
- Le microbiote intestinal affecte les réponses immunitaires pulmonaires
- L'altération de la composition du microbiote intestinal (alimentation, maladies, antibiotiques...) est associée à une altération des réponses immunitaires et de l'homéostasie des voies respiratoires
- Les traitements ciblant le microbiote intestinal tels que les probiotiques peuvent contribuer à réduire la susceptibilité aux infections respiratoires au travers de l'axe intestin-poumon

Cette dysbiose intestinale peut avoir plusieurs causes probables telles que le manque d'appétit (qui provoque une diminution de l'apport d'aliments et de calories) et la libération de cytokines

inflammatoires. Cela peut avoir des conséquences locales – inflammation intestinale, altération de la barrière intestinale, diminution de la production de peptides antimicrobiens (AMP), baisse

FIGURE 7 : L'axe intestin-poumon au cours d'une infection respiratoire d'origine virale (A) et modèle de modulation du microbiote par les probiotiques (B). Adapté de Dumas A *et al*, 2018²



Les probiotiques peuvent être utiles lors du rétablissement après une infection (homéostasie du microbiote, contrôle de l'infection, modulation des réponses immunitaires) par le biais des métabolites du microbiote intestinal (AGCC...) ou de produits dérivés de l'hôte.

8. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, *et al*. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nat Commun*. 2019 Jul 22;10(1):3273. 9. Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, *et al*. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science*. 2017 Aug 4;357(6350):498-502. 10. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol*. 2021 Mar;14(2):296-304. 11. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, *et al*. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *J Oncol*. 2017;2017:5035371. 12. Park MK, Ngo V, Kwon YM, *et al*. *Lactobacillus plantarum* DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity. *PLoS One*. 2013 Oct 4;8(10):e75368. 13. Belkacem N, Serafini N, Wheeler R, *et al*. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice. *PLoS One*. 2017 Sep 20;12(9):e0184976.

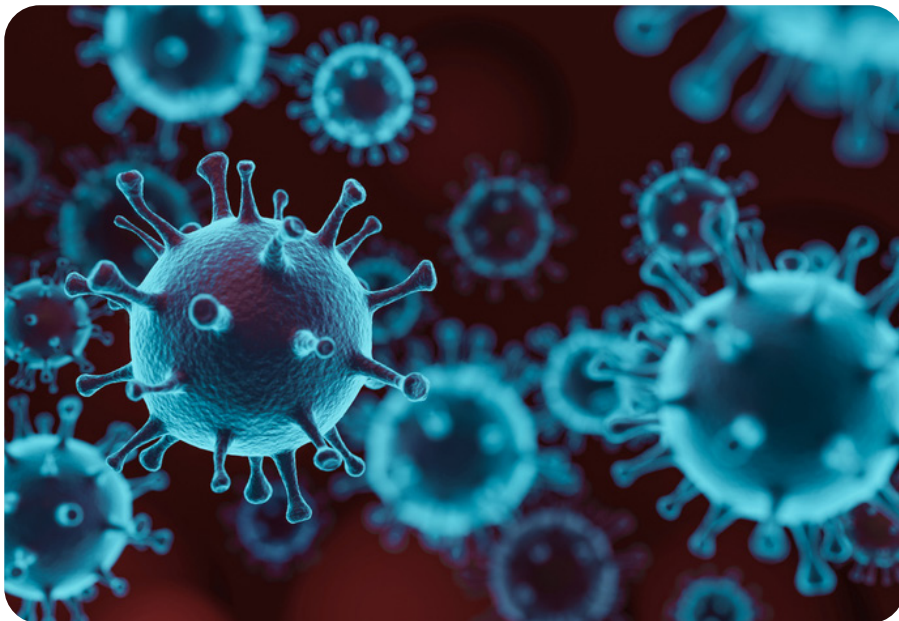
des taux d'AGCC – pouvant donner lieu à une infection intestinale secondaire.¹⁰ L'altération de la barrière intestinale favorise la translocation bactérienne et la libération d'endotoxines dans le sang, ce qui a pour conséquences une inflammation systémique, une aggravation des lésions pulmonaires et une augmentation du risque d'infection bactérienne secondaire.¹⁰ La baisse de la production d'AGCC par le microbiote intestinal

contribue également à la diminution de l'immunité antibactérienne au niveau des poumons.¹⁰ Cela souligne le rôle essentiel que joue le microbiote intestinal dans la défense des poumons contre les infections respiratoires. L'utilisation de stratégies comme les probiotiques afin de moduler le microbiote intestinal peut contribuer à réduire la susceptibilité aux infections respiratoires par le biais de l'axe intestin-poumon ou faciliter le

rétablissement après une infection (**Fig 7B**). Plusieurs études menées chez la souris montrent que la prise de probiotiques spécifiques avant une infection grippale réduirait l'accumulation de cellules immunitaires dans les poumons infectés. Ces probiotiques amélioreraient également la clairance virale et l'état de santé général tout en réduisant les altérations du microbiote intestinal.^{12,13}

L'hypothèse de l'hygiène et la pandémie de COVID-19

Dr Genelle Healey



La COVID-19 est une maladie respiratoire extrêmement contagieuse provoquée par le nouveau virus SARS-CoV-2 (coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère) qui affecte principalement l'appareil respiratoire. Cependant, des symptômes digestifs (diarrhée, constipation, nausées) ont également été rapportés chez certains patients.¹⁴ Des études préliminaires ont révélé une altération du microbiote intestinal chez les patients atteints de COVID-19 et une corrélation entre sa composition et la sévérité de l'infection, ce qui semble mettre en évidence un dialogue entre le microbiote intestinal et les poumons en réponse à l'infection au SARS-CoV-2.¹⁵ Il convient de remarquer **que les modifi-**

cations du mode de vie adoptées afin de freiner la pandémie de COVID-19 pourraient également avoir un impact négatif sur le microbiote intestinal des individus non infectés.¹⁶ Au cours des dernières décennies, la diversité microbienne a diminué considérablement et des microbes ancestraux se sont manifestement éteints en raison des progrès de l'hygiène (comme le lavage des mains et l'utilisation de désinfectant), des nouveaux médicaments (comme les antibiotiques) et du mode de vie urbain.¹⁷ Ces modifications de l'hygiène et l'augmentation correspondante de l'incidence de différentes maladies auto-immunes et allergiques^{18,19} ont donné naissance à l'hypothèse d'un lien causal entre les deux phénomènes

« **Les réponses immunitaires induites par les vaccins sont extrêmement variables d'un individu à un autre et de nombreuses hypothèses concernant les facteurs pouvant altérer l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins ont été avancées. Le microbiote intestinal serait l'un de ces facteurs.** »

(hypothèse de l'hygiène). Notamment, certaines pratiques mises en œuvre pour limiter la propagation de la COVID-19, comme la distanciation physique, le lavage de mains fréquent, l'utilisation de désinfectant, les restrictions à la mobilité et le port du masque provoqueront probablement la disparition d'autres microbes intestinaux essentiels.¹⁶ Conjointement, **les gestes barrières mis en place pour lutter contre la COVID-19 peuvent causer des dommages collatéraux au microbiote intestinal et affecter les indicateurs de santé à long terme, notamment chez les enfants nés juste avant la pandémie ou au cours de celle-ci.**¹⁶ Le recours à des approches dont on sait qu'elles stimulent la diversité microbienne et contribuent à un équilibre sain du microbiote pourrait empêcher les impacts négatifs sur la santé associés aux mesures d'hygiène renforcées mises en place pour éviter la propagation de la COVID-19.

14. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032. 15. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):944-955.e8. 16. Finlay BB, Amato KR, Azad M, et al. The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Feb 9;118(6):e2010217118. 17. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol*. 2009 Dec;7(12):887-94. 18. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*. 2017 Sep 19;18(10):1076-1083. 19. Murdaca G, Greco M, Borro M, et al. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases: A narrative review of clinical evidences and mechanisms. *Autoimmun Rev*. 2021 Jul;20(7):102845. 20. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2021 May 17;1-14. 21. de Jong SE, Olin A, Pulendran B. The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. *Cell Host Microbe*. 2020 Aug 12;28(2):169-179.

Cibler le microbiote intestinal afin d'optimiser l'efficacité des vaccins ?

Dr Genelle Healey

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, jamais le besoin d'une immunité solide et durable induite par les vaccins n'avait été si évident.²⁰ Pourtant, les réponses immunitaires induites par les vaccins sont extrêmement variables d'un individu à un autre et de nombreuses hypothèses concernant les facteurs pouvant altérer l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins ont été avancées²¹ (Fig 8). C'est pourquoi il est si important de mieux comprendre les facteurs qui déterminent les variations de l'efficacité des vaccins. **Le microbiote intestinal est l'un de ces facteurs.**²¹ Curieuse-

ment, certaines signatures du microbiote intestinal (abondance accrue de Actinobacteria, *Clostridium cluster XI* et Proteobacteria) sont associées à des réponses plus fortes aux vaccins contre d'autres infections virales telles que le VIH et le rotavirus.²²⁻²⁶ Par ailleurs, une étude récente indique que la dysbiose intestinale induite par la prise d'antibiotiques provoque une altération des réponses vaccinales contre la grippe, par exemple, une réduction de la neutralisation du virus par les anticorps et la diminution des titres d'anticorps produits en réponse à la vaccination.²⁷ Cette étude et d'autres similaires apportent la

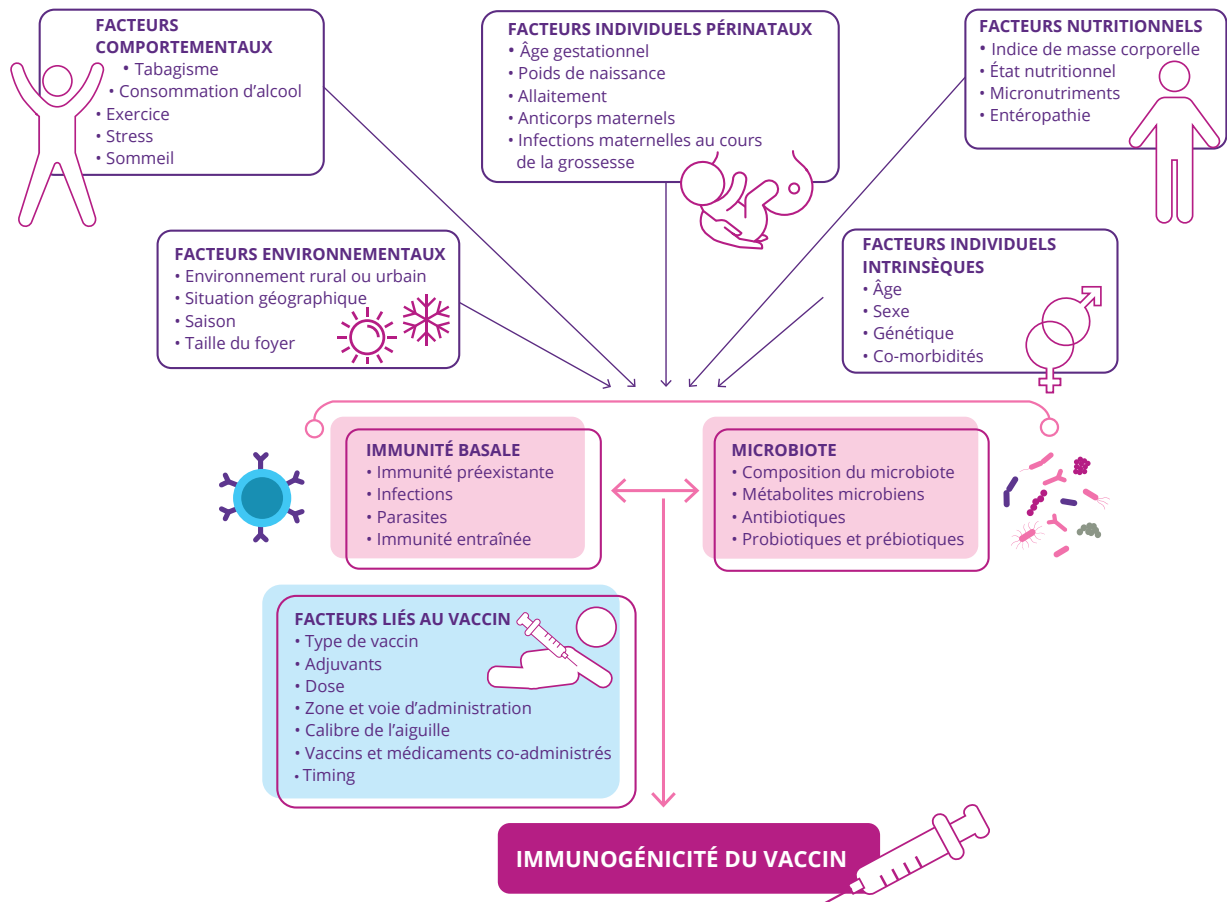
preuve **du rôle important que joue le microbiote intestinal dans l'efficacité des vaccins.**^{23,28}

À ce jour, aucune étude ne s'est intéressée à l'impact éventuel du microbiote intestinal sur l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2. Les individus présentant une dysbiose intestinale semblent toutefois être exposés à un risque accru de développer des réponses relativement faibles aux vaccins. Les recherches futures visant à déterminer si des signatures spécifiques du microbiote intestinal affectent l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 revêtiront donc une importance capitale.

FIGURE 8 : Facteurs pouvant altérer l'immunogénicité ou l'efficacité des vaccins, y compris les facteurs individuels intrinsèques ainsi que les facteurs comportementaux, environnementaux, nutritionnels et périnataux.

Les études montrent aussi que la plupart de ces facteurs exercent une influence sur la composition du microbiote intestinal et sur l'immunité basale. L'immunogénicité des vaccins dépend également de facteurs inhérents à ceux-ci.

Adapté de Lynn DJ *et al*, 2021²⁰



22. Harris VC, Armah G, Fuentes S, *et al*. Significant Correlation Between the Infant Gut Microbiome and Rotavirus Vaccine Response in Rural Ghana. *J Infect Dis*. 2017 Jan 1;215(1):34-41. 23. Uchiyama R, Chassaing B, Zhang B, *et al*. Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *J Infect Dis*. 2014 Jul 15;210(2):171-82. 24. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, *et al*. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e362-72. 25. Cram JA, Fiore-Gartland AJ, Srinivasan S, *et al*. Human gut microbiota is associated with HIV-reactive immunoglobulin at baseline and following HIV vaccination. *PLoS One*. 2019 Dec 23;14(12):e0225622. 26. Harris V, Ali A, Fuentes S, *et al*. Rotavirus vaccine response correlates with the infant gut microbiota composition in Pakistan. *Gut Microbes*. 2018 Mar 4;9(2):93-101. 27. Hagan T, Cortese M, Rouphael N, *et al*. Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. *Cell*. 2019 Sep 5;178(6):1313-1328.e13. 28. Harris VC, Haak BW, Handley SA, *et al*. Effect of Antibiotic-Mediated Microbiome Modulation on Rotavirus Vaccine Immunogenicity: A Human, Randomized-Control Proof-of-Concept Trial. *Cell Host Microbe*. 2018 Aug 8;24(2):197-207.e4.

LE RÔLE DU MICROBIOTE

dans l'immunité cutanée et la dermatite atopique

Pr Brigitte Dréno



QU'EST-CE QUE LA DERMATITE ATOPIQUE ?

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui prend la forme de poussées périodiques. Au même titre que l'asthme, le rhume des foies ou la conjonctivite allergique, elle fait partie des maladies allergiques. La DA provoque des lésions rougeâtres et exsudatives à différents endroits de la peau, par exemple dans le pli du coude ou derrière le genou, bien que dans certains cas la maladie puisse également affecter le visage ou le reste du corps. La DA se manifeste généralement au cours de la petite enfance mais peut persister à l'âge adulte. Parmi les causes possibles de

cette maladie complexe et multifactorielle, il convient de citer une prédisposition génétique (mutation de la filaggrine, une protéine de la peau), une altération de la barrière cutanée, une dysbiose cutanée et intestinale ou encore un dérèglement du système immunitaire. La DA affecte entre 15 % et 20 % des enfants et 10 % des adultes dans les pays développés. Le nombre de cas a augmenté considérablement au cours des dernières décennies à cause de la pollution et du contact avec les allergènes.¹

QUELS SONT LES FACTEURS QUI DÉCLENCHENT LES POUSSÉES INFLAMMATOIRES ?

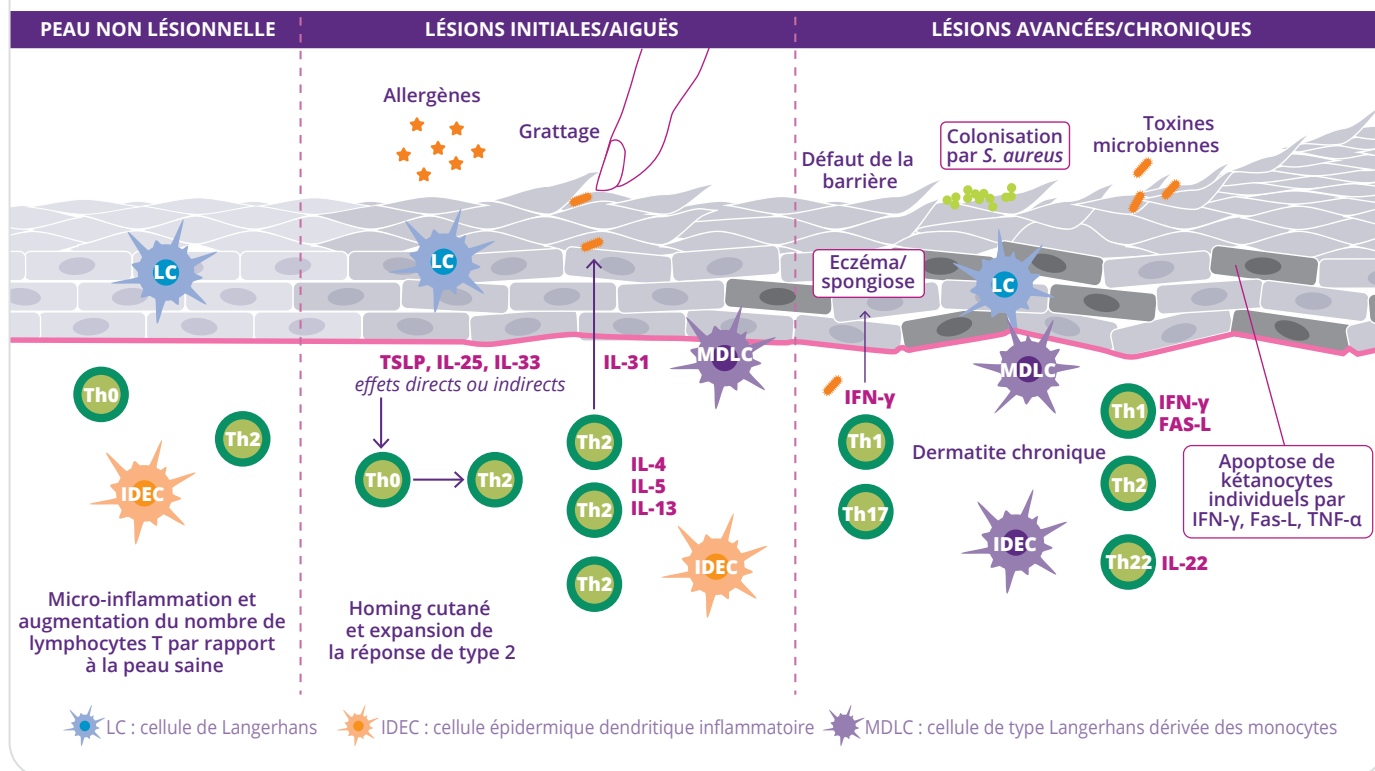
Les poussées inflammatoires peuvent être déclenchées par de multiples facteurs,

« La dermatite atopique est une maladie complexe et multifactorielle. Parmi ses causes possibles il convient de citer la prédisposition génétique, une altération de la barrière cutanée, une dysbiose cutanée et intestinale ou encore un dérèglement du système immunitaire. »

y compris le stress, la pollution, le froid, l'humidité, certains allergènes (pollen), certains médicaments, les vêtements en laine, ainsi que certains cosmétiques à base de plantes ou d'huiles essentielles.

FIGURE 9 : Pathogenèse, principaux mécanismes et physiopathologie de la dermatite atopique.

Adapté de Sugita K et al, 2020⁴



1. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1136-1143. 2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-360. 3. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med*. 2019 Apr 2;8(4):444. 4. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int*. 2020 Apr;69(2):204-214.



QUE SAVONS-NOUS DES LIENS ENTRE LA DERMATITE ATOPIQUE, LE MICROBIOTE ET L'IMMUNITÉ ?

Sur le plan physiopathologique, la DA se caractérise par une altération de la barrière cutanée, une dysbiose cutanée et intestinale, ainsi qu'un dérèglement du système immunitaire accompagné d'une activation des lymphocytes Th2. Ce dérèglement du système immunitaire entraîne un déferlement de cytokines qui provoque à son tour les réactions inflammatoires.² Une altération de la barrière cutanée est le point de départ d'une dysbiose du microbiote cutané caractérisée par une réduction de la diversité bactérienne et la prolifération de *Staphylococcus aureus*. La pénétration des allergènes donne lieu à l'activation des kératinocytes et à la production

« *Le dérèglement du système immunitaire qui caractérise la dermatite atopique donne lieu à un déferlement de cytokines qui provoque à son tour les réactions inflammatoires.* »

d'interleukines (IL-33, IL-25, TSLP) ayant pour conséquence la différenciation des lymphocytes Th2. Ceux-ci vont sécréter à leur tour des cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-5 et IL-13) caractéristiques d'une inflammation de type 2 (Fig 9). Ces cytokines activent directement les nerfs sensoriels, déclenchant ainsi le prurit. Dans le cas de lésions chroniques, la barrière cutanée se répare mal et s'épaissit sous l'effet de l'inflammation

chronique. On observe également une augmentation progressive des cytokines et des lymphocytes Th (Th1, Th2, Th22) qui sécrètent des cytokines contribuant à la destruction des kératinocytes. Enfin, une dysbiose intestinale interviendrait dans le mécanisme physiopathologique de la maladie.³

¿QUE VOUS ONT APPRIS LES DÉCOUVERTES RÉCENTES SUR LE MICROBIOTE ? AVEZ-VOUS ADAPTÉ VOS PRATIQUES ?

Les découvertes récentes sur le microbiote m'ont permis de mieux comprendre l'importance de l'entretien et de la réparation de la barrière cutanée dans le contrôle de l'inflammation. Comme traitement général, je conseille à mes patients d'utiliser un gel douche qui préserve le pH de la peau (pH ~5, éviter les produits à pH basique), ainsi qu'une crème hydratante et des produits cosmétiques adaptés. Ces découvertes nous aident également à mieux comprendre le système immunitaire de la peau et à respecter le microbiote cutané.

QUE PENSEZ-VOUS DE L'UTILISATION DE PROBIOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DE LA DA OU LA PRÉVENTION DES RECHUTES ?

Il existe de nombreuses façons de rééquilibrer le microbiote cutané en cas de DA (probiotiques, prébiotiques, symbiotiques, etc.)⁵ mais c'est l'approche postbiotique qui me semble être la plus intéressante. Les postbiotiques sont des préparations à base de microorganismes inanimés ou de leurs composants, qui exercent un effet bénéfique sur l'individu.⁶ Ils sont capables de restaurer la barrière cutanée grâce à une action anti-inflammatoire permettant aux bactéries de recoloniser la peau, produisant ainsi un impact durable sur le microbiote. Les probiotiques ou les prébiotiques par voie orale constituent une autre approche intéressante pour réguler l'appareil intestinal, qui remplit pour sa part une fonction d'immunomodulation générale au sein du système immunitaire.⁷

5. Li W, Yosipovitch G. The Role of the Microbiome and Microbiome-Derived Metabolites in Atopic Dermatitis and Non-Histaminergic Itch. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Sep;21(Suppl 1):44-50. 6. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May 4. 7. Lopez-Ramirez N, Masse I. Traiter la dermatite atopique par les probiotiques - Induction de cellules dendritiques tolérantes [Probiotics in the treatment of atopic dermatitis: the induction of tolerogenic dendritic cells]. *Med Sci (Paris)*. 2019 Aug-Sep;35(8-9):699-702. French.

QUE FAUT-IL RETENIR ?



IMMUNITÉ INTESTINALE

- Le microbiote joue un rôle critique dans le développement et l'éducation des différents éléments des systèmes immunitaires inné et adaptatif de l'individu, tandis que le système immunitaire régule le fonctionnement de la symbiose entre hôte et microbiote. **Il est essentiel de maintenir l'homéostasie entre le microbiote intestinal et le système immunitaire** car certains facteurs déterminants qui interfèrent avec l'établissement du microbiote intestinal du nouveau-né (antibiotiques...) peuvent avoir des conséquences néfastes pour la santé.¹
- Au moins **80 %** des cellules productrices d'Ig du corps humain se trouvent dans l'intestin.²
- **Mucus** : la couche de mucus intestinal se trouve à l'interface cruciale entre l'hôte et le microbiote intestinal. Toute altération de la couche de mucus entraîne une augmentation de la pénétration ou du passage de bactéries potentiellement nocives qui ensuite peuvent provoquer une inflammation et une infection.³



IMMUNITÉ RESPIRATOIRE



- L'axe de communication bidirectionnel entre l'intestin et les poumons, appelé « **axe intestin-poumon** » **exerce une influence sur l'état immunitaire des deux organes**. Les microbiotes pulmonaire et intestinal exercent l'un sur l'autre une influence mutuelle et peuvent avoir un impact sur les maladies respiratoires.⁴
- Le microbiote intestinal est l'**un** des facteurs qui contrôlent l'efficacité des vaccins.⁵
- **Dysbiose** : les infections respiratoires d'origine virale s'accompagnent d'une dysbiose pulmonaire et intestinale.⁶ Selon la définition la plus courante, une dysbiose est une altération de la composition et du fonctionnement du microbiote provoquée par un ensemble de facteurs environnementaux et individuels qui perturbent l'écosystème microbien.⁷



IMMUNITÉ CUTANÉE



- **Une dysbiose cutanée et intestinale, ainsi qu'un dérèglement du système immunitaire**, ont été observés au cours du développement de la dermatite atopique, une maladie complexe et multifactorielle.⁸
- La dermatite atopique se caractérise par l'activation de lymphocytes de type **2** qui donne lieu à une réponse immunitaire hyperactive et exagérée.⁹
- **Inflammation** : la dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau évoluant par poussées périodiques.⁹ L'inflammation observée est la manifestation d'un dérèglement du système immunitaire.⁹

1. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, et al. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019 Feb;27(2):131-147.
2. Brandtzaeg P. (2017) Role of the Intestinal Immune System in Health. In: Baumgart D. (eds) Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Springer, Cham. 3. Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Feb;63(2):281-91. 4. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol.* 2021 Mar;14(2):296-304. 5. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2021 May 17:1-14. 6. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018 Dec;20(12):e12966. 7. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaïs CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 8. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):204-214. 9. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):345-360.

Visitez notre site web



BIOCODEX
Microbiota Institute

Inscrivez-vous pour recevoir nos e-mails

