



par le Dr Hélène ZÉPHIR

Clinique Neurologique, Université de Lille, CHRU de Lille

# Un autre facteur environnemental : la dysbiose ?

La théorie hygiéniste<sup>1</sup> est fondée sur le fait que l'amélioration des conditions sanitaires dans les pays développés, qui a permis une réduction des agents microbiens dans l'environnement et des épidémies infectieuses, s'est accompagnée d'une augmentation de l'incidence des pathologies allergiques et dysimmunes dont la SEP<sup>1</sup>. La conséquence directe de l'amélioration des conditions sanitaires et de l'aseptisation est une modification de l'environnement externe à l'homme, mais aussi interne par modification potentiellement pathologique du microbiote, la dysbiose.



## Le microbiote et son approche par la métagénomique

Les agents microbiens, invisibles à l'œil nu, occupent les espaces aquatiques, la biosphère, les végétaux, mais aussi les animaux et jouent un rôle essentiel dans la nutrition et la pathologie. Le tractus intestinal est le milieu microbien le plus important dans notre organisme. L'environnement nutritionnel du tractus digestif humain est mêlé à plus de 100 trillions ( $10^{14}$ ) de microbes, ce qui est 10 fois plus élevé que le nombre total de cellules qui nous constituent. La majorité de ces microbes résident dans le côlon où leur densité approche les  $10^{11}$ - $10^{12}$  cellules/ml<sup>1</sup>.

L'Humain est une accumulation d'écosystèmes microbiens, le microbiote. Notre génome *Homo sapiens* est ainsi en amalgame avec les génomes de nos partenaires microbiens, le microbiome. Immédiatement après la naissance, tous les mammifères initient un long processus de colonisation par des micro-organismes étrangers qui habitent la plupart des surfaces exposées à l'environnement (peau, bouche, intestin, vagin). Le tractus digestif humain contient trois domaines de vie : les eubactéries, les archéobactéries procaryotes et les eucaryotes<sup>2</sup>.

L'analyse métagénomique des fèces de sujets humains sains a permis de montrer une remarquable variabilité interindividuelle des populations microbiennes intestinales évoluant dans un nombre limité d'entérotypes<sup>3,4</sup>.

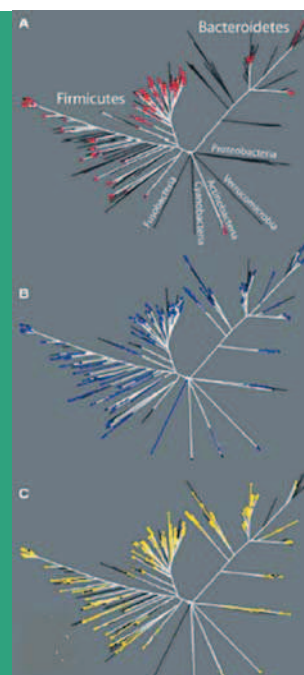
La diversité du microbiote est représentée par l'arbre phylogénétique et les différentes branches correspondent à l'éloignement génétique des genres et espèces du tronc commun de cet arbre.

Nos relations avec ce microbiote restent à préciser mais sont décrites comme commensales (l'un des partenaires bénéficie de la relation sans que l'autre en soit apparemment affecté) et/ou mutualistes (bénéfice de la relation pour les deux partenaires)<sup>2</sup>.

**Figure 1.**

Variation de la diversité du microbiote colique chez 3 individus humains sains (A, B, C) à travers 3 arbres phylogénétiques selon Ley et coll.<sup>5</sup> obtenus après séquençage à haut débit.

Les portions colorées en rouge, jaune et bleu représentent la diversité spécifique de l'individu, les branches blanches représentent les portions partagées avec les autres individus, les branches noires sont celles qui sont chez les autres et qui ne sont pas retrouvées chez l'individu.



1 Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002 ; 347 (12): 911-20.

2 Bäckhed F et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307 (5717): 1915-20.

3 Suau A et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol* 1999; 65 (11): 4799-807.

4 Arumugam M et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473 (7346): 174-80.

5 Ley RE et al. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006 ; 124 (4): 837-48.

## Les fonctions du microbiote

Le microbiome intestinal code pour des capacités métaboliques largement méconnues et inclut la dégradation des composants non digestibles de notre alimentation<sup>2, 1, 2</sup>. Les propriétés de cette flore intestinale contribuent également au développement de l'architecture digestive, mais aussi à la défense contre les agents infectieux pathogènes et vraisemblablement à l'homéostasie du système immunitaire.

La muqueuse intestinale abrite plus de cellules immunitaires (plaques de Peyer, ganglions mésentérique, organes lymphoïdes tertiaires entre autres) que tous les organes lymphoïdes secondaires réunis. Ces structures inductibles se forment normalement après l'introduction digestive de bactéries suggérant une interaction dynamique entre le système immunitaire et le microbiote.

**La muqueuse intestinale abrite plus de cellules immunitaires... que tous les organes lymphoïdes secondaires réunis.**

## Les interactions du microbiote avec le système immunitaire

La meilleure approche aujourd'hui de l'impact du microbiote sur la santé humaine est représentée par l'étude des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, pour les plus fréquentes<sup>3, 4</sup>. Le seul micro-organisme démontré fortement associé à la maladie de Crohn est *Escherichia coli* invasif-adhérent<sup>5</sup>. On ne sait pas si la dysbiose induit directement la maladie ou si elle est le résultat de l'environnement intestinal altéré. Spécifiquement, le microbiote de patients ayant une MICI est caractérisé par une déplétion de 2 phyla de bactéries, *Firmicutes* et *Bacteroidetes*, largement représentés chez les non-MICI<sup>6</sup>.

## Tentatives de manipulation du microbiote à visée thérapeutique

Le terme probiotique est utilisé pour décrire les micro-organismes qui sont bénéfiques à la santé de l'hôte<sup>7</sup>. La propriété commune de ces probiotiques est leur capacité à contrôler l'inflammation. Certains essais tentent de comprendre si une modification de cette dysbiose (transplantation fécale) est associée à un impact sur l'évolution de la MICI<sup>8</sup>.

1 Sonnenburg JL et al. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005; 307 (5717):1955-9.

2 Flint HJ et al. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6 (2): 121-31.

3 Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347 (6): 417-29.

4 Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005; 206: 296-305.

5 Barnich N et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007; 117 (6): 1566-74.

6 Frank DN et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (34): 13780-5.

7 Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterol* 2004; 126 (6):1620-33.

8 Turnbaugh PJ et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444 (7122): 1027-31.

## Relations microbiote-encéphalite auto-immune expérimentale et microbiote-SEP

Des travaux essentiellement portés sur le modèle expérimental de la SEP, l'EAE, ont montré que la flore microbienne intestinale contribuait de façon significative à une maladie auto-immune spécifique d'organe, spécifique du SNC. La survenue d'une EAE spontanée est nettement réduite chez des souris transgéniques élevées en situation stérile ou germ free (GF)<sup>9</sup>. Enfin, un traitement antibiotique induisant une altération large de la flore intestinale affecte aussi la sévérité de la maladie expérimentale en l'amoindrissant<sup>10, 11</sup>. K. Berer et coll. ont montré parallèlement que la flore commensale sans agent pathogène était essentielle à l'initiation des processus immuns conduisant à une EAE spontanée et dont les réactions inflammatoires sont déclenchées par les cellules immunitaires spécifiques<sup>14</sup>.

Les réponses concernant la question du lien entre l'intestin et la SEP ne sont aujourd'hui qu'ébauchées et absolument pas résolues. Enfin, nous avons fait le constat intrigant que la SEP pouvait avoir une évolution plus favorable lorsqu'elle était associée à une MICI (dont on connaît l'altération de la flore digestive), indépendamment des traitements immunorégulateurs utilisés<sup>12</sup>.

## POINTS FORTS

**1** *Homo sapiens* est inextricablement associé au microbiote dont les rôles non encore complètement établis apparaissent fondamentaux pour notre santé et dont les défauts ou la modification dans certaines conditions sont associés à la pathologie.

**2** Si la dysbiose est bien décrite dans les MICI ou l'obésité, si l'EAE est modifiée par les modifications expérimentales du microbiote, nous ne savons pas aujourd'hui s'il existe une dysbiose dans la SEP. Celle-ci est en tout cas attendue puisque la maladie répond au même paradigme environnemental que celui par exemple des MICI, et de nombreuses études expérimentales et humaines sont en cours pour rechercher cette potentielle dysbiose dans la SEP.

9 Berer K et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011; 479 (7374): 538-41.

10 Yokote H et al. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J Pathol* 2008; 173 (6): 1714-23.

11 Ochoa-Repáraz J et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2009; 183 (10): 6041-50.

12 Zéphir H et al. Milder multiple sclerosis course in patients with concomitant inflammatory bowel disease. *Mult Scler* 2013 Dec 17. (Epub ahead of print).