



HAL
open science

Le microbiome et la régulation des réponses allergiques : dans l'intestin

Stéphane Hazebrouck

► **To cite this version:**

Stéphane Hazebrouck. Le microbiome et la régulation des réponses allergiques : dans l'intestin. Revue française d'allergologie, 2015, 55 (3), pp.104-105. 10.1016/j.reval.2015.01.016 . hal-02641441

HAL Id: hal-02641441

<https://hal.inrae.fr/hal-02641441v1>

Submitted on 4 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Le microbiome et la régulation des réponses allergiques : dans l'intestin.

Microbiome and regulation of allergic responses: in the gut

Stéphane Hazebrouck

INRA, UR 496, Unité d'Immuno-Allergie Alimentaire, Jouy-en-Josas, France; CEA, iBiTecS/Service de Pharmacologie et d'Immunoanalyse, Gif-sur-Yvette, France

Adresse : CEA de Saclay, Bât. 136, 91191 Gif-sur-Yvette cedex, France.

E-mail: stephane.hazebrouck@cea.fr. Tel: 01 69 08 45 97, Fax: 01-69-08-59-07.

Mots clés : Allergie, microbiote intestinal

Key words : Allergy, Gut microbiota

This is the peer-reviewed version of the following article: “Le microbiome et la régulation des réponses allergiques : dans l'intestin.- Microbiome and regulation of allergic responses: in the gut”, which has been published in final form at

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2015.01.016>

This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Elsevier Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions.

La génétique ne peut expliquer à elle-seule l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques récemment observée dans les pays industrialisés. La modification de notre régime alimentaire associée à une meilleure conservation des aliments, la diminution de la taille moyenne des familles, l'exposition à la pollution, l'utilisation croissante des antibiotiques et de meilleures conditions d'hygiène, le tabagisme et le stress sont autant de facteurs environnementaux incriminés dans le développement des allergies. Plusieurs de ces évolutions ont eu pour conséquence de limiter notre exposition aux microbes. Dans ce cadre, la plus importante source d'antigènes bactériens auxquels nous sommes exposés est interne, localisée dans le tractus digestif (TD) qui abrite une communauté riche de 10^{14} bactéries, soit dix fois plus que le nombre de cellules présentes dans le corps humain. La colonisation précoce du TD du nouveau-né par les bactéries commensales jouant un rôle critique dans l'homéostasie intestinale et dans la stimulation et la maturation du système immunitaire de l'hôte, il est maintenant fortement suspecté que des modifications de la composition du microbiote intestinal (dysbioses) soient associées au développement des maladies allergiques.

Notre intestin abrite une grande diversité de microbes comprenant majoritairement des bactéries mais également des archées, des virus (bactériophages) et des eucaryotes (levures, champignons). Le TD humain est colonisé par deux phyla majoritaires, les Bacteroidetes (ex : Bacteroides, Prevotella) et les Firmicutes (ex : Clostridia, Bacilli) et, à un moindre niveau, par des Actinobacteria (ex : Bifidobacteria), des Verrucomicrobia (ex : Akkermansia) et des Proteobacteria (ex : Escherichia). La biodiversité bactérienne dans l'intestin a été estimée à environ 1200 espèces bactériennes. Chaque individu possède son propre écosystème bactérien, avec un minimum de 150 espèces bactériennes différentes [1].

Au cours de l'évolution, une relation symbiotique s'est établie entre l'hôte et son microbiote intestinal. L'intestin fournit un milieu riche en nutriments et le microbiote apporte un pool de gènes codant pour des fonctions métaboliques que l'hôte ne possède pas. Le microbiote est ainsi capable de fermenter certaines fibres non-digestibles et de produire des vitamines ou des acides gras à chaîne courte (AGCC : acétate, propionate et butyrate) qui sont ensuite assimilés par l'épithélium colique. Le microbiote participe à la maturation de la barrière épithéliale et assure une fonction de protection en résistant à l'implantation de bactéries pathogènes. Le microbiote intestinal joue enfin un rôle critique lors des premiers mois de vie dans la stimulation et le développement du système immunitaire de l'hôte.

Il a été longtemps considéré que la colonisation bactérienne du TD ne débutait qu'à la naissance. Toutefois, le paradigme de l'« utérus stérile » est maintenant remis en cause avec la détection d'ADN bactérien dans le placenta, le liquide amniotique, le cordon ombilical et le méconium. La présence de bactéries vivantes ou de fragments bactériens dans l'environnement intra-utérin reste néanmoins limitée mais elle pourrait néanmoins préparer le système immunitaire du nouveau-né à la colonisation massive du TD par les bactéries commensales [2]. A la naissance, le microbiote intestinal est acquis de manière progressive et sa composition se stabilise vers l'âge de 2-3 ans. L'implantation des bactéries commensales peut être perturbée par de nombreux facteurs. Le mode d'accouchement, par voie naturelle ou par césarienne, l'allaitement maternel ou l'utilisation de lait infantile, les infections

et l'utilisation d'antibiotiques, la diversification alimentaire, l'environnement familial sont autant de paramètres qui peuvent accélérer ou retarder l'implantation de certaines espèces bactériennes. Ces perturbations fournissent le cadre de l'hypothèse hygiéniste. Celle-ci suggère en effet que la maturation correcte du système immunitaire nécessite une exposition répétée à de nouveaux antigènes bactériens (auxquels il faut sans doute ajouter les antigènes alimentaires lors de la diversification) et que l'appauvrissement de notre environnement bactérien favorise alors le développement de réponses immunes inadaptées contre des antigènes normalement inoffensifs [3].

Dans ce cadre, la comparaison de microbiotes provenant d'enfants allergiques ou non n'a pas permis d'identifier de manière consensuelle des dysbioses spécifiques des maladies allergiques. L'utilisation de techniques de séquençage à haut débit de l'ADNr 16S bactérien indique plutôt qu'une biodiversité élevée est plus importante lors des premiers mois de vie que la prévalence de certains taxons bactériens. Une faible diversité du microbiote intestinal a ainsi été rapportée chez des enfants qui ont développé plus tard une dermatite atopique ou un asthme [4]. Ces approches de séquençage à haut débit permettent également de mieux appréhender la cinétique de colonisation du TD par les bactéries commensales et de mieux cerner les perturbations induites par un accouchement par césarienne ou par des traitements antibiotiques [5,6].

L'association entre les perturbations précoces de la colonisation bactérienne du TD et le développement des réponses allergiques est également suggérée dans de nombreux modèles murins visant à étudier le rôle du microbiote dans la régulation des réponses immunes. Ainsi, l'absence de microbiote intestinal chez des souris axéniques (vivant dans un environnement stérile) ne permet pas une maturation correcte du système immunitaire et induit chez ces animaux des réponses allergiques exagérées après sensibilisation expérimentale [7,8]. Le même biais est observé chez des souris conventionnelles qui reçoivent dès la naissance un traitement antibiotique [8]. L'implantation retardée d'un microbiote ne permet pas non plus de corriger entièrement les défauts du système immunitaire induits par la période d'axénie, confirmant donc que les perturbations précoces de la colonisation bactérienne peuvent avoir des répercussions immunitaires sur le long terme [7]. Par ailleurs, la colonisation de souris axéniques avec un mélange de clostridia isolées à partir d'un microbiote humain est capable d'induire des cellules T régulatrices au niveau du colon [9]. Cette propriété est au moins partiellement due à la production de métabolites bactériens puisque l'administration d'AGCC, en particulier de butyrate, à des souris axéniques est également capable d'induire des cellules T régulatrices [10]. L'administration du mélange de clostridia à des souris conventionnelles permet alors d'atténuer le développement de réponses allergiques, ouvrant ainsi la voie au développement de souches probiotiques de deuxième génération, plus efficaces et mieux caractérisées quant à leur mode d'interaction avec le système immunitaire de l'hôte [9].

1. Qin J, Li, R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.

2. Abrahamsson, TR, Wu, RY, Jenmalm, MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res* 2015;77:214-9.

3. Brown, EM, Arrieta, MC, Finlay, BB. A fresh look at the hygiene hypothesis: how intestinal microbial exposure drives immune effector responses in atopic disease. *Semin Immunol* 2013;25:378-87.
4. Abrahamsson, TR, Jakobsson, HE, Andersson, AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy* 2014;44:842-50.
5. Jakobsson, HE, Abrahamsson, TR, Jenmalm, MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut* 2014;63:559-66.
6. Fouhy, F, Guinane, CM, Hussey, S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5811-20.
7. Morin, S, Fischer, R, Przybylski-Nicaise, L, et al. Delayed bacterial colonization of the gut alters the host immune response to oral sensitization against cow's milk proteins. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:1838-47.
8. Stefka, AT, Feehley, T, Tripathi, P, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:13145-50.
9. Atarashi, K, Tanoue, T, Oshima, K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013;500:232-6.
10. Furusawa, Y, Obata, Y, Fukuda, S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013;504:446-50.