



## Dans le futur

Notre étude souligne que des biais expérimentaux, comme l'injection directe de virus court-circuitant la voie d'ingestion habituelle, ne donnent qu'une image partielle des voies immunitaires mises en jeu lors de la réponse à un pathogène [3]. Dans le futur, il faudra également s'intéresser aux voies immunitaires contrôlant la barrière d'infection des glandes salivaires. En effet, modifier l'immunité pour produire des vecteurs résistant à une infection donnée pourrait avoir des effets différents, voire opposés, selon les méthodes utilisées et selon les compartiments de l'organisme ciblés. Préalablement à l'utilisation sur le terrain de moustiques modifiés, ce qui constitue une stratégie de contrôle vectoriel, l'effet des modifications sur l'immunité vis-à-vis de divers pathogènes devra être rigoureusement testé.

En effet, il serait dramatique que des moustiques censés être plus résistants à *Plasmodium* deviennent susceptibles à d'autres pathogènes. ♦

## Compartmentalization of immune responses in the mosquito *Anopheles gambiae*: consequences for insect vector immunity research

### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### REMERCIEMENTS

Merci à Julie Reveillaud et Christelle Petit pour leur relecture critique.

### RÉFÉRENCES

1. Wang S, Jacobs-Lorena M. Genetic approaches to interfere with malaria transmission by vector mosquitoes. *Trends Biotechnol* 2013 ; 31 : 185-93.
2. Powers AM, Brault AC, Shirako Y, et al. Evolutionary relationships and systematics of the alphaviruses. *J Virol* 2001 ; 75 : 10118-31.
3. Carissimo G, Pondeville E, McFarlane M, et al. Antiviral immunity of *Anopheles gambiae* is highly compartmentalized, with distinct roles for RNA interference and gut microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : E176-85.
4. Holt RA, Subramanian GM, Halpern A, et al. The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science* 2002 ; 298 : 129-49.
5. Cirimotich CM, Dong Y, Garver LS, et al. Mosquito immune defenses against *Plasmodium* infection. *Dev Comp Immunol* 2010 ; 34 : 387-95.
6. Smith RC, Vega-Rodriguez J, Jacobs-Lorena M. The *Plasmodium* bottleneck: malaria parasite losses in the mosquito vector. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2014 ; 109 : 644-61.
7. Keene KM, Foy BD, Sanchez-Vargas I, et al. RNA interference acts as a natural antiviral response to O'nyong-nyong virus (Alphavirus; Togaviridae) infection of *Anopheles gambiae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 17240-5.
8. Waldock J, Olson KE, Christophides GK. *Anopheles gambiae* antiviral immune response to systemic O'nyong-nyong infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2012 ; 6 : e1565.
9. Myles KM, Wiley MR, Morazzani EM, Adelman ZN. Alphavirus-derived small RNAs modulate pathogenesis in disease vector mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 19938-43.
10. Dennison NJ, Jupatanakul N, Dimopoulos G. The mosquito microbiota influences vector competence for human pathogens. *Curr Opin Insect Sci* 2014 ; 3 : 6-13.

## NOUVELLE

## Le microbiote intestinal, un acteur de la réponse immunitaire adaptative antivirale ?

Benoit Chassaing

Une étude récente a permis de mettre en évidence une relation inattendue entre le microbiote intestinal et la réponse immunitaire adaptative faisant suite à une vaccination. En effet, cette étude démontre que la population de bactéries que nous hébergeons dans notre intestin joue un rôle majeur dans la capacité de notre système immunitaire à se protéger contre une infection virale.

### La grippe saisonnière

Le virus de la grippe (influenza) est responsable d'infections respiratoires aiguës très contagieuses chez l'homme. Dans les pays à climat tempéré, il est

responsable d'épidémies saisonnières qui surviennent au cours de l'hiver. Souvent considérée comme une maladie bénigne, la grippe est néanmoins à l'origine d'environ 250 000 à 500 000 décès par an, surtout chez les jeunes enfants de moins de deux ans et les personnes de plus de 65 ans. Il existe, comme pour de nombreux agents infectieux, des vaccins disponibles qui protègent efficacement contre la grippe. Cependant, le virus influenza est en perpétuelle évolution et de nombreuses mutations affectent sa structure. Il faut donc se faire vacciner tous les ans, le vaccin proposé chaque année étant conçu pour com-

Institute for biomedical sciences, center for inflammation, immunity, and infection, Georgia State University, 100 Piedmont ave SE, Petit Science Center, room 708, Atlanta, GA 30303, États-Unis.

[bchassaing@gsu.edu](mailto:bchassaing@gsu.edu)

[chassaingbenoit@yahoo.fr](mailto:chassaingbenoit@yahoo.fr)

battre uniquement la souche de l'hiver à venir. L'efficacité du vaccin antigrippal dépend de plusieurs facteurs, dont la similitude entre la souche du vaccin et la souche infectieuse circulante, ainsi que l'âge et le statut immunologique de la personne vaccinée.

### Immunité innée et microbiote intestinal

Afin de se protéger des agents infectieux, notre organisme met en place deux types de réponses immunitaires, innée et adaptative. La réponse immunitaire innée peut être immédiate et fait intervenir de nombreux acteurs cellulaires, par exemple

l'élimination des agents infectieux *via* les cellules phagocytaires. La réponse immunitaire adaptative nécessite, quant à elle, une reconnaissance spécifique de l'agent infectieux/étranger. Elle est donc considérée comme une réponse plus lente, mais instaure une protection spécifique et durable, *via* notamment la synthèse d'anticorps. Ces deux systèmes immunitaires interagissent et se régulent mutuellement. Le système immunitaire inné permet notamment l'activation du système immunitaire adaptatif *via* la présentation des antigènes par les cellules de l'immunité innée aux lymphocytes responsables de la réponse adaptative.

Une étude de 2011, basée sur l'analyse de 56 personnes vaccinées contre la grippe, avait montré une corrélation positive ou négative entre l'expression de certains gènes et la réponse immunitaire antivirale lors de la vaccination antigrippale [1]. Il est très intéressant de noter que certains gènes ayant un rôle dans la réponse immunitaire adaptative sont également des acteurs importants de la réponse immunitaire innée : *TLR5* (*toll like receptor 5*), *CASP1* (caspase 1), *PYCARD* (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*) et *NOD2* (*nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2*). Ainsi, cette étude avait permis de suggérer de nouveaux liens entre le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif humoral dans la défense contre influenza [1]. Plus particulièrement, le gène *TLR5* code pour le récepteur du même nom, qui est impliqué dans la reconnaissance spécifique de la flagelline bactérienne (la flagelline est le composé majoritaire des flagelles qui interviennent, entre autres, dans la mobilité et la virulence bactériennes) [2, 3]. Le récepteur *TLR5* est fortement exprimé dans l'intestin, où il joue un rôle majeur dans l'homéostasie du microbiote intestinal. Ce dernier se définit par l'ensemble des microorganismes peuplant notre tube digestif. Ce microbiote intestinal joue un

rôle primordial pour l'hôte, notamment dans la digestion des nutriments et la maturation du système immunitaire. Cependant, ce mutualisme doit être finement régulé pour maintenir le microbiote à une distance raisonnable de l'épithélium intestinal, et éviter qu'il ne soit à l'origine des réactions inflammatoires et pathologiques [4]. Le récepteur *TLR5* serait un acteur de cette régulation au niveau intestinal, et interviendrait dans la régulation de la localisation et de la composition du microbiote intestinal. Il a en effet été montré que chez les souris invalidées pour le gène correspondant (*Tlr5*<sup>-/-</sup>), le microbiote intestinal devient pro-inflammatoire, et sa composition comme sa localisation sont modifiées comparativement à des souris sauvages [5-7].

#### Implication du microbiote intestinal et du récepteur à la flagelline *TLR5* dans la réponse humorale anti-influenza

Suite à l'identification de l'implication du gène *TLR5* dans la réponse immunitaire adaptative antigrippale, des équipes de *Emory University* et *Georgia State University* ont entrepris une étude collaborative dans le but de comprendre le rôle conjoint joué par la protéine *TLR5* et le microbiote intestinal lors de la réponse humorale anti-influenza [8]. Nous montrons que la vaccination antigrippale induit, chez les souris *Tlr5*<sup>-/-</sup>, une réponse immunitaire adaptative réduite comparée à celle observée chez les souris sauvages, avec une diminution du nombre de plasmocytes<sup>1</sup> et de la synthèse d'anticorps spécifiques. Ces données suggèrent donc qu'une mauvaise détection du microbiote intestinal, en l'absence du récepteur *TLR5*, serait à l'origine de l'altération de la réponse humorale anti-influenza. L'utilisation de souris axéniques<sup>2</sup>, et de souris traitées par une combinaison d'antibiotiques, a permis de confirmer cette hypothèse,

puisque l'absence ou la modification du microbiote intestinal, respectivement, conduisent en effet à une diminution de la synthèse d'anticorps spécifiques anti-influenza chez ces animaux [8]. D'un point de vue mécanistique, la reconnaissance de la flagelline par le récepteur *TLR5* agit en favorisant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes de manière directe et indirecte, *via* notamment la sécrétion de facteurs de croissance actifs sur les plasmocytes par les cellules macrophagiques des ganglions lymphocytaires.

#### Conclusion

Cette étude, publiée dans la revue *Immunity* [8], identifie un nouveau rôle joué par le microbiote intestinal dans l'amplitude de la réponse immunitaire induite lors d'une vaccination antigrippale. Ainsi, on pourrait considérer la composition et la localisation du microbiote intestinal comme des composantes clés de l'efficacité d'une vaccination ; et la prise d'antibiotiques précédant une vaccination pourrait, de ce fait, affecter négativement la réponse immunitaire associée à la vaccination. Un argument en faveur de cette hypothèse est l'observation selon laquelle de nombreux vaccins sont moins efficaces dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés, probablement en raison de multiples facteurs modifiant la composition du microbiote intestinal [9]. Par exemple, l'efficacité du vaccin anti-rotavirus<sup>3</sup> de première génération est de 73 % dans les pays industrialisés, contre seulement 20 % dans les pays en voie de développement [10]. Cependant, le mécanisme mis en évidence pour le virus de la grippe ne peut pas être généralisé, et l'efficacité d'autres vaccins, tels que celui contre la fièvre jaune, l'hépatite B, ou encore le vaccin antidiptérique, tétanique et poliomyélitique, ne semble pas être affectée [8].

<sup>1</sup> Cellules immunitaires spécialisées dans la production d'anticorps.

<sup>2</sup> Souris maintenues en isolateur stérile et dépourvues de toute bactérie.

<sup>3</sup> Virus non enveloppé de la famille des Reoviridae ayant comme support de son information génétique une molécule d'ARN double brin.



Qui plus est, une seconde étude menée à Georgia State University a révélé que l'ablation du microbiote intestinal chez la souris conférait une protection vis-à-vis de l'infection virale à rotavirus et induisait une réponse immunitaire adaptative anti-rotavirus plus durable [11]. Ainsi, dans le cas du rotavirus (et contrairement à la vaccination grippale), l'utilisation d'antibiotiques avant la vaccination pourrait permettre d'augmenter l'efficacité vaccinale dans les pays en voie de développement [11]. Pour conclure, l'ensemble de ces données mettent en évidence le concept selon lequel la composition du microbiote intestinal, sa localisation et sa reconnaissance par le système immunitaire innée de l'hôte jouent un rôle important dans l'immunité adaptative antivirale. ♦

### The intestinal microbiota helps shaping the adaptive immune response against viruses

#### REMERCIEMENTS

Benoit Chassaing reçoit un financement de la Crohn and Colitis foundation of America.

#### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Nakaya HI, Wrarmert J, Lee EK, et al. Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 786-95.
2. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001 ; 410 : 1099-103.
3. Gewirtz AT, Navas TA, Lyons S, et al. Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression. *J Immunol* 2001 ; 167 : 1882-5.
4. Chu H, Mazmanian SK. Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol* 2013 ; 14 : 668-75.
5. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010 ; 328 : 228-31.
6. Chassaing B, Ley RE, Gewirtz AT. Intestinal epithelial cell toll-like receptor 5 regulates the intestinal microbiota to prevent low-grade inflammation and metabolic syndrome in mice. *Gastroenterology* 2014 ; 147 : 1363-77 e17.
7. Carvalho FA, Koren O, Goodrich JK, et al. Transient inability to manage proteobacteria promotes chronic gut inflammation in TLR5-deficient mice. *Cell Host Microbe* 2012 ; 12 : 139-52.
8. Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. *Immunity* 2014 ; 41 : 478-92.
9. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 509-17.
10. Jiang V, Jiang B, Tate J, et al. Performance of rotavirus vaccines in developed and developing countries. *Hum Vaccin* 2010 ; 6 : 532-42.
11. Uchiyama R, Chassaing B, Zhang B, Gewirtz AT. Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *J Infect Dis* 2014 ; 210 : 171-82.

## NOUVELLE

### Une seule cellule souche dans le foie : l'hépatocyte !

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin, Inserm U1016, CNRS UMR 8104, Université Paris-Descartes, 24, rue du faubourg saint-Jacques, 75005 Paris, France. [helene.gilgenkrantz@inserm.fr](mailto:helene.gilgenkrantz@inserm.fr)

#### L'hépatocyte, le super-héros de la régénération du foie après hépatectomie

L'imagination « homérique » des Grecs nous a longtemps laissé croire que la capacité régénérative du foie était connue depuis l'antiquité. Pourtant, il faudra plus de 2 500 ans pour voir démontrée l'extraordinaire capacité proliférative des cellules hépatiques qui avait forgé le mythe de Prométhée. Le foie est composé pour plus de 80 % de cellules parenchymateuses au premier rang desquelles l'hépatocyte assure l'essentiel des fonctions métaboliques et de détoxification. Bien que différenciés et quiescents dans un foie non stimulé, les hépatocytes peuvent, si besoin, proliférer *in situ*, dotant le foie de ses extraor-

dinaires capacités régénératives. Chez le rongeur, après une hépatectomie partielle des 2/3, la division quasi synchrone des hépatocytes matures du tiers restant du foie permet à ce dernier de recouvrer sa masse initiale en quelques jours. Dans ce contexte particulier, le foie est donc capable d'assurer son homéostasie grâce à ses seuls hépatocytes, sans avoir recours à une niche spécifique de cellules souches. Plus remarquable encore, la transplantation d'un petit nombre de ces cellules hautement différenciées dans un modèle de souris dont le foie est en destruction/renouvellement permanents permet une reconstitution quasi complète de la masse hépatique en quelques semaines en raison de l'avantage sélectif des cellules transplantées. Il est même

possible de réitérer l'expérience sur une série de sept animaux consécutifs sans atteindre l'épuisement de la capacité proliférative de ces « super cellules ».

#### La cellule ovale : une autre cellule progénitrice hépatique ?

Pourtant, il y a peu encore, l'hépatocyte ne semblait pas être le seul garant de la régénération du foie. En effet, dans des circonstances différentes, telles qu'une agression massive aiguë chez l'homme ou l'induction d'un stimulus régénératif associé à une inhibition de la division hépatocytaire chez le rongeur, de petites cellules, dites ovales, avaient été observées dès le milieu du xx<sup>e</sup> siècle en périphérie de la veine porte, dans une région du foie appelée canal de Hering [1]. Ces cellules