

Lactobacillus acidophilus, un futur outil thérapeutique dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ?

Muriel Thomas^{1,2}, Philippe Langella^{1,2}, Olivier Neyrolles^{3,4}

¹ Laboratoire interactions hôtes-commensaux et probiotiques, UMR 1319 Micalis, INRA, Domaine de Vilvert, 78352 Jouy-en-Josas, France ;

² AgroParisTech, UMR 1319 Micalis, 78352 Jouy-en-Josas, France ;

³ Centre national de la recherche scientifique, institut de pharmacologie et de biologie structurale, 205, route de Narbonne, 31000 Toulouse, France ;

⁴ Institut de pharmacologie et de biologie structurale, université de Toulouse, université Paul Sabatier, 205, route de Narbonne, 31000 Toulouse, France. olivier.neyrolles@ipbs.fr

► Une étude récente parue dans *EMBO Journal* permet de mieux comprendre comment une souche de *Lactobacillus acidophilus* peut aider à contrôler les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) grâce à la reconnaissance d'un composant de son enveloppe, la protéine SlpA, par un récepteur exprimé par nos cellules immunitaires, la protéine DC-SIGN (*dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin*). Cette découverte ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles pour traiter les MICI pour lesquelles aucun traitement curatif n'est à ce jour disponible.

Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal désigne la population de microorganismes présente dans notre tractus digestif. Celle-ci se distingue des autres populations microbiennes présentes sur les autres parties de notre corps (comme la peau, le système uro-génital ou la cavité orale) par sa composition et ses activités [1]. Les cellules intestinales et le microbiote, devenant indissociables dès la naissance, régissent les deux fonctions principales du tractus digestif : digestion/absorption et protection. Le dialogue qui s'établit entre ces deux protagonistes s'apparente à une symbiose puisque chacun participe au maintien de l'intégrité de l'autre. Depuis une dizaine d'années, l'intérêt des scientifiques pour le microbiote intestinal a augmenté de façon considérable [2]. Est-ce à dire que nous découvrons que la physiologie

digestive est régie par des interactions symbiotiques entre les bactéries intestinales et nos propres cellules ? Les descriptions et les questions scientifiques soulevées par ce consortium digestif de microorganismes sont bien antérieures au XXI^e siècle, cependant les moyens de l'étudier ont récemment évolué de façon considérable. En effet, l'utilisation des techniques moléculaires comme le séquençage d'ADN à haut débit, l'établissement des profils transcriptomiques, protéomiques et métabolomiques ont favorisé une meilleure description et connaissance des microorganismes hébergés dans notre tractus digestif. Le recours à ces méthodes globales (dites « omiques ») a été d'autant plus salutaire que la majorité de ces microorganismes sont très difficiles à cultiver car ils sont souvent très sensibles, voire intolérants, à l'oxygène et leurs substrats énergétiques et conditions de culture demeurent encore peu maîtrisés. Comment s'y retrouver dans une population de microorganismes qui s'élève à plus de 10¹² individus par gramme de matière fécale ? Une des solutions consiste à répertorier ces microorganismes par leur classification phylogénétique. Le microbiote intestinal humain est ainsi composé majoritairement de bactéries et dans une moindre mesure de virus, de levures, de phages, de champignons. Parmi les bactéries, le microbiote digestif est composé de deux phylums majoritaires : le phylum des *Bacteroidetes* (10 à 30 % du total de bactéries) et celui des *Firmicutes* (40 à

60 % du total de bactéries). Les *Bacteroidetes* englobent des bactéries à Gram négatif de plusieurs genres comme *Bacteroides/Prevotella*, *Akkermansia* et *Enterobacteriaceae*, alors que les *Firmicutes* sont des bactéries à Gram positif de type *Clostridium leptum*, *Clostridium coccoïdes*, *Lactobacillus/Enterococcus* et *Veillonella* [3, 14] (→). Il a même été proposé que la population humaine puisse se distinguer en fonction de l'abondance relative de certains groupes bactériens [4]. On peut aussi catégoriser la population du microbiote en utilisant d'autres critères comme la sensibilité à l'oxygène, les cinétiques de colonisation (les bactéries qui colonisent notre intestin très tôt à partir de la naissance ou celles qui apparaissent plus tardivement), les activités métaboliques (bactéries glycolytiques ou protéolytiques), ou la localisation (les bactéries adhérentes à la muqueuse ou celles qui sont enchâssées dans le mucus ou présentes dans la lumière de l'intestin) [5-7]. Chaque effort de classification et de simplification, même s'il comporte des biais, permet de mieux appréhender une population de microorganismes qui s'élève à 100 000 milliards dans l'intestin, et qui joue de nombreux rôles : barrière face aux pathogènes, activité métabolique équivalente à celle du foie, maturation structurale, immunitaire et fonctionnelle de notre tractus digestif, dégradation de certains aliments, et enfin production de vitamines et d'énergie. Le niveau de population de

(→) Voir la synthèse de A. El Kaoutari *et al.*, *m/s* n° 3, mars 2014, page 259



ces bactéries commensales (littéralement « avec qui nous partageons notre repas ») fluctue en fonction de notre mode de vie, de notre âge, de notre alimentation et, plus largement, des substances ou xénobiotiques que nous ingérons (notamment les antibiotiques). Réciproquement, le microbiote contribue à modifier, métaboliser, détoxifier, et dégrader tout ce que nous consommons. Ainsi, le microbiote intestinal désigne une population de microorganismes dense confinée dans le tractus digestif, diversifiée, dynamique, biologiquement active et fluctuante.

Microbiote, immunité, santé et maladie : un équilibre essentiel et délicat

Les déséquilibres (ou dysbioses) du microbiote, qui peuvent être considérés comme des écarts par rapport à une composition moyenne, sont associés à de nombreuses maladies, comme par exemple, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [8]. Ainsi, il est aujourd'hui bien établi que l'homéostasie entre les composantes intestinales et microbiennes du tractus digestif est essentielle pour le maintien d'une bonne santé. Les cellules du système immunitaire reconnaissent les microorganismes en général, et ceux du microbiote en particulier, par l'intermédiaire de différentes molécules qui les composent : lipopolysaccharide, peptidoglycane, polysaccharide A, acides lipotéichoïques (LTA), lipoprotéines, ADN, ou ARN [9]. Dans le cas des MICI, il a été montré par exemple que le polysaccharide A produit par *Bacteroides fragilis* induit une amélioration de la maladie chez la souris par le biais de l'induction de lymphocytes T dits « régulateurs », qui contrôlent l'inflammation [10, 15] (→). De telles molécules microbiennes sont reconnues par les cellules du système immunitaire (lymphocytes, macrophages, cellules dendritiques, etc.) grâce à des récepteurs dits « de reconnaissance de motifs » tels que les récepteurs TLR (*toll-like receptors*), NOD (et plus généralement les *NOD-like receptors*) ou les lectines

(→) Voir la Nouvelle de N. Korneychuk, m/s n° 3, mars 2014, page 253

de type C qui reconnaissent des hydrates de carbone à la surface des microbes, et ces interactions peuvent avoir des effets bénéfiques ou délétères sur la santé [9]. Maintenant que le microbiote est mieux caractérisé, les enjeux sont de mieux comprendre sa contribution dans la prédisposition, l'étiologie et le traitement de pathologies digestives, et, en particulier, d'identifier (1) les motifs microbiens des espèces du microbiote reconnus par les différents récepteurs de reconnaissance de motifs, et (2) les conséquences de leurs interactions sur la santé. Un enjeu majeur est d'identifier des espèces commensales pouvant aider, quand elles sont ingérées, à améliorer la santé, ainsi que les mécanismes sous-jacents.

Lactobacillus acidophilus, un futur outil thérapeutique dans le traitement des MICI ?

Il a été précédemment montré qu'une souche de *Lactobacillus acidophilus*, une espèce du microbiote intestinal ingérée en quantité dans les produits lactés, n'exprimant pas le LTA (molécules plutôt pro-inflammatoires) stimule, par l'intermédiaire de ses protéines de surface dont la protéine SIpA, les cellules dendritiques. Celles-ci activent alors des lymphocytes T régulateurs permettant un contrôle de l'inflammation intestinale dans un modèle de colite expérimentale chez la souris [11]. Les chercheurs avaient ainsi postulé que cette protéine glycosylée pourrait être reconnue par la lectine de type C DC-SIGN, exprimée par les cellules dendritiques, dont on sait qu'elle contrôle la régulation des réponses immunitaires [12].

Dans une étude plus récente, Lightfoot et al. ont maintenant démontré que ceci est le cas [13]. Ils ont utilisé une souche de *L. acidophilus* (appelée NCK2187) exprimant SIpA mais pas d'autres composants de surface tels que LspB, LspX et LTA, et des souris dont le gène *SignR3*, qui code pour un homologue murin de DC-SIGN, a été inactivé. Ils ont ainsi démontré que SIpA (1) est nécessaire à la régulation du statut inflammatoire de l'intestin en

conditions normales (non pathologiques), (2) permet le maintien de la barrière intestinale et prévient les dysbioses associées à des colites expérimentales induites, et (3) est reconnue par le récepteur SignR3 pour induire des signaux régulateurs dans le même modèle de colite induite. Ainsi, la souche NCK2187 et sa protéine purifiée SIpA, administrées aux souris par gavage pendant quelques jours, permettent de réduire considérablement les effets pathogènes d'une colite expérimentale (perte de poids, diarrhées, inflammation de la muqueuse intestinale, dysbiose intestinale, production de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines IL-1 β et IL-6, le TNF- α [*tumor necrosis factor alpha*] ou l'IFN- γ [interféron gamma]) ; ceci n'était pas observé chez des souris n'exprimant pas le récepteur SignR3. Ces résultats démontrent un pouvoir thérapeutique fort de la protéine SIpA, par l'intermédiaire du récepteur SignR3, chez la souris, et laissent envisager que des effets similaires pourraient être obtenus chez l'homme grâce aux interactions entre SIpA et la protéine DC-SIGN.

Conclusion

Cette étude montre à quel point une meilleure compréhension, aux niveaux cellulaire et moléculaire, des interactions entre bactéries intestinales et cellules immunitaires, peut générer de grands espoirs d'applications thérapeutiques. Dans ce cas, on peut envisager que la souche NCK2187, et même la protéine SIpA purifiée, pourraient être utilisées dans le cadre du traitement de MICI. ♦

Lactobacillus acidophilus: a promising tool for the treatment of inflammatory bowel diseases?

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012 ; 486 : 207-14.
2. Mullard A. Microbiology: the inside story. *Nature* 2008 ; 453 : 578-80.



RÉFÉRENCES

3. Zoetendal EG, Vaughan EE, de Vos WM. A microbial world within us. *Mol Microbiol* 2006 ; 59 : 1639-50.
4. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011 ; 473 : 174-80.
5. Pédrón T, Mulet C, Dauga C, et al. A crypt-specific core microbiota resides in the mouse colon. *mBio* 2012 ; 3. doi: 10.1128/mBio.00116-12.
6. Rigottier-Gois L. Dysbiosis in inflammatory bowel diseases: the oxygen hypothesis. *ISME J* 2013 ; 7 : 1256-61.
7. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012 ; 486 : 222-7.
8. Wlodarska M, Kostic AD, Xavier RJ. An integrative view of microbiome-host interactions in inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe* 2015 ; 17 : 577-91.
9. Thaiss CA, Levy M, Suez J, Elinav E. The interplay between the innate immune system and the microbiota. *Curr Opin Immunol* 2014 ; 26 : 41-8.
10. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008 ; 453 : 620-5.
11. Mohamadzadeh M, Pfeiler EA, Brown JB, et al. Regulation of induced colonic inflammation by *Lactobacillus acidophilus* deficient in lipoteichoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 (suppl 1) : 4623-30.
12. Garcia-Vallejo JJ, van Kooyk Y. The physiological role of DC-SIGN: a tale of mice and men. *Trends Immunol* 2013 ; 34 : 482-6.
13. Lightfoot YL, Selle K, Yang T, et al. SIGNR3-dependent immune regulation by *Lactobacillus acidophilus* surface layer protein A in colitis. *EMBO J* 2015 ; 34 : 881-95.
14. El Kaoutari A, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 259-65.
15. Korneychuk N. Les cellules lymphoïdes innées contrôlent la réponse adaptative aux bactéries commensales intestinales. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 253-7.

NOUVELLE

Les lymphocytes MAIT dans le diabète de type 2 et l'obésité

Isabelle Magalhaes¹⁻³, Agnès Lehuen¹⁻⁴

> Le diabète de type 2 (DT2) représente la forme la plus fréquente de diabète (90 à 95 % des cas de diabète) et est, dans la grande majorité des cas, associé à un excès de poids ou à l'obésité. Le DT2 se caractérise par une hyperglycémie chronique liée à une production insuffisante d'insuline par les cellules β pancréatiques, ainsi qu'à une résistance à l'insuline des tissus insulino-sensibles (foie, muscles et tissus adipeux). L'interaction entre gènes et facteurs environnementaux joue un rôle déterminant dans le développement du DT2, mais les changements de mode de vie (plus sédentaires) et d'alimentation sont considérés comme des facteurs déterminants dans l'augmentation actuelle de la prévalence du DT2.

De nombreuses études ont montré l'implication du système immunitaire et de l'inflammation chronique dans la progression et la sévérité des troubles métaboliques observés chez les patients obèses et DT2 [1, 2]. En effet, les médiateurs de l'inflammation sont augmentés dans le sang et le tissu adipeux des patients obèses. De nombreuses cellules immunitaires sont normalement

présentes dans le tissu adipeux, mais des études conduites avec des modèles murins ont démontré que l'obésité modifie l'équilibre cellulaire au niveau de ce tissu. L'obésité conduit à l'accumulation de macrophages pro-inflammatoires dans le tissu adipeux où ces cellules jouent un rôle clé dans le déclenchement de l'inflammation chronique [3, 4]. L'environnement pro-inflammatoire dans le tissu adipeux obèse entraîne alors l'activation de cellules immunitaires, mais également l'inhibition des effets de l'insuline sur les adipocytes, résultant en une résistance à l'insuline¹.

Lymphocytes iNKT et lymphocytes MAIT

Les lymphocytes T non conventionnels iNKT (*invariant natural killer T cells*) sont présents en grand nombre dans le tissu adipeux, que ce soit chez l'homme ou la souris. Cependant, chez les patients obèses, la fréquence des lymphocytes iNKT dans le tissu adipeux omental diminue significativement [5]. Des expériences

¹Inserm U1016, Institut Cochin, 22, rue Méchain, 75014 Paris, France ;

²CNRS, UMR8104, Paris, France ;

³Laboratoire d'excellence INFLAMEX, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, France ;

⁴Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, département de diabétologie, hôpital Cochin, 27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

isamagalhaes@hotmail.com,

agnes.lehuen@inserm.fr

effectuées avec des modèles murins suggèrent que les lymphocytes iNKT ont une fonction régulatrice anti-inflammatoire dans le tissu adipeux [11]. La diminution des lymphocytes iNKT au cours de l'obésité contribuerait à la perte de l'homéostasie dans le tissu adipeux. Les lymphocytes MAIT (*mucosal associated T cells*), décrits pour la première fois en 1999 par l'équipe d'Olivier Lantz, représentent une autre population de lymphocytes T non conventionnels [6]. Chez l'homme, la fréquence de ces cellules varie de 1 à 10 % des lymphocytes T du sang circulant. Les lymphocytes MAIT expriment un récepteur T (TCR) semi-invariant - la chaîne TCR $V\alpha 7.2-J\alpha 33$ invariante s'associant à un nombre restreint de chaînes TCR β -, qui reconnaît spécifiquement des intermédiaires du métabolisme de la vitamine B2. Ces molécules sont produites par certaines bactéries et levures et sont présentées aux MAIT par MR1, molécule non polymorphe apparentée aux classes I du complexe majeur d'histocompatibilité. Les lymphocytes MAIT ont des capacités cytotoxiques et peuvent sécréter, une fois activés, des cytokines inflamma-

¹ Voir le numéro thématique « Diabète : approches thérapeutiques émergentes », *m/s* n° 8-9, août-septembre 2013 (www.medecinesciences.org).