

## COMMENT LES BACTÉRIES INTESTINALES RÉGULENT NOTRE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Dana Kadosh and Naama Geva-Zatorsky \*

Faculté de Médecine Ruth and Bruce Rappaport, Technion, Haifa, Israël

Lorsque nous pensons aux bactéries, nous pensons souvent d'abord aux maladies. Si certaines bactéries sont à l'origine de maladies, il en existe beaucoup d'autres qui sont utiles à la santé humaine. Le corps humain possède un très grand nombre de ces bonnes bactéries qui, ensemble et avec notre système immunitaire, nous protègent des maladies. Dans cet article, nous aborderons cette relation entre les bonnes bactéries qui vivent à l'intérieur de nous et le système immunitaire. Nous expliquerons comment nous pouvons étudier ces bactéries utiles et nous décrirons les outils et les méthodes à notre disposition, comme l'utilisation de souris spéciales dont le corps ne contient aucune bactérie. Enfin, nous décrirons comment nous pouvons utiliser les bonnes bactéries vivant dans le corps humain pour faire progresser la médecine et le développement de médicaments.

### EXISTE-T-IL UNE RELATION ENTRE NOTRE SYSTÈME IMMUNITAIRE ET NOTRE APPAREIL DIGESTIF ?

Les bactéries sont de minuscules créatures vivantes, environ dix fois plus petites que les cellules du corps humain. Dans notre intestin et celui de nombreux autres animaux, on trouve une grande variété de micro-organismes, en particulier de nombreuses bactéries différentes. L'ensemble de cet écosystème de micro-organismes très divers (la

**MICROBIOTE.** Population de tous les micro-organismes (bactéries, virus, champignons et autres) dans un environnement donné, par exemple notre corps. Notre intestin, notre peau et nos muqueuses abritent des microbiotes.

**AGENT PATHOGÈNE.** Organisme qui provoque une maladie. Certaines bactéries sont des agents pathogènes.

**SYMBIOTES.** Organismes qui sont en interaction avec un autre organisme. Dans cet article, les symbiotes sont des bactéries que nous abritons et tous, les bactéries et nous, profitent de cette interaction.

**ORGANISME MODÈLE.** Un organisme utilisé pour des expériences, facile à cultiver et à étudier. Les résultats expérimentaux obtenus sur un organisme modèle servent de base à la compréhension d'autres organismes.

communauté de ces organismes et des composants non-vivants de leur environnement) est appelé le **microbiote**. L'exposition initiale d'un bébé aux bactéries se produit dans le vagin de sa maman lors d'un accouchement naturel, ou à partir de sa peau lors d'une césarienne. Après la naissance, les bactéries qui composent le microbiote proviennent principalement de ce que nous mangeons et buvons. Ainsi, la majeure partie du microbiote humain vit dans l'appareil digestif.

Les cellules du système immunitaire (ce réseau complexe de cellules, tissus et organes chargé de protéger notre organisme contre les micro-organismes) sont présentes dans toutes les parties du corps, y compris les intestins. Le système immunitaire est un système complexe, chargé de nous protéger contre les envahisseurs nuisibles appelés **agents pathogènes**. Le système immunitaire a deux composantes. L'une d'entre elles agit très rapidement et de manière non spécifique, c'est-à-dire qu'elle réagit essentiellement de la même manière, quel que soit le type d'envahisseur étranger qui pénètre dans l'organisme. La seconde composante se met en place lors d'un premier contact avec un agent pathogène ; si le même agent pathogène envahit à nouveau l'organisme, une réponse spécifique à ce pathogène, plus rapide et plus forte se produira pour le combattre. Cette composante possède donc une mémoire immunologique : notre système immunitaire se souvient des agents pathogènes qu'il a combattus.

Le système immunitaire est présent dans tout l'organisme : dans la moelle osseuse, où sont produits les différents types de globules blancs (cellules immunitaires), dans le système lymphatique, qui transporte les cellules immunitaires vers la circulation sanguine et, de là, vers le reste de l'organisme, et dans les organes du corps. Comme la peau, les poumons et même le cerveau, les différentes parties de notre appareil digestif ont leurs propres cellules immunitaires.

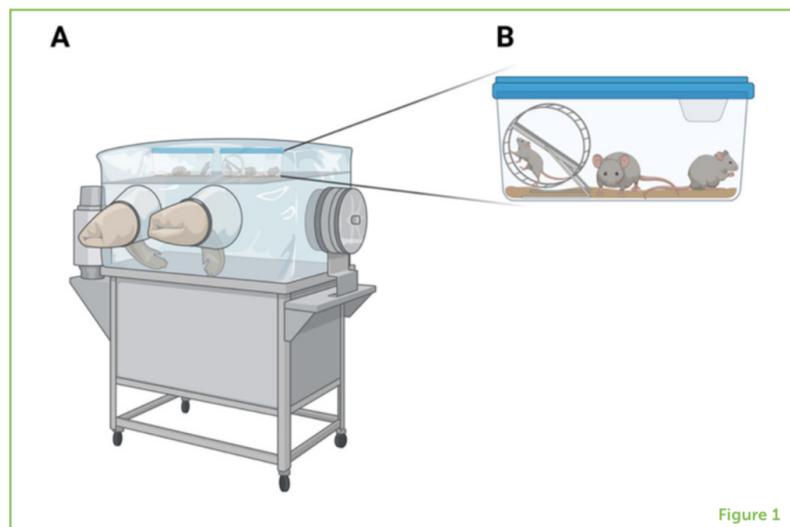
Dans le cadre de notre recherche, nous avons étudié la relation entre le système immunitaire et le microbiote intestinal. Le rôle du système immunitaire est de nous protéger contre les agents pathogènes et de les combattre jusqu'à ce qu'ils soient éliminés de l'organisme. Mais d'un autre côté, le système immunitaire parvient à coexister pacifiquement avec les bonnes bactéries du microbiote, les **symbiotes**, et même à en tirer profit. Comment le système immunitaire y parvient-il ?

## **INFLUENCE DES BACTÉRIES SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE**

Nos recherches ont été menées sur des souris, avec lesquelles les expériences sont plus faciles à réaliser qu'avec des humains. Ces souris sont appelées **organismes modèles**. Bien que les souris soient

**ISOLATEUR.** Équipement assurant un habitat sans micro-organismes.

petites, elles sont similaires aux humains en ce qui concerne la génétique, l'organisation corporelle et le comportement ; ainsi, des études sur les souris, nous apprennent beaucoup sur l'être humain et sur comment améliorer sa santé. Pour étudier les effets de bactéries sur le système immunitaire des souris, on utilise des souris spéciales sans micro-organismes appelées souris GF (pour l'anglais « germ free »). Les souris GF doivent être élevées dans un environnement particulièrement propre et isolé, car les micro-organismes sont omniprésents - dans le sol, sur les objets, dans la nourriture et dans l'eau. Les souris GF naissent par césarienne (pour éviter les bactéries provenant de l'appareil reproducteur de leur mère) dans un environnement extrêmement propre (sans micro-organismes) et sont immédiatement placées dans un environnement propre et isolé où elles peuvent grandir - un système appelé isolateur. La nourriture et l'eau que reçoivent les souris GF sont soumises à une stérilisation par chauffage à 121°C à haute pression, ce qui détruit toutes les bactéries vivantes. L'air que les souris GF respirent passe par un processus de filtration qui élimine les micro-organismes, souvent transportés dans l'air et sur des particules de poussière. Les souris GF vivent dans cet environnement isolé – un appareil appelé **isolateur**. Elles y grandissent sans aucun micro-organisme, se reproduisent et produisent une colonie entière de souris GF (**Figure 1**).



**Figure 1.** Les souris exemptes de micro-organismes doivent être élevées dans un environnement isolé, dans lequel l'air, la nourriture et l'eau sont exemptes de bactéries. (A) Une colonie de souris grandit et se développe à l'intérieur d'un isolateur, un système protégé de l'environnement extérieur. L'isolateur contient une paire de gants internes propres, dans lesquels les mains d'un chercheur peuvent être insérées depuis l'extérieur, pour prendre soin des souris. À l'intérieur de l'isolateur, les souris vivent dans des cages. (B) Agrandissement d'une des cages à l'intérieur de l'isolateur.

Pour tester l'influence d'un seul type de bactérie à la fois sur le système immunitaire, un type spécifique de bactéries a été insérée directement dans le tube digestif de chaque souris, dans des conditions exemptes

d'autres micro-organismes. Les souris qui ont reçu la bactérie ont été retirées du reste de la colonie et sont mises dans une cage GF séparée. Cela permet d'éviter que les souris ayant reçu la bactérie ne la transmettent aux autres souris de la colonie ! Les bactéries se transmettent facilement entre les souris vivant dans la même cage, par contact physique ou en mangeant les excréments des autres souris (un comportement bien connu chez les souris). Les bactéries présentes dans les excréments peuvent se développer et prospérer dans le tube digestif des souris qui les ont mangées.

Ce processus d'isolement en environnement stérile nous a permis d'étudier l'influence de différentes souches de bactéries sur le système immunitaire des souris **hôtes** dans lesquelles les bactéries vivent et se développent. Des études récentes ont montré que les bactéries en général, et les bactéries intestinales en particulier, jouent un rôle important dans le bon développement du système immunitaire. En conséquence, le système immunitaire des souris GF n'est pas aussi développé que celui des souris normales : il fonctionne moins bien et les souris sont plus sensibles aux maladies. Il faut en tenir compte dans l'interprétation des résultats des expériences.

### LES BACTÉRIES PEUVENT ACCÉLÉRER OU RALENTIR L'ACTIVITÉ DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Nous avons testé 53 souches différentes de bactéries qui peuplent naturellement notre tube digestif. Il est intéressant de savoir que certaines souches de bactéries n'ont été trouvées que dans la bouche, d'autres dans l'estomac (malgré sa forte acidité) et la plupart dans l'intestin grêle et le gros intestin. Comme nous avons utilisé des souris GF, les bactéries que nous avons ajoutées n'étaient pas en concurrence avec d'autres types de bactéries, elles pouvaient ainsi s'installer dans leur lieu de vie préféré du tube digestif. Les bactéries se sont installées chez les souris GF dans la même partie du tube digestif que celle dont on les a isolées. Cela indique qu'elles s'installent en fonction des caractéristiques physiques et chimiques (comme l'acidité ou la disponibilité de certains types de nourriture) dans lesquelles elles préfèrent vivre sans être particulièrement affectées pour cela par la présence d'autres types de micro-organismes.

Nous avons également constaté que chaque type de bactérie affecte le système immunitaire d'une manière qui lui est propre. Le système immunitaire peut réagir différemment à la présence de bactéries différentes même si celles-ci ont beaucoup de caractéristiques communes ou, au contraire, il réagit de manière similaire à des bactéries qui ont peu de points communs. Certains types de bactéries, par exemple, activent des cellules spéciales du système immunitaire qui libèrent des substances provoquant une **réaction inflammatoire**

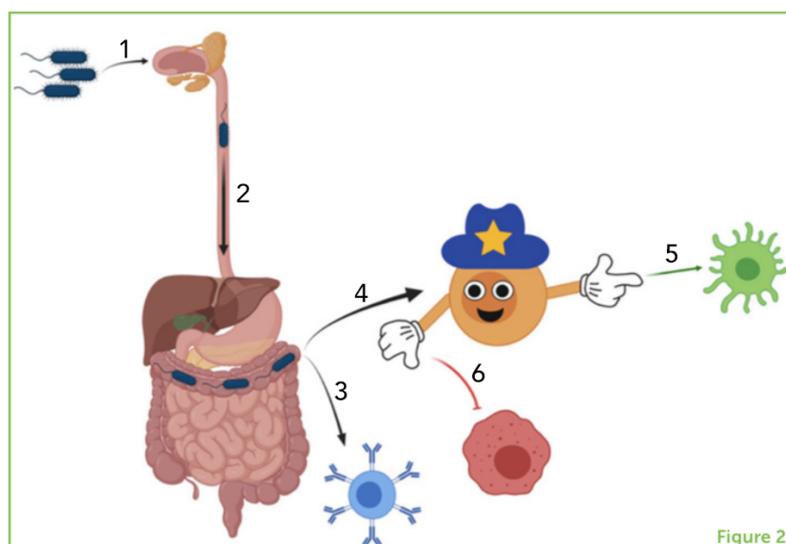
**HÔTE.** Organisme comme une personne, un animal ou une plante, qui en abrite un autre de façon temporaire et lui fournit des nutriments, un abri ou d'autres besoins.

#### RÉACTION

**INFLAMMATOIRE.** Réponse du système immunitaire de l'organisme à des signaux d'alerte d'infection. Son rôle est de créer les conditions optimales pour que l'organisme puisse faire face à un agent pathogène.

dans les intestins, tandis que d'autres bactéries stimulent au contraire l'activité de cellules particulières du système immunitaire, dont le rôle est d'équilibrer la réponse immunitaire et d'éviter une réaction inflammatoire incontrôlable (Figure 2).

L'inflammation est une réponse normale de notre système immunitaire qui aide notre corps à combattre l'envahisseur. Mais, lorsque la réponse inflammatoire est trop forte, mal contrôlée, elle peut entraîner le développement de maladies inflammatoires des intestins, comme la maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse (diarrhée accompagnée de saignements). Il est donc important pour le système immunitaire d'avoir un équilibre entre les cellules qui stimulent l'inflammation et celles qui la calment. Et nos résultats indiquent que cet équilibre peut dépendre des bactéries présentes dans notre tube digestif. Alors pensez aux bienfaits que pourraient apporter certaines bactéries capables d'équilibrer la réaction chez des personnes souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin. Ces bactéries pourraient peut-être éviter que leur état s'aggrave ou peut-être même les guérir complètement !



**Figure 2.** Un type de bactérie est introduit dans le tube digestif par la bouche des souris (1). En se déplaçant avec le transit digestif (2), les bactéries s'installent où les conditions de vie leur sont favorables. Les bactéries peuvent activer diverses cellules du système immunitaire directement (3) ou par l'intermédiaire de cellules régulatrices (4 ; cellule "gendarme") qui rendent certaines cellules immunitaires plus actives (5) et d'autres moins actives (6). C'est ainsi que les bactéries peuvent contribuer à équilibrer l'activation et la performance du système immunitaire.

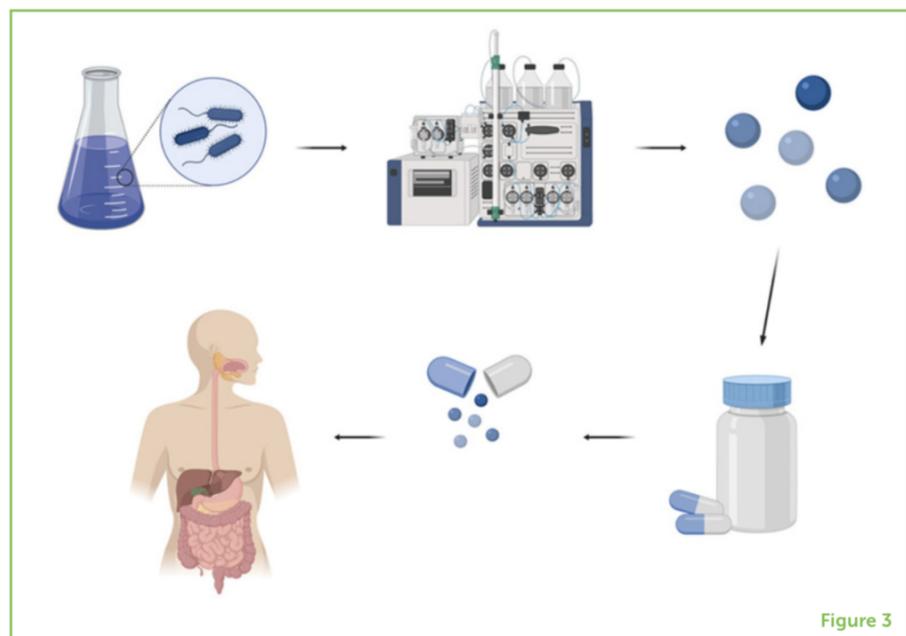
### COMMENT LES BACTÉRIES COMMUNIQUENT-ELLES AVEC LE SYSTÈME IMMUNITAIRE ?

Les bactéries communiquent donc avec le système immunitaire et, cette communication pourrait, lorsqu'il s'agit des bonnes bactéries, prévenir les maladies liées à un mauvais fonctionnement du système immunitaire.

**MOLÉCULE IMMUNO-MODULATRICE.** Substance ayant la capacité de modifier et de réguler (moduler) le fonctionnement du système immunitaire.

En général, les bactéries interagissent avec le système immunitaire par le biais de molécules présentes à leur surface et reconnues par le système immunitaire. Certaines bactéries libèrent aussi des substances qui influencent les cellules immunitaires, en augmentant ou en diminuant le nombre de ces cellules ou en modifiant leur fonctionnement. Ces substances sont appelées **molécules immunomodulatrices**.

Même s'il est encore nécessaire de mieux caractériser ces molécules immunomodulatrices, elles pourraient servir de médicaments à l'avenir, et de nombreuses recherches sont menées pour cela. Imagine par exemple qu'une personne souffrant d'une maladie intestinale inflammatoire puisse être guérie en prenant un médicament contenant des molécules immunomodulatrices capables de calmer l'inflammation. N'est-ce pas génial que les bactéries puissent être à l'origine de nouveaux médicaments ? L'influence bénéfique de molécules immunomodulatrices bactériennes ne se limiterait pas aux intestins. Elles pourraient aussi avoir une influence sur l'ensemble de l'organisme et aider à traiter des maladies dans différents organes (**Figure 3**).



**Figure 3.** La production de molécules immuno-modulatrices susceptibles de réguler le système immunitaire commence par la culture des bactéries capables de les produire. Des procédés de laboratoire sont ensuite utilisés pour isoler les molécules immuno-modulatrices à partir des bactéries. Elles sont alors conditionnées dans des pilules qui peuvent être avalées. Les patients souffrant de certaines maladies, telles que celles causées par une inflammation incontrôlée, peuvent prendre les pilules appropriées et être guéris.

## RÉSUMÉ

Notre tube digestif recèle un trésor de bactéries bénéfiques pour notre système immunitaire - et nous espérons continuer à en découvrir d'autres ! Chaque type de bactérie a une influence différente sur le

système immunitaire, et lorsque des bactéries différentes sont présentes, ensemble, dans le système digestif, elles installent un équilibre qui contribue à notre santé. Ces bactéries proviennent des aliments que nous mangeons et de l'environnement dans lequel nous vivons. Une fois dans l'intestin, elles sécrètent des molécules immunomodulatrices qui renforcent ou réduisent l'activité du système immunitaire. Une fois mieux caractérisées, certaines de ces molécules immunomodulatrices pourraient être utilisées comme médicaments pour traiter diverses maladies inflammatoires, notamment la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde. En résumé, il est bon de savoir que nous avons dans nos intestins de bonnes bactéries qui nous aident à rester en bonne santé et que la poursuite des recherches sur ces bactéries pourrait, à l'avenir, permettre à de nombreuses personnes souffrant de troubles du système immunitaire d'être elles aussi en meilleure santé !

### ARTICLE SOURCE

Geva-Zatorsky, N., Sefik, E., Kua, L., Pasman, L., Tan, T. G., Ortiz-Lopez, A., et al. (2017). Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell* 168, 928–943.e11. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.022

### REMERCIEMENTS

Nous remercions Lilach Elbaum et Tal Gefen pour leur lecture, leur relecture et leurs ajouts significatifs à cet article, ainsi que tous les membres du laboratoire Geva-Zatorsky pour leurs discussions intéressantes et leurs recherches sur le microbiote. Nous remercions tout particulièrement les laboratoires Kasper, Benoist et Mathis, et surtout Esen Sefik, Lindsay Kua, Tze Tan, Adriana Ortiz-Lopez, Lesley Pasman, Tsering Yanortsang, Liang Yang et Ray Jupp pour leurs recherches conjointes avec le Dr Geva-Zatorsky, au cours de ses études post-doctorales sur lesquelles est basé cet article. Les figures de ce document ont été réalisées à l'aide de BioRender.com.

### VERSION FRANÇAISE

Cet article d'accès libre est une traduction avec modifications d'un article publié par Frontiers for Young Minds (doi : 10.3389/frym.2021.721325 ; Kadosh D et Geva-Zatorsky N (2021) How Do Gut Bacteria Regulate Our Immune System ? *Front. Young Minds* 9:721325).

**TRADUCTION** : Catherine Braun-Breton, Association Jeunes Francophones et la Science

**ÉDITION** : Ula Hibner, Association Jeunes Francophones et la Science

**MENTOR SCIENTIFIQUE** : Charlotte André, Institut de recherches en Infectiologie de Montpellier.

## JEUNE ÉDITRICE :

### ÉRINE, 14 ANS.

J'aime l'immunologie et les poisons (oui, je dis bien les poisons pas les poissons !) en général. J'aime bien le dessin car cela me permet de m'exprimer sans parler.

## ARTICLE ORIGINAL (VERSION ANGLAISE)

**SOU MIS** le 6 juin 2021 ; **ACCEPTÉ** le 10 juin 2021 ;

**PUBLIÉ EN LIGNE** le 15 juillet 2021.

**ÉDITÉ PAR** : Idan Segev, Université hébraïque de Jérusalem, Israël

**CITATION** : Kadosh D et Geva-Zatorsky N (2021) How Do Gut Bacteria Regulate Our Immune System ? Front. Young Minds 9:721325. doi : 10.3389/frym.2021. 721325

## DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent que les travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

## DROITS D'AUTEURS

Copyright © 2021 Kadosh et Geva-Zatorsky.

Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY). Son utilisation, distribution ou reproduction sont autorisées, à condition que les auteurs d'origine et les détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée conformément aux pratiques académiques courantes. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à ces conditions est interdite.

## JEUNES EXAMINATEURS

### CENTRE D'ÉDUCATION LEO BAECK MIDDLE SCHOOL, ÂGES : 12-13 ANS

Nous sommes des élèves de 7<sup>ème</sup> année, classe numéro 4, au collège Leo Back à Haïfa. Nous suivons le cours pour élèves à haut potentiel intellectuel depuis la première année. Cette année, nous avons commencé le collège et de nouveaux élèves nous ont rejoints. Nous aimons les sciences, la musique et l'art, et nous aimons combiner ces matières.

## AUTEURS

### DANA KADOSH

Je suis ingénieur en biotechnologie et en agroalimentaire, et étudiant en master à la faculté de médecine du Technion, dans le laboratoire du professeur Naama Geva- Zatorsky. Dans ce laboratoire, nous étudions la relation entre les bactéries intestinales et le système immunitaire. Mes recherches se concentrent sur les bactériophages,

des virus qui infectent les bactéries, et leur influence directe sur le corps. J'aime enseigner les sciences par le biais de démonstrations expérimentales dans des centres scientifiques pour les enfants et les jeunes. J'aime danser, voyager dans la nature, jouer à des jeux de société et dans des salles de jeux d'évasion.

### **NAAMA GEVA-ZATORSKY**

Le professeur Naama Geva-Zatorsky est chercheur au Technion, à la faculté de médecine Rapaport. Elle a obtenu une double licence en chimie et en biologie à l'Université de Tel Aviv. Elle a obtenu une maîtrise et un doctorat avec mention à l'Institut Weizmann, en biologie des systèmes. Elle a poursuivi ses études post-doctorales à la Harvard School of Medicine. Avec son groupe de recherche au Technion, elle étudie les interactions entre le microbiote intestinal et la physiologie de l'hôte mammifère, en bonne santé ou malade. Son laboratoire étudie comment les bactéries intestinales participent à la physiologie humaine et aident à notre santé. [\\*naama\\_gz@technion.ac.il](mailto:*naama_gz@technion.ac.il)