

Microbiotes et rhumatismes inflammatoires

Drs MATTHIAS JARLBORG^a, DESHIRÉ ALPIZAR-RODRIGUEZ^a, ATHAN BAILLET^b et AXEL FINCKH^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 538-41

Le microbiote et son dysfonctionnement sont impliqués dans de nombreuses maladies. Beaucoup d'études chez la souris et l'homme tendent à démontrer leur rôle dans les rhumatismes inflammatoires. Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), *Prevotella copri*, une bactérie Gram négatif de la flore intestinale, se retrouve de façon prépondérante aux stades précoces de la maladie. Des anticorps spécifiques contre ce germe ont pu être mis en évidence chez les patients avec une PR, suggérant une implication dans l'initiation de la maladie. Les micro-organismes oraux impliqués dans la parodontite ont également été associés au développement et à l'activité de la PR. Ces découvertes permettent d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques.

Microbiota and inflammatory rheumatism

The microbiota and dysbiosis are involved in various diseases. Many studies in mice and humans demonstrate its influence on inflammatory rheumatism. In rheumatoid arthritis (RA), Prevotella copri, a Gram-negative bacteria of the intestinal flora, is found to be more prevalent in the early stages of the disease. Specific antibodies against this germ have been identified in RA patients, suggesting a role of this bacteria in the initiation of the disease. Oral microorganisms involved in periodontitis have also been associated with the development and the activity of RA. These discoveries imply new targets in the management of inflammatory rheumatism.

INTRODUCTION

La pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde (PR) fait intervenir une interaction complexe entre gènes et environnement¹ qui aboutit à une perte de tolérance immunitaire. Ceci est par exemple bien connu pour l'association entre l'épitope partagé (séquences particulières des gènes codant pour la région de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, intervenant dans la présentation de l'antigène aux cellules TCD4) et le tabac.² Pris individuellement, ces facteurs n'augmentent que très peu le risque de développer une PR, alors que lorsqu'ils sont présents conjointement, ce risque est fortement multiplié. A l'instar de ce modèle, une modification de la composition du microbiote (ou dysbiose) chez des individus prédisposés pourrait activer l'immunité innée et adaptative et déclencher la maladie. Il semble que le microbiote digestif peut être influencé par des régimes ou des changements d'habitude alimentaire. Il n'est pas impossible que l'effet bénéfique de certains régimes alimentaires, fréquemment rapporté par nos patients, passe par une modification

du microbiote digestif. Selon une étude récente, menée sur 217 sujets atteints de PR, plus d'un quart des malades rapporte une influence de l'alimentation sur l'activité de la maladie.³

QU'EST-CE QUE LE MICROBIOTE?

Le microbiote est constitué par l'ensemble des micro-organismes qui colonisent le corps humain. Le plus connu et le plus étudié est celui de la flore intestinale qui totalise à lui seul 10¹⁴ bactéries. Sa composition varie selon les individus (sexe, génétique) et se détermine dans les premières années de vie (mode d'accouchement, allaitement, alimentation). Elle reste ensuite relativement stable chez un même individu au cours du temps, si les facteurs environnementaux sont constants (alimentation, traitements antibiotiques, maladies). Le microbiote digestif exerce des fonctions essentielles, notamment métaboliques, dans la digestion et l'absorption de certains aliments. Il fonctionne également comme barrière physique et immunologique (tableau 1).

Le microbiote influence le développement et la maturation du système immunitaire du nouveau-né. Par exemple, les

	TABLEAU 1	Caractéristiques et fonctions du microbiote intestinal
Composition		<ul style="list-style-type: none"> • 1200 espèces, surtout des bactéries anaérobies (90%). Variation selon le sexe, la génétique, l'alimentation, des infections, l'usage d'antibiotiques • 2 phyla bactériens prédominants: <ul style="list-style-type: none"> - Les Firmicutes, (<i>Clostridium</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Ruminococcus</i>, <i>Streptococcus</i>, etc.) - Les Bacteroidetes (<i>Bacteroides</i>, <i>Prevotella spp</i>)
Fonctions immunologiques		<ul style="list-style-type: none"> • Barrière physique (par compétition et production de peptides antimicrobiens, par ex. les dérivés indolés) • Développement du système immunitaire • Protection de la muqueuse via la sécrétion de molécules anti-inflammatoires (polyamines, polysaccharide A, acides gras chaînes courtes, butyrates) • Modulation de l'immunité acquise et tolérance immunologique (stimulation de la réponse Treg et inhibition Th17)
Fonctions métaboliques		<ul style="list-style-type: none"> • Digestions des hydrates de carbone (fermentation microbienne) • Synthèse vitaminique (B, K, folates) • Absorption de certains électrolytes (Mg, Ca, fer) • Transformation des acides biliaires
Fonctions structurales		<ul style="list-style-type: none"> • Maturation de l'épithélium intestinal, trophicité (mécanismes inconnus)

^a Service de rhumatologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14, ^b Service de rhumatologie, CHU Grenoble-Alpes, GREPI EA7408, Hôpital SUD, Pôle PACROS, CS 90338, 38434 Echirolles Cedex, France

souris élevées dans un milieu stérile ont un tissu lymphoïde secondaire et une réponse TCD4 déficiente.⁴ Les micro-organismes de la flore digestive influencent également la réponse immune tout au long de l'existence via la sécrétion de molécules immunomodulatrices. Ils ont ainsi un rôle dans la régulation des lymphocytes T auxiliaires, notamment l'équilibre entre les lymphocytes Th17 (défense contre les bactéries et champignons) et Treg (induction de la tolérance aux auto-antigènes). Par exemple, le polysaccharide A produit par *B. fragilis* favorise la réponse Treg (via la voie de signalisation TLR2-FoxP3).⁵

Le développement du séquençage de l'ADN bactérien a permis d'identifier et de quantifier les germes qui composent le microbiote, permettant ainsi des progrès importants dans sa compréhension, notamment dans son influence dans certaines maladies.

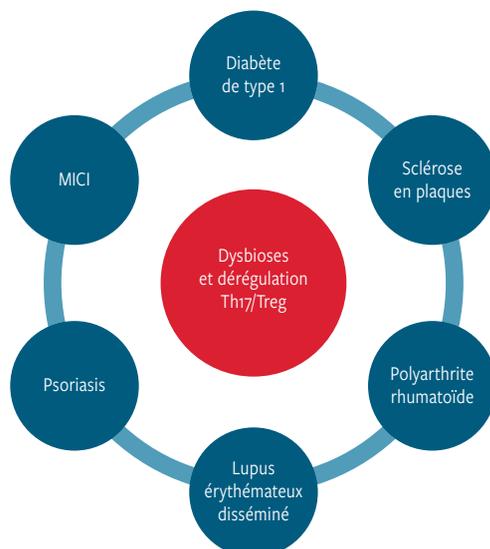
DYSBIOSES ET MALADIES: QUELQUES EXEMPLES

La dysbiose, traduisant un déséquilibre dans la composition habituelle du microbiote, est associée à de nombreuses pathologies. L'exemple des colites à *Clostridium difficile*, induites par la modification de la flore digestive par une antibiothérapie, est parlant. Le rétablissement de l'équilibre du microbiote par les nouvelles thérapies de transplantation fécale a démontré son efficacité par une réduction significative du risque de rechute par rapport aux traitements conventionnels.⁶

Des études chez la souris et chez l'homme ont montré que la dysbiose influence directement l'équilibre entre la réponse Th17/Treg en faveur des lymphocytes Th17. De fait, ces lymphocytes sont impliqués dans de nombreuses maladies auto-immunes où la dysbiose semble jouer un rôle (figure 1).

FIG 1 Dysbioses et maladies autoimmunes

Différentes maladies liées au système immunitaire où une dysbiose semble jouer un rôle pathogénique via un déséquilibre entre la réponse Th17 et Treg.
MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.



Récemment, plusieurs « patterns » de microbiotes (définis par la prépondérance de certains micro-organismes) ont démontré un rôle pathogénique important dans le développement et la progression de la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH).⁷ Dans les maladies inflammatoires du côlon, une normalisation de la flore digestive par transplantation fécale a également démontré une efficacité thérapeutique prometteuse. Une méta-analyse d'essais randomisés objectivait 28% de rémissions chez les patients atteints de RCUH après greffe de microbiote contre 9% dans le bras placebo, soit un odds ratio de 3,67 (IC 95%: 1,82-7,0).⁸ La flore intestinale est également impliquée dans des pathologies métaboliques telles que le diabète ou l'obésité. La transplantation du microbiote digestif de patients obèses favorise la prise de poids corporel chez la souris.⁹ De nombreuses études suggèrent donc que le microbiote des patients obèses influence l'extraction énergétique du bol alimentaire. L'axe microbiome-cerveau-intestin constitue également un vaste champ de recherche dans certaines maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson),¹⁰ et psychiatriques (schizophrénie et dépression majeure).¹¹

DYSBIOSES DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

Spondylarthrites

De façon intéressante, il est admis que jusqu'à deux tiers des patients atteints de spondylarthrite ankylosante ont une inflammation intestinale infraclinique.¹² De même, l'exemple des arthrites réactionnelles, survenant notamment après une infection intestinale (*Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Yersinia* spp, *Campylobacter* spp, etc.) chez des individus prédisposés, est parlant. Des expériences chez des souris avec une surexpression de HLA-B27 ont montré que celles-ci développent des arthrites seulement après l'exposition aux entérobactéries.¹³ Inversement, l'expression de HLA-B27 modifie la composition du microbiote chez la souris et notamment de certains médiateurs inflammatoires.¹⁴ Une des hypothèses pathogéniques proposées est celle de la présentation d'un peptide arthritogénique favorisée par la présence du HLA-B27.¹⁵ Cependant, aucun peptide spécifique n'a pu encore être mis en évidence à ce jour.

Un exemple ancien: le syndrome de l'anse borgne

Le syndrome dermatose-arthrite associé à l'intestin a été décrit dès les années 1980, après les premiers bypass gastriques. Il est caractérisé par un tableau de polyarthralgies/arthrites migratrices associées à une dermatose neutrophilique, un syndrome grippal et des complications métaboliques (carences vitaminiques multiples). Il concernait près de 20% des opérations de bypass iléo-jéjunaux (qui ne sont actuellement plus pratiquées en raison des complications fréquentes). L'hypothèse retenue est celle du syndrome de pullulation bactérienne ou syndrome de l'anse borgne¹⁶ secondaire à l'intervention chirurgicale. Le mécanisme physiopathologique de l'arthrite associée n'est toutefois pas bien compris.

Microbiotes et polyarthrite rhumatoïde

Déjà en 1993, une équipe suédoise a mis en évidence une fréquence élevée de pullulations et altérations de la flore

bactérienne de l'intestin grêle chez les patients atteints de PR.¹⁷ Ceux présentant cette dysbiose avaient également une activité plus importante de la maladie. Plus récemment, grâce aux techniques modernes, Scher et coll. ont séquencé l'ADN fécal de 44 patients avec une PR débutante, non traitée. Comparés aux sujets sains, les patients avec une PR précoce présentaient une prédominance de *Prevotella copri* dans le microbiote digestif, au détriment des espèces *Bacteroides*.¹⁸ Chez l'animal également (modèle de souris SKG avec arthrite), la greffe d'un microbiote de PR riche en *P. copri* induit une polyarthrite avec une réponse Th17 plus importante que chez les souris greffées avec le microbiote de sujets sains, sans *P. copri*.¹⁹

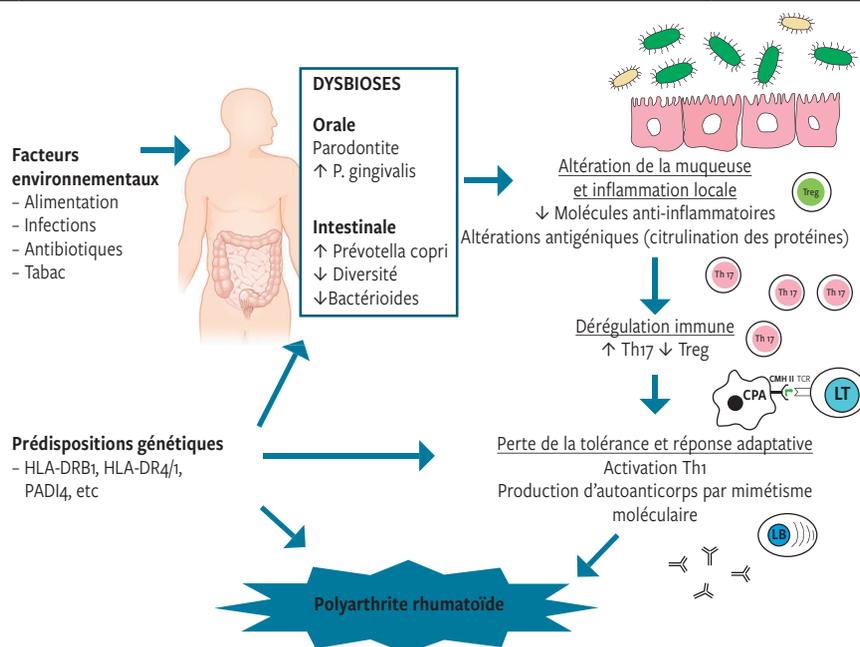
Pianta et coll. ont pu mettre en évidence une réponse immunitaire médiée par les cellules Th1 contre *P. copri* chez 42% des sujets avec une PR débutante,²⁰ alors que cette réponse est exceptionnelle chez des patients sains. De façon intéressante, cette immunisation est spécifique à la PR: elle ne se retrouve pas dans d'autres maladies inflammatoires et ne concerne pas d'autres bactéries de la flore digestive. Deux sous-groupes ont été observés: l'un avec une réponse Th17 et des IgA contre le peptide Pc-p27 de *P. copri* ou le micro-organisme entier et corrélant avec la présence d'ACPA (anti-citrullinated protein antibodies); l'autre avec une réponse Th1 et des anticorps IgG contre *P. copri*. Ces résultats suggèrent que la PR pourrait être favorisée par un microbiote abondant en *P. copri*. En Suisse, un groupe de recherche étudie actuellement la prévalence de *P. copri* chez des parents du premier degré de patients atteints de PR, afin de préciser son rôle causal durant les stades précédents le développement clinique de la maladie. Les personnes ayant développé une auto-immunité associée à la PR ou des

symptômes aspécifiques articulaires présentent déjà une prévalence augmentée de *P. copri* par rapport à des individus sains (données non encore publiées). L'hypothèse d'un mimétisme moléculaire entre ces germes et certains auto-antigènes est proposée. Ainsi, Pianta et coll. ont identifié deux auto-antigènes qui, lorsqu'ils sont présentés par HLA-DRB1 (épitope partagé), ont des séquences homologues aux épitopes des peptides des *Prevotella* spp notamment.²¹ Ces antigènes sont par ailleurs fortement exprimés dans le tissu synovial et l'un d'entre eux est corrélé à la présence d'ACPA, lorsqu'il est citrulliné. Les anticorps contre ces deux antigènes apparaissent être spécifiques pour la PR.²¹

Le microbiote de la sphère buccale est également impliqué dans la PR. L'association entre la PR et la parodontite est actuellement bien établie et fait intervenir des mécanismes physiopathologiques communs.²² Un des germes contribuant à l'inflammation gingivale, le *Porphyromonas gingivalis*, est porteur de l'enzyme peptidylarginine déiminase (PAD) qui permet la citrullination de protéines. Il a également été démontré que la présence d'une parodontite avec *P. gingivalis* est corrélée à la présence des ACPA²³ chez les patients atteints de PR. Plus récemment, une étude menée chez la souris a montré que *P. gingivalis* modifie la flore digestive et participe à l'aggravation de l'inflammation articulaire dans le modèle animal.²⁴ Par ailleurs, il est admis que le tabac modifie la flore buccale et diminue sa diversité.²⁵ Son inhalation serait également à l'origine d'une translocation de la flore dans les poumons. Ces découvertes récentes suggèrent des mécanismes supplémentaires à l'association connue tabac-PR. La **figure 2** résume le lien entre les différents microbiotes et leurs implications dans la physiopathologie de la PR.

FIG 2 Résumé des hypothèses pathogéniques impliquant la dysbiose dans la PR

L'association entre génétique et environnement peut générer une dysbiose (par exemple prédominance de *Prevotella copri*). Cette dysbiose entraîne une dysfonction et une altération de la muqueuse, ainsi qu'une inflammation locale, stimulant une réponse Th17 au détriment d'une réponse Treg. La perte de la tolérance qui en résulte aboutirait à une réponse immunitaire adaptative à l'origine de la PR.
PR: polyarthrite rhumatoïde.



IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Zhang et coll. ont mis en évidence une restauration partielle du microbiote après l'initiation d'un traitement par antirhumatismes de fond dans la PR. Mieux encore, l'équilibre du microbiote semble être corrélé à la réponse aux traitements,²⁶ et permet de prédire la réponse au méthotrexate. Ces résultats suggèrent de nouvelles thérapies basées sur le microbiote. Par exemple, une petite étude randomisée contrôlée en double aveugle montre un effet bénéfique de la supplémentation en *Lactobacille casei* sur les marqueurs inflammatoires et l'activité de la PR par rapport au groupe placebo.²⁷ Une méta-analyse récente, portant sur 9 études regroupant 361 malades, a comparé l'effet de différents probiotiques en thérapie adjuvante par rapport à un placebo. Elle a montré une diminution significative du taux d'IL-6 (cytokine jouant un rôle important dans la pathogenèse de la PR); il n'y avait toutefois pas de différence clinique (mesurée par les scores d'activité DAS (Disease Activity Score) et HAQ (Health Assessment Questionnaire)) entre les deux groupes.²⁸ Des études de tailles plus grandes sont cependant encore nécessaires pour évaluer l'effet des probiotiques dans la PR.

Certaines études soutiennent que le traitement de la parodontite permet d'améliorer les marqueurs d'activité de la PR.²⁹ Ortiz et coll. ont démontré que le traitement non chirurgical de la parodontite améliore de façon significative l'activité de la PR, ainsi que certains paramètres inflammatoires (VS (vitesse de sédimentation) et TNF (tumor necrosis factor)).³⁰

CONCLUSIONS

A l'instar de beaucoup d'autres maladies chroniques, l'étude du microbiote fait émerger un lien important entre son dysfonctionnement et le développement de l'inflammation dans les rhumatismes inflammatoires. Les mécanismes physiopathologiques font possiblement intervenir un mimétisme moléculaire chez des individus génétiquement prédisposés. *P. copri* semble jouer un rôle pathogénique important dans la PR. De nouveaux autoanticorps spécifiques à la PR associés à ce germe ont été mis en évidence et s'ajoutent peut-être aux outils diagnostiques actuels. Ces découvertes impliquent également de nouvelles pistes thérapeutiques, notamment certains probiotiques adaptés aux types de microbiotes de chaque malade, ou, peut-être à l'avenir, des thérapies par transplantation fécale.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La recherche récente suggère un rôle pathogène du microbiome digestif dans le développement de la polyarthrite rhumatoïde. Plus spécifiquement la surreprésentation d'une bactérie de la flore intestinale, *Prevotella copri*, est retrouvée chez les malades avec une production d'anticorps spécifiques contre ce germe
- Ces découvertes et d'autres permettent d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques dans l'avenir

1 ** Bellucci E, et al. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheum* 2016;34:793-801.

2 Kwangwoo K, et al. Interactions between amino acid-defined major histocompatibility complex class II variants and smoking in seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2015;67:2611-23.

3 Tedeschi SK, et al. Diet and rheumatoid arthritis symptoms : survey results from a rheumatoid arthritis registry. *Arthritis Care Res* 2017;69:1920-5.

4 ** Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121-41.

5 Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:12204-9.

6 van Nood E, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium Difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.

7 Zhang SL, Wang SN, Miao CY. Influence of microbiota on intestinal immune system in ulcerative colitis and its intervention. *Front Immunol* 2017;8:1674.

8 Costello SP, et al. Systematic review with meta-analysis : faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis.

Aliment Pharmacol Ther 2017;46:213-24.

9 Bäckhed F, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718-23.

10 Friedland RP, Chapman MR. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathogens* 2017;13: e1006654.

11 Quigley EMM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:94.

12 Van Praet L, et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis : a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 2013;72:414-7.

13 Caminer AC, Haberman R, Scher JU. Human microbiome, infections, and rheumatic disease. *Clin Rheum* 2017;36:2645-53.

14 * Asquith J, et al. Intestinal metabolites are profoundly altered in the context of HLA-B27 expression and functionally modulate disease in a rat model of spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2017;69:1984-95.

15 * Revaz S, Dudler J. Reactive arthritis. *Rev Med Suisse* 2006;2:725-6.

16 Zhao H, et al. Is it bowel-associated dermatitis-arthritis syndrome induced by small intestinal bacteria overgrowth? *Springerplus* 2016;5:1551.

17 * Henriksson AE, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with

rheumatoid Arthritis », *Ann Rheum Dis* 1993;52:503-10.

18 ** Scher JU, et al. Expansion of intestinal *Prevotella Copri* correlates with enhanced susceptibility to Arthritis. *ELife* 2 (5 novembre 2013).

19 * Maeda Y, et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheum* 2016;68:2646-61.

20 * Pianta A, et al. Evidence of the immune relevance of *Prevotella Copri*, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:964-75.

21 ** Pianta A, et al. Two rheumatoid arthritis - specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints, *J Clin Invest* 2017;127:2946-56.

22 * Mikul TR, et al. Antibody responses to *Porphyromonas Gingivalis* (P. *Gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol* 2009;9:38-42.

23 Berthelot JM, Le Goff B. Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint Bone Spine* 2010;77:537-41.

24 Sato K, et al. Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas Gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system. *Sci Rep* 2017;7:6955.

25 Yu G, et al. The effect of cigarette smoking on the oral and nasal microbiota. *Microbiome* 2017;5:3.

26 * Zhang X, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Med* 2015;21:895-905.

27 Alipour B, et al. Effects of *Lactobacillus Casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Rheum Dis* 2014;17:519-27.

28 Mohammed AT, Khattab M, Ahmed AM, et al. The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis : a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clin Rheumatol* 2017;36:2697-707.

29 * Kaur S, et al. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:113-22.

30 Ortiz P, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol* 2009;80:535-40.

* à lire

** à lire absolument