

Paris, le 3 mai 2018

L'organisation du microbiote intestinal régie par les anticorps

Dans un travail publié dans la revue [*Science Translational Medicine*](#), Guy Gorochov et son équipe du centre de recherche CIMI (Inserm / Sorbonne Université) et du département d'Immunologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, révèlent que nos anticorps IgA jouent un rôle de chef d'orchestre du microbiote intestinal. Ils préviennent effectivement la colonisation intestinale par la flore buccale et favorisent la présence de certaines bactéries, totalement innocentes d'un point de vue infectieux, mais jouant un rôle bénéfique.

Notre pacte avec les microbes, autrement appelé symbiose, nous les rend indispensables à une vie normale. Obésité, cancer, auto-immunité, s'accompagnent au contraire de dysbiose, c'est-à-dire d'un dérèglement de l'écosystème bactérien au profit de l'action de "mauvaises" bactéries. Jusqu'à une période récente, l'anticorps IgA que nous sécrétons massivement dans notre tube digestif (66 mg/kg/jour) était considéré comme un moyen de défense empêchant le passage de germes potentiellement dangereux à travers la barrière intestinale alors que ses effets potentiels sur l'écologie microbienne abritée par l'homme restaient flous. C'est précisément ce qu'ont voulu comprendre les chercheurs.

Il n'est pas possible d'inactiver un gène chez l'homme pour élucider

sa fonction, comme cela est réalisé chez la souris. Pour évaluer l'impact de l'IgA sur le microbiote, les auteurs ont donc tiré profit d'une situation clinique de déficit immunitaire se traduisant par l'absence quasi-complète d'IgA dans le sang et les sécrétions. Les cibles bactériennes habituelles de l'IgA dans la population générale ont été par ailleurs déterminées en purifiant la partie du microbiote fécal naturellement recouverte d'IgA chez des sujets sains, une approche originale mise au point par Martin Larsen dans le laboratoire. Puis, les microbiotes totaux ou fractionnés ont été analysés dans une approche dite métagénomique, consistant à séquencer simultanément l'ensemble des génomes bactériens présents au sein d'un échantillon. Enfin, les données métagénomiques ont été rapprochées des paramètres cliniques et biologiques des patients, pour évaluer l'impact des perturbations microbiennes sur le système immunitaire.

Le travail publié aujourd'hui révèle que l'IgA joue un rôle d'organisateur du microbiote intestinal. L'IgA prévient la colonisation intestinale par la flore buccale tout en favorisant la présence de certains commensaux, totalement innocents d'un point de vue infectieux, mais jouant un rôle bénéfique.

Ce travail a aussi permis de percer un vieux mystère en expliquant pourquoi le déficit en IgA (affectant 1 sujet caucasien sur 500) ne s'accompagne pas plus souvent d'infections mortelles. L'étude montre en effet que l'IgM, un autre type d'anticorps, peut en partie suppléer l'IgA dans ses fonctions d'interaction avec le microbiote. Une compensation toutefois incomplète car les patients présentant un déficit en IgA souffrent d'infections respiratoires, mais également d'auto-immunité et d'atopie. Ces symptômes soulignent bien les rôles spécifiques, et non strictement anti-infectieux, joués par l'IgA.

Ces conclusions ont été obtenues grâce au concours de 21 patients déficitaires en IgA, suivis au sein des hôpitaux de l'AP-HP. Outre l'avancée fondamentale dans la compréhension du rôle de l'IgA dans l'établissement d'un équilibre physiologique indispensable à la santé, l'article ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques par supplémentation orale en IgA chez ces patients déficitaires.

Pour terminer, cette étude illustre comment l'analyse de la réponse anticorps anti-microbiote peut être un moyen commode d'étudier l'interface entre l'hôte et son propre microbiote, et donc l'empreinte immunitaire de ce dernier à l'échelle du corps entier. L'étude des signatures sérologiques individuelles anti-microbiote représentant un nouveau bio-marqueur pour l'étude des associations microbiote/maladie qui se révèlent actuellement au grand jour, notamment dans le domaine du cancer.

Sources

Microbial ecology perturbation in human IgA deficiency

Jehane Fadlallah,^{1*} Hela El Kafsi,^{1*} Delphine Sterlin,^{1,2} Catherine Juste,³ Christophe Parizot,² Karim Dorgham,¹ Gaëlle Autaa,¹ Doriane Gouas,¹ Mathieu Almeida,⁴ Patricia Lepage,³ Nicolas Pons,⁵ Emmanuelle Le Chatelier,⁵ Florence Levenez,⁵ Sean Kennedy,⁵ Nathalie Galleron,⁵ Jean-Paul Pais de Barros,^{6,7} Marion Malphettes,⁸ Lionel Galicier,⁸ David Boutboul,^{8,9} Alexis Mathian,¹⁰ Makoto Miyara,^{1,2} Eric Oksenhendler,^{8,11} Zahir Amoura,^{1,10} Joel Doré,^{3,5} Claire Fieschi,^{8,9} S. Dusko Ehrlich,^{5,12} Martin Larsen,^{1,2†‡} Guy Gorochov^{1,2†‡}

¹Sorbonne Université, INSERM, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses–Paris (CIMI-Paris), 75013 Paris, France.

²Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Département d'Immunologie, 75013 Paris, France.

³UMR1319 Micalis, Institut National de la Recherche Agronomique (INRA), Jouy-en-Josas, France. ⁴Center for Bioinformatics and Computational Biology, University of Maryland, Paint Branch Road, College Park, MD 20742, USA.

⁵INRA, US1367 MetaGenoPolis, 78350 Jouy en Josas, France.

⁶INSERM, LNC UMR866, Université Bourgogne Franche-Comté, F-21000 Dijon, France.

⁷LIPoprotéines et Santé prévention & Traitement des maladies Inflammatoires et du Cancer (LipSTIC) LabEx, Fondation de Coopération Scientifique Bourgogne-Franche Comté, F-21000 Dijon, France. ⁸Département d'Immunologie Clinique, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, 75010 Paris, France.

⁹INSERM U1126, Université Paris Diderot Paris 7, 75010 Paris, France.

¹⁰Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Groupement Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de Médecine Interne 2, Institut E3M, 75013 Paris, France.

¹¹Université Paris Diderot Paris 7, EA3518, 75010 Paris, France.

¹²King's College London, Centre for Host-Microbiome Interactions, Dental Institute Central Office, Guy's Hospital, London, UK.

*These authors contributed equally to this work.

†These authors jointly directed this work.

‡Corresponding author. Email: martin.larsen@upmc.fr (M.L.);
guy.gorochov@upmc.fr (G.G.)

Sci. Transl. Med. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aan12172> May
2018.

Contact chercheur

Guy Gorochov

guy.gorochov@sorbonne-universite.fr

01 42 17 75 07

Contact presse

presse@inserm.fr

 Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)