

Société Philomathique, Le Sénat
11 mars 2025

PAIX ET GUERRE À LA BARRIÈRE INTESTINALE

Dr Nadine Cerf-Bensussan
Directeur de recherche Emérite à l'Inserm



imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

 **Université
Paris Cité**

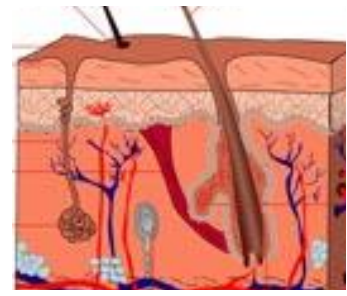
**Instituts
thématiques**  **Inserm**
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

PLAN

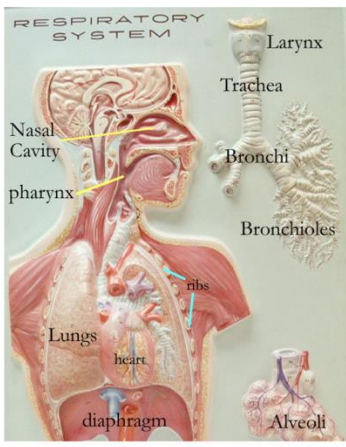
- 1. Introduction: interfaces du corps humain et environnement**
- 2- La barrière intestinale et son système immunitaire**
- 3- Dialogue hôte-microbiote et maturation de la barrière intestinale**
- 5- Altération du dialogue hôte-microbiote et rupture de la barrière intestinale au cours des maladies inflammatoires intestinales chroniques**
- 6- Conclusions**

Les interfaces du corps humain : sites d'exposition à l'environnement et de déficits pour le système immunitaire

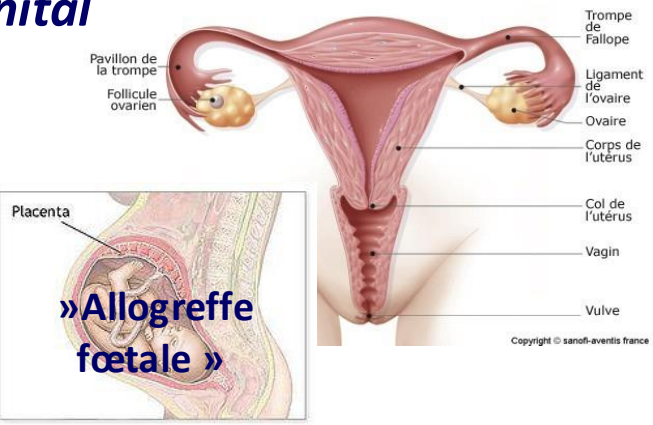
Peau
1,75m²



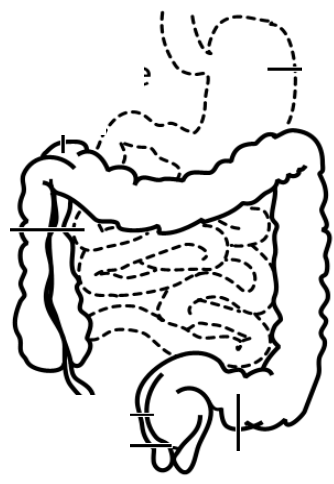
Arbre respiratoire et poumons
75 m²



Appareil Génital

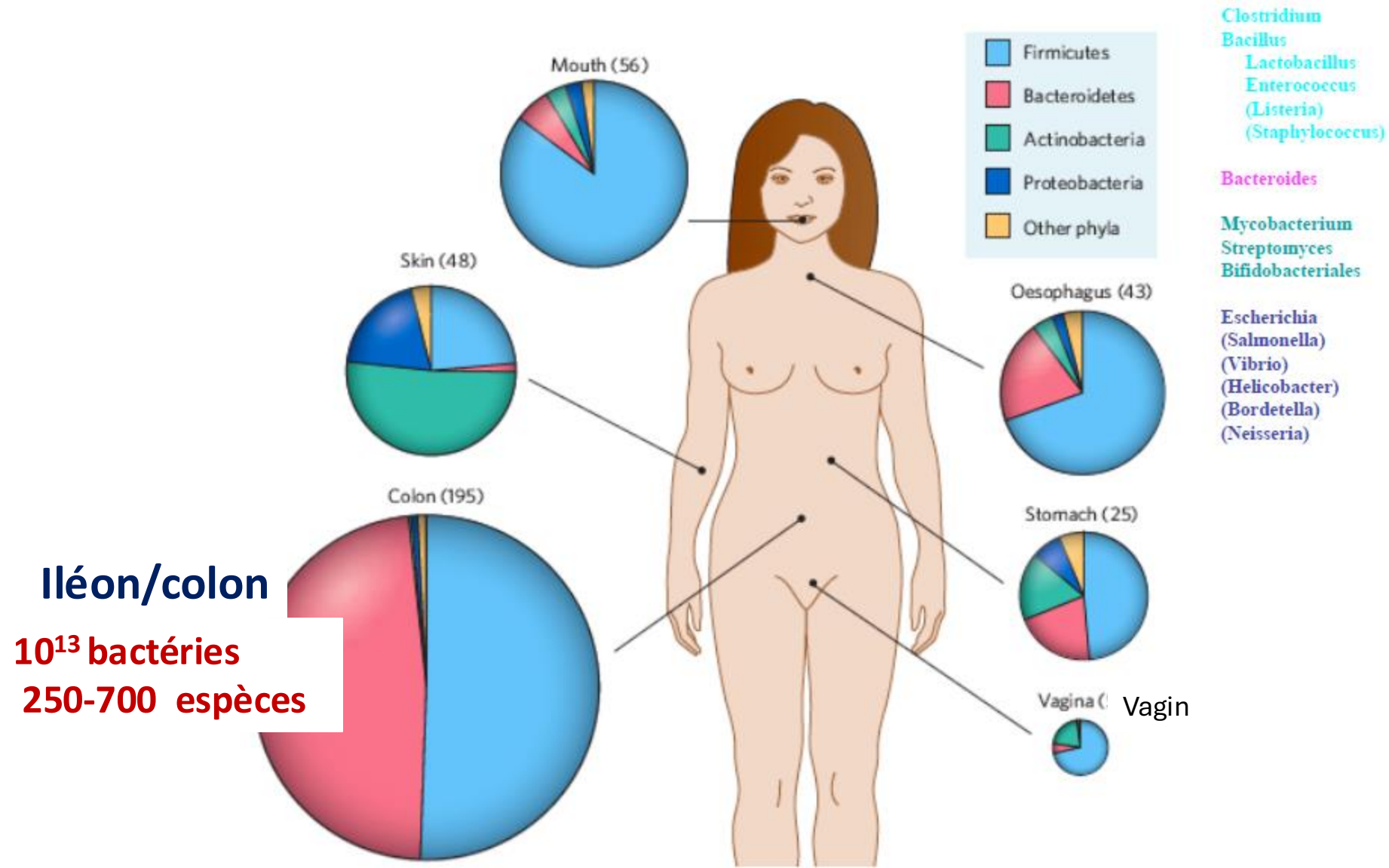


Tractus digestif
50 m²



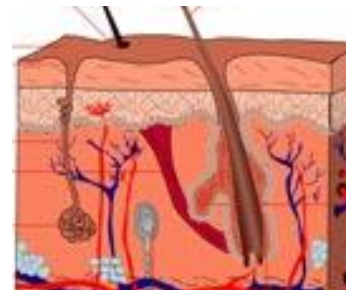
- **Microbes résidents**
bactéries, archées
champignons, protistes
virus (phages)...
- **Allergènes**
- **Polluants**
- **Microbes pathogènes**
 - Infections pulmonaires
2.5 M décès/an
<5ans & >70 ans
 - Diarrhées infectieuses
1,8 M décès /an
<5 ans

Bactéries symbiotiques résidant aux interfaces du corps humain

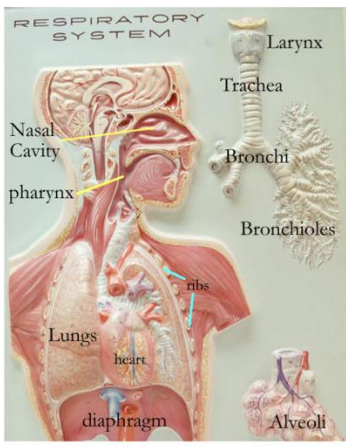


Les interfaces du corps humain : sites d'exposition à l'environnement et de déficits pour le système immunitaire

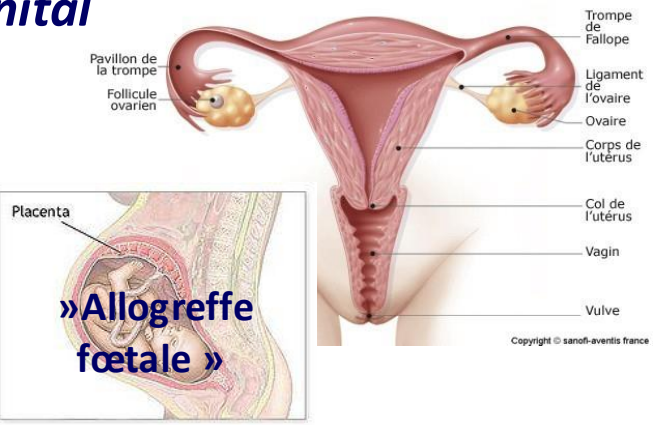
Peau
1,75m²



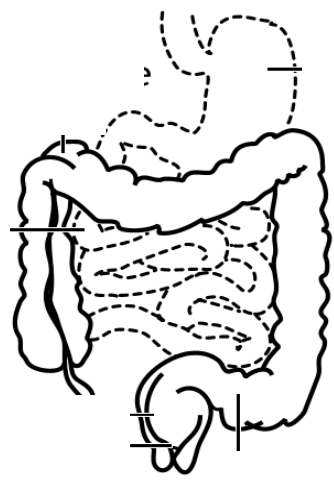
Arbre respiratoire
et poumons
75 m²



Appareil
Génital



Tractus digestif
50 m²



- **Microbes résidents**
bactéries, archées
champignons, protistes
virus (phages)...
- **Allergènes**
- **Polluants**
- **Microbes pathogènes**
 - Infections pulmonaires
2.5 M décès/an
<5ans & >70 ans
 - Diarrhées infectieuses
1,8 M décès /an
<5 ans

Systeme immunitaire et interfaces



BARRIERE

Pour contenir les microbes et éviter leur dissémination dans l'organisme



REGULATION

Pour limiter inflammation et destruction des tissus et préserver ou restaurer la fonction des organes/barrières



REPARATION TISSULAIRE

PLAN

1. Introduction: interfaces du corps humain et environnement

2- La barrière intestinale et son système immunitaire

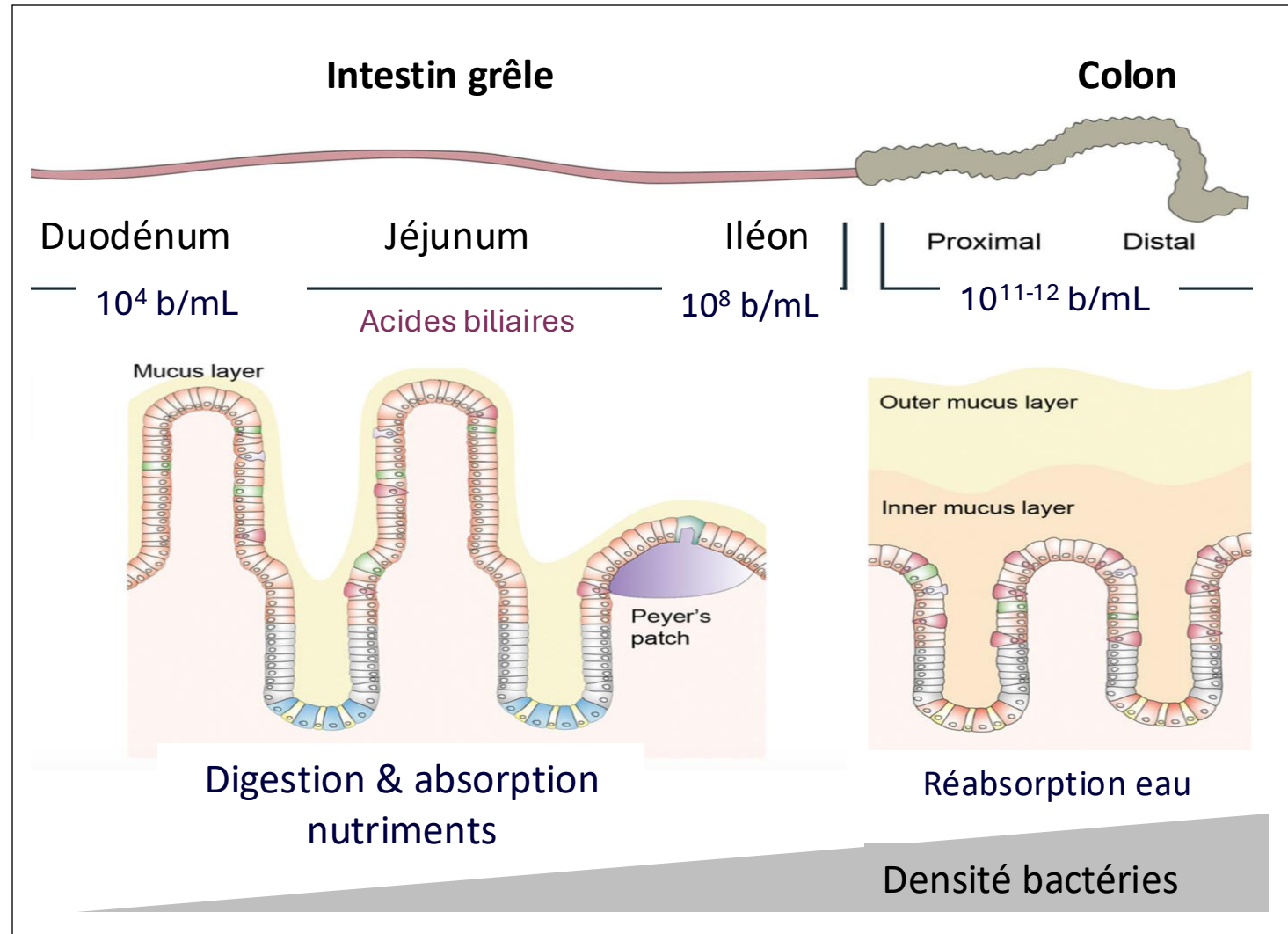
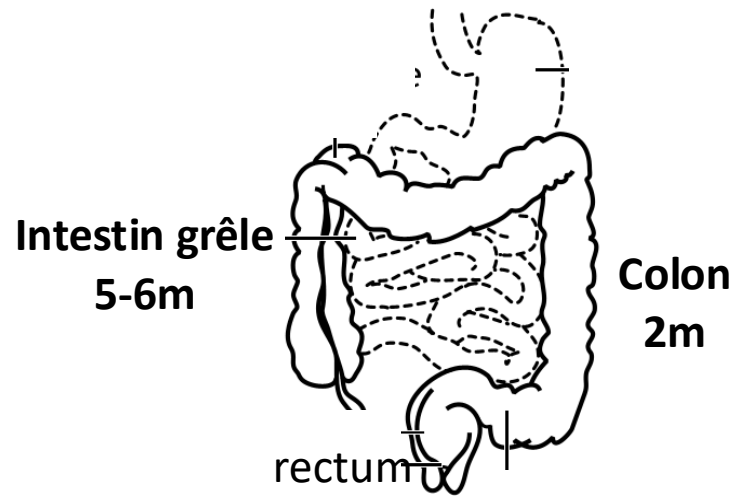
3- Dialogue hôte-microbiote à travers la barrière intestinale

5- Altération du dialogue hôte-microbiote et rupture de la barrière intestinale au cours des maladies inflammatoires intestinales chroniques

6- Conclusions

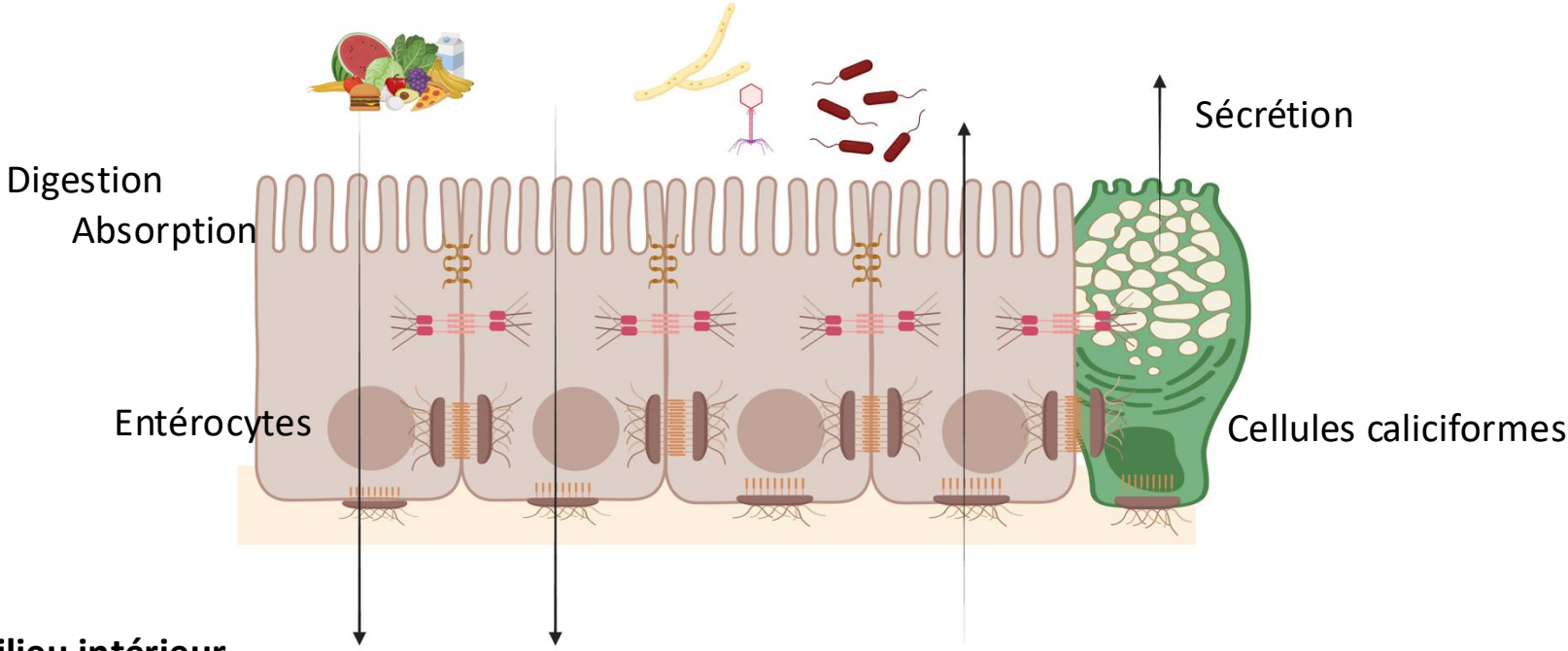
7- Discussion? comment promouvoir les effets bénéfiques du microbiote sur la barrière intestinale

Tractus digestif et barrière intestinale



Barrière épithéliale intestinale

Lumière intestinale



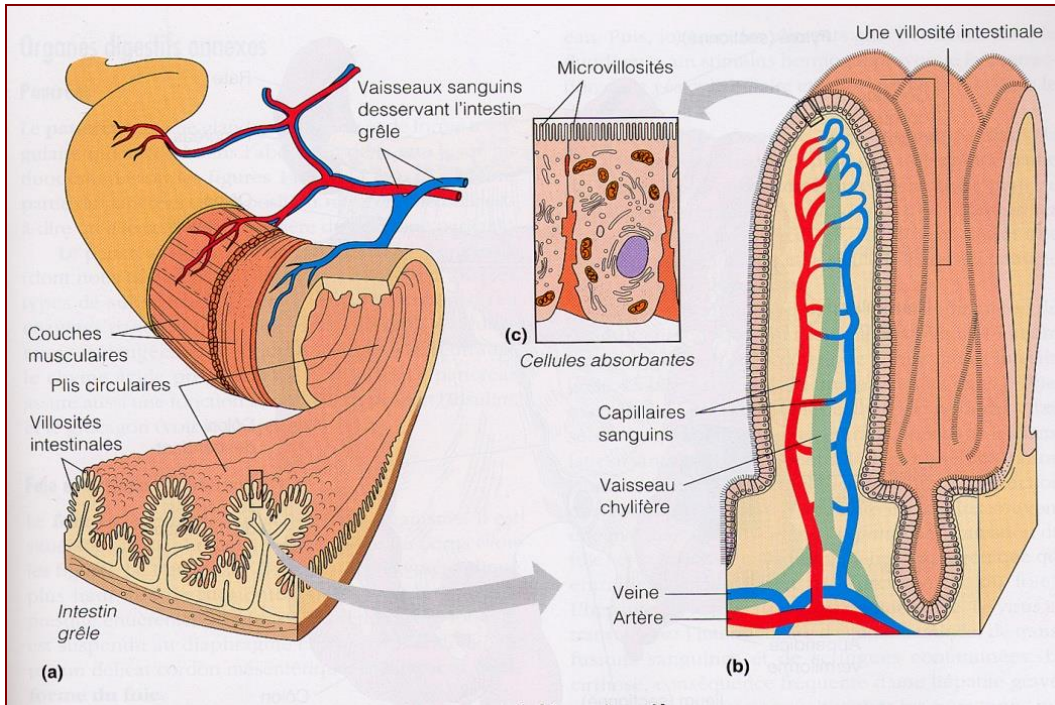
Milieu intérieur

Monocouche de cellules jointives et ancrées sur du tissu conjonctif riche en vaisseaux , fibres nerveuses

Barrière intestinale

Intestin grêle

Digestion et absorption des nutriments



Duodénum

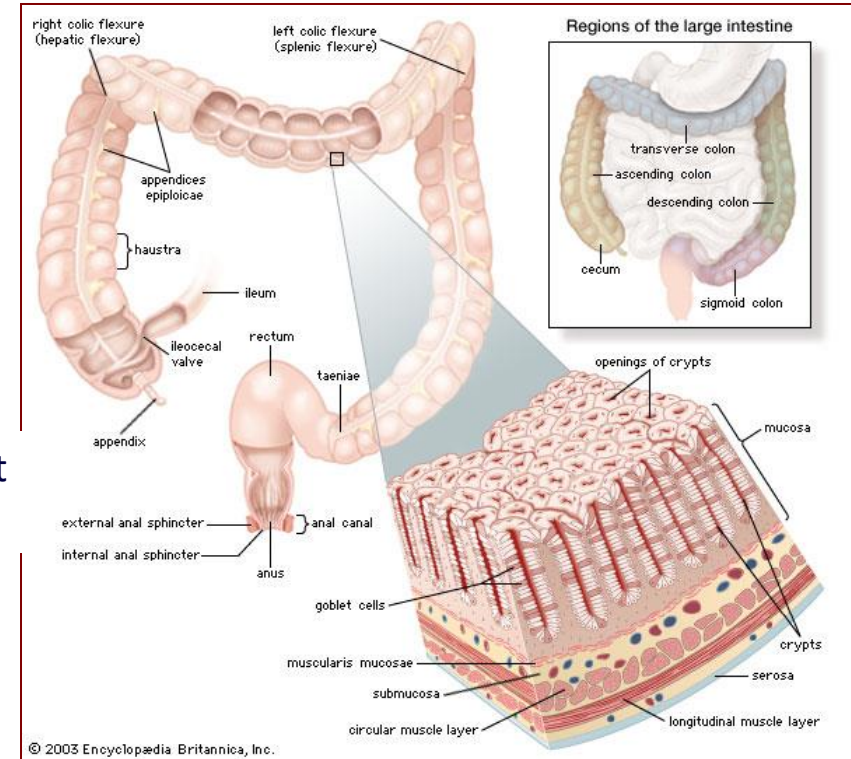
10^{4-5} bactéries /mL

Iléon

10^8 bactéries/mL

COLON

Réabsorption d'eau



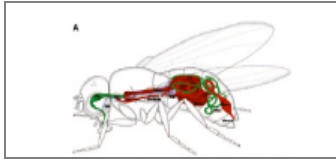
renouvellement
48-72H

cellules
souches

10^{11-12} bactéries/mL

Systeme immunitaire

Immunité innée



Immédiate, peu spécifique

*Permet de répondre à un éventail
de molécules microbiennes
composants membranaires, métabolites, RNA, DNA*

Immunité adaptative

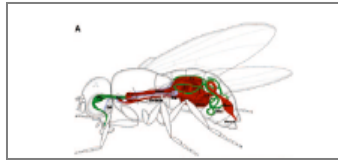


Retardée (8 jours), spécifique, mémoire

*Permet de répondre à un très vaste répertoire
d'antigènes peptidiques (10^{10-15} ?)*

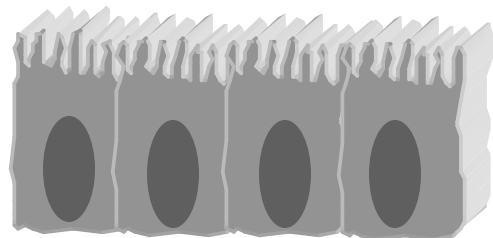
Systeme immunitaire et barriere intestinale

Immunité innée



Immédiate, peu spécifique

Permet de répondre un éventail de molécules microbiennes



Cellules épithéliales

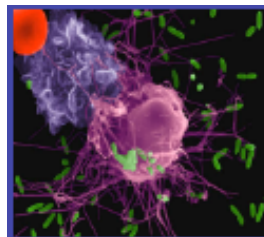
Immunité adaptative



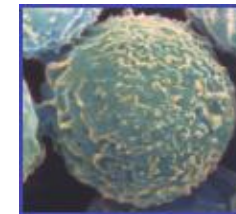
Retardée (8 jours), spécifique, mémoire

Permet de répondre à un très vaste répertoire d'antigènes principalement peptidiques (10^{10-15} ?)

Phagocytes



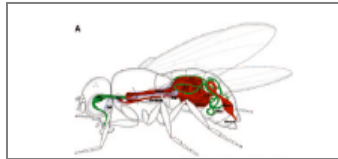
Lymphocytes



Cellules immunes
d'origine hématopoïétique

Systeme immunitaire d'origine hematopoietique

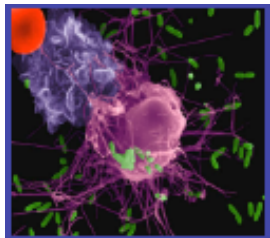
Immunité innée



Immédiate, peu spécifique

Permet de répondre à des molécules issues de microbes

Phagocytes



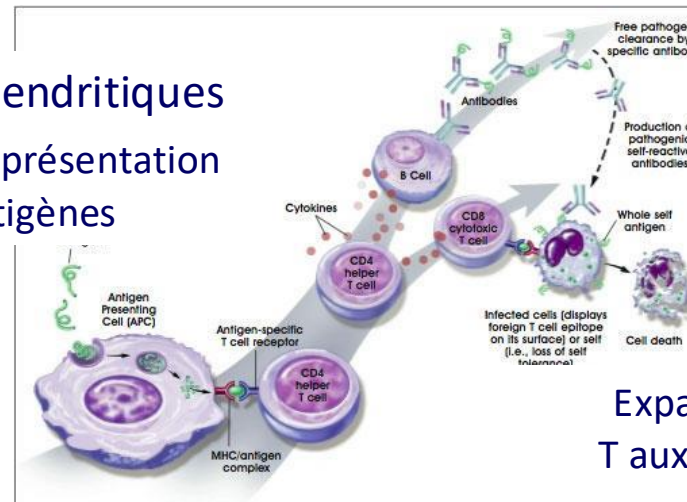
Immunité adaptative



Retardée (8 jours), spécifique, mémoire

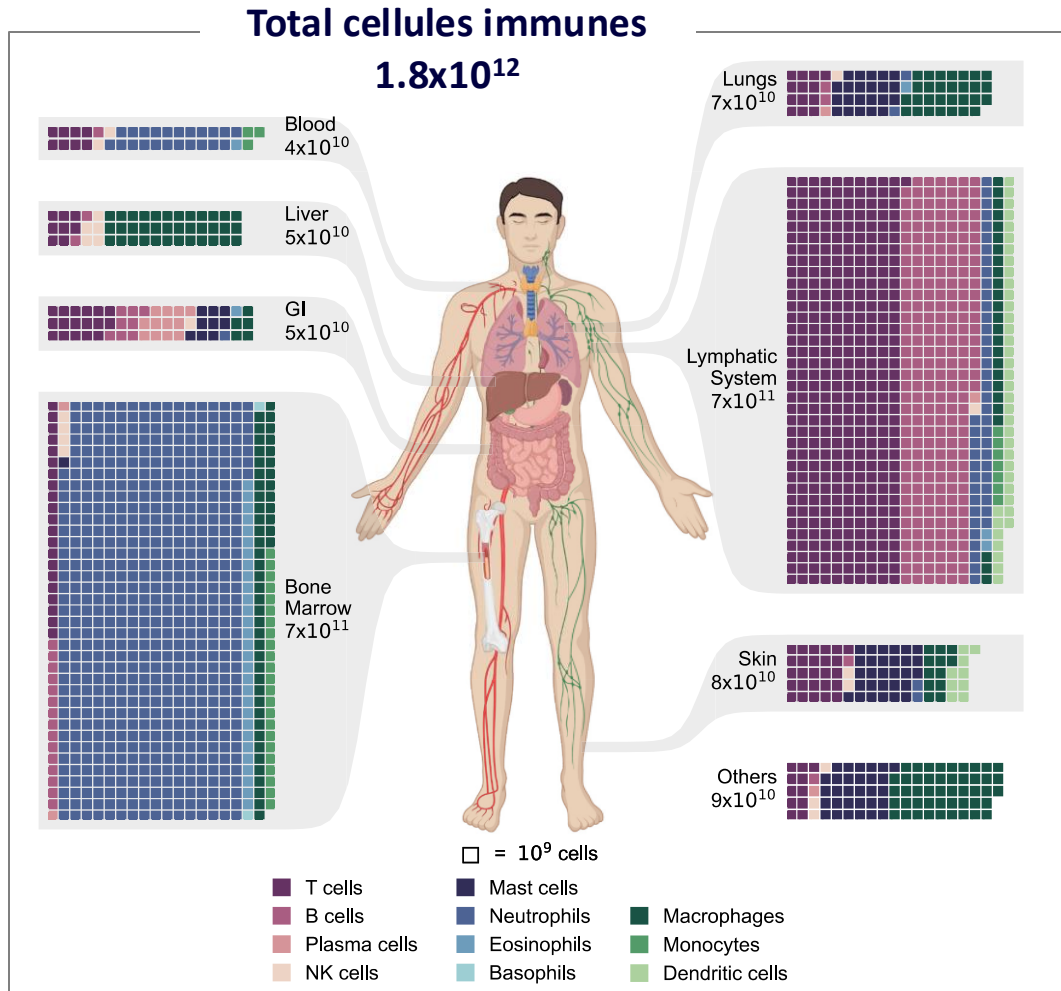
Lymphocytes B et T
 10^{10-15} récepteurs pour l'antigène

Cellules dendritiques
Capture & présentation
d'antigènes



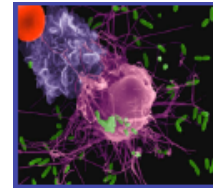
Expansion de lymphocytes spécifiques
T auxiliaires (CD4) et cytotoxiques (CD8)
B produisant des AC

Origine et distribution des cellules immunes d'origine hématopoïétique



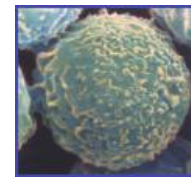
Cellules immunes innées 10^{11-12}

Ex : polynucléaires
monocytes-macrophages



Cellules immunes adaptatives 10^{11}

- Lymphocytes T (CD4-CD8)
- Lymphocytes B → anticorps



Origine

moëlle osseuse

Circulation

sang & système lymphatique

Différenciation lymphocytes

Moëlle osseuse (LB), thymus (LT)

Activation lymphocytes

Ganglions lymphoïdes, rate

Migration

au niveau des barrières

Peau : 8×10^{10} .

Poumons : 7×10^{10}

Intestin : 5×10^{10}

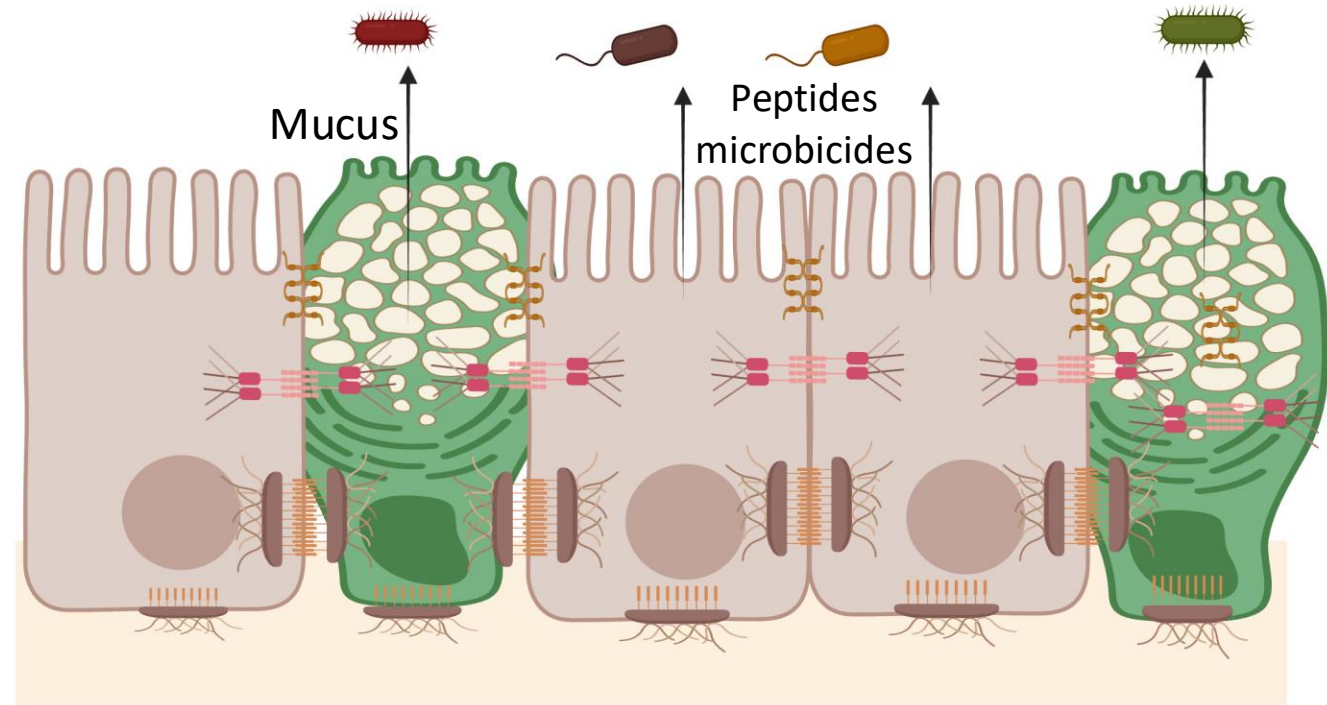
Immunité innée à la barrière intestinale

Rôle de cellules épithéliales

1- barrière physique

2- barrière chimique

- Mucus
- Peptides microbicides
- Radicaux libres



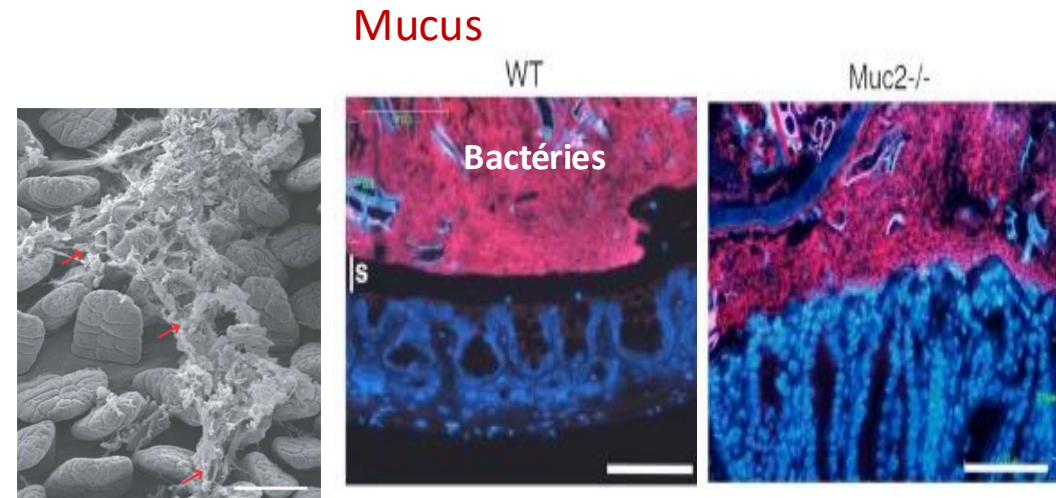
Immunité innée à la barrière intestinale

Rôle de cellules épithéliales

1- barrière physique

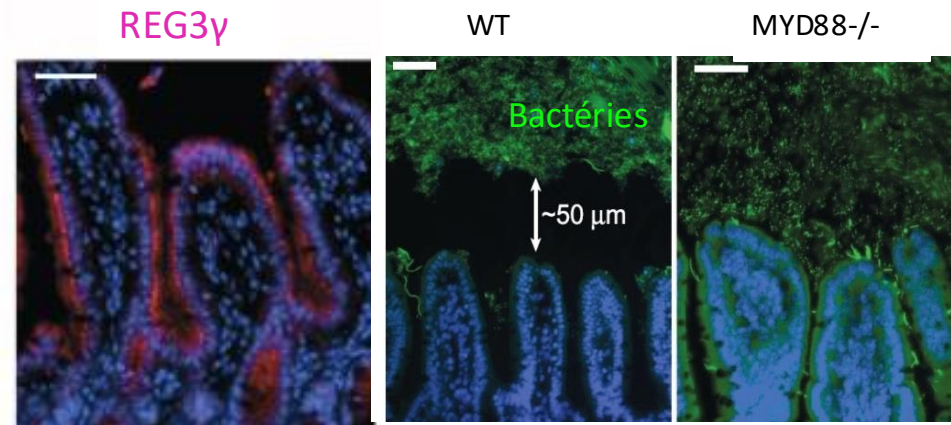
2- barrière chimique

- Mucus
- Peptides microbicides
- Radicaux libres



Johansson et al PNAS 2008

Peptides microbicides



Vaishnava et al Science 2011

Immunité innée à la barrière intestinale

Partenariat des cellules épithéliales avec les cellules immunes innées

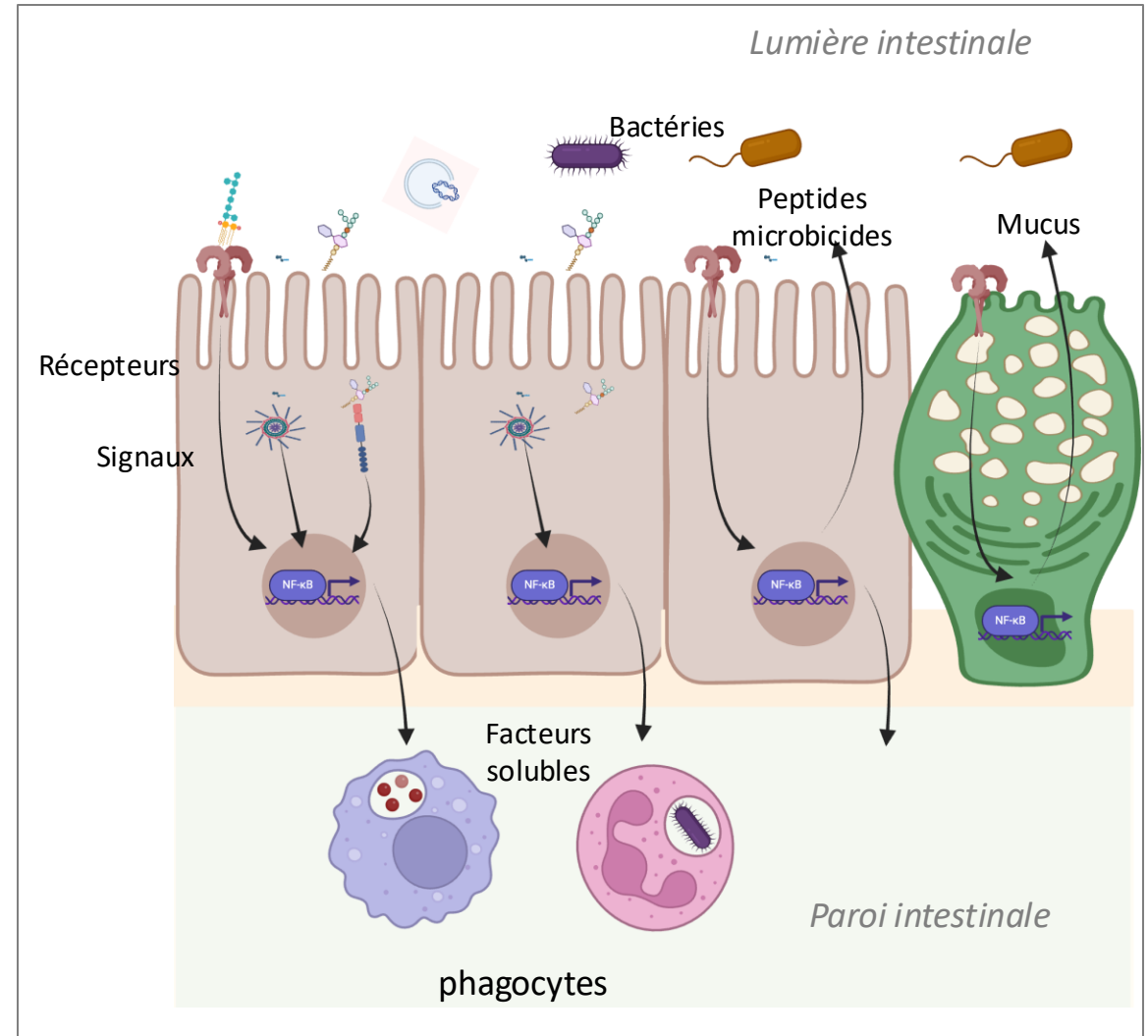
1- barrière physique

2- barrière chimique

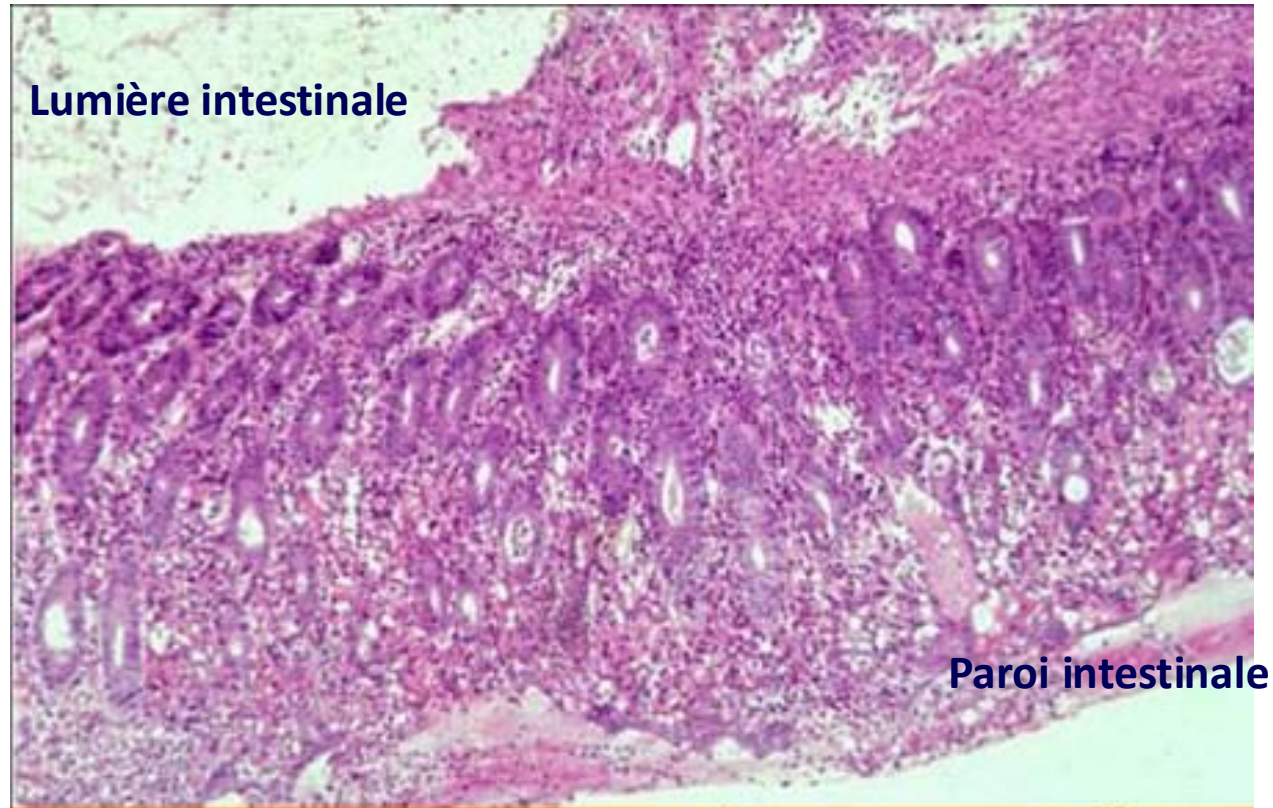
- Mucus
- Peptides microbicides
- Radicaux libres

3- Barrière immunitaire

- Activée par les microbes
- Induction de signaux contrôlant :
 - production de mucus et peptides microbicides
 - recrutement de phagocytes ingérant et détruisant les bactéries



Recrutement massif de phagocytes au cours de la colite induite par la bactérie pathogène *Shigella flexneri*



Lutte contre le pathogène au prix d'une destruction tissulaire sévère

Immunité adaptative à la barrière intestinale

Partenariat des cellules épithéliales avec les cellules immunes adaptatives

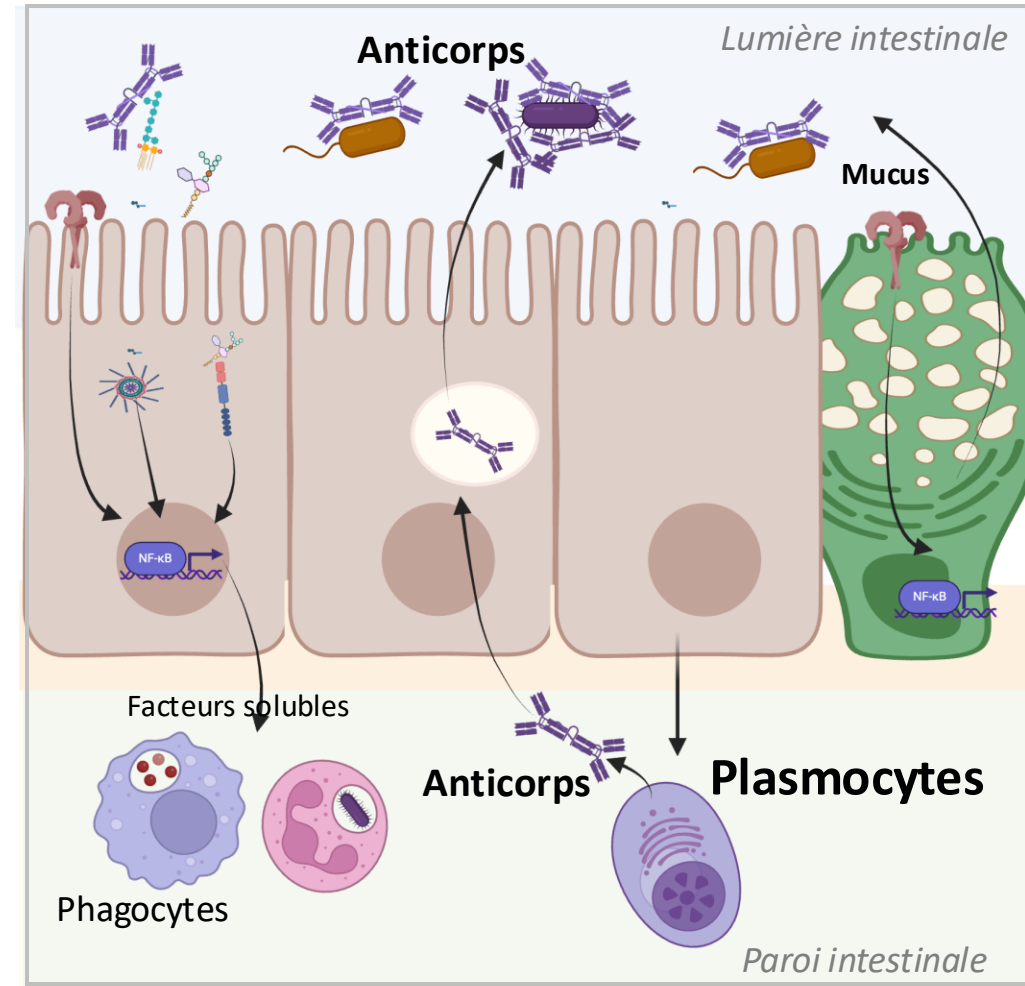
1- barrière physique

2- barrière chimique

- Mucus
- Peptides microbicides
- Radicaux libres

3- Barrière immunitaire

- Activée par les microbes
- Induisant des signaux qui contrôlent :
 - production de mucus et peptides microbicides
 - recrutement des cellules produisant des anticorps
- Transport des anticorps (IgA) dans la lumière intestinale



Immunité adaptative à la barrière intestinale

Partenariat des cellules épithéliales avec les cellules immunes adaptatives

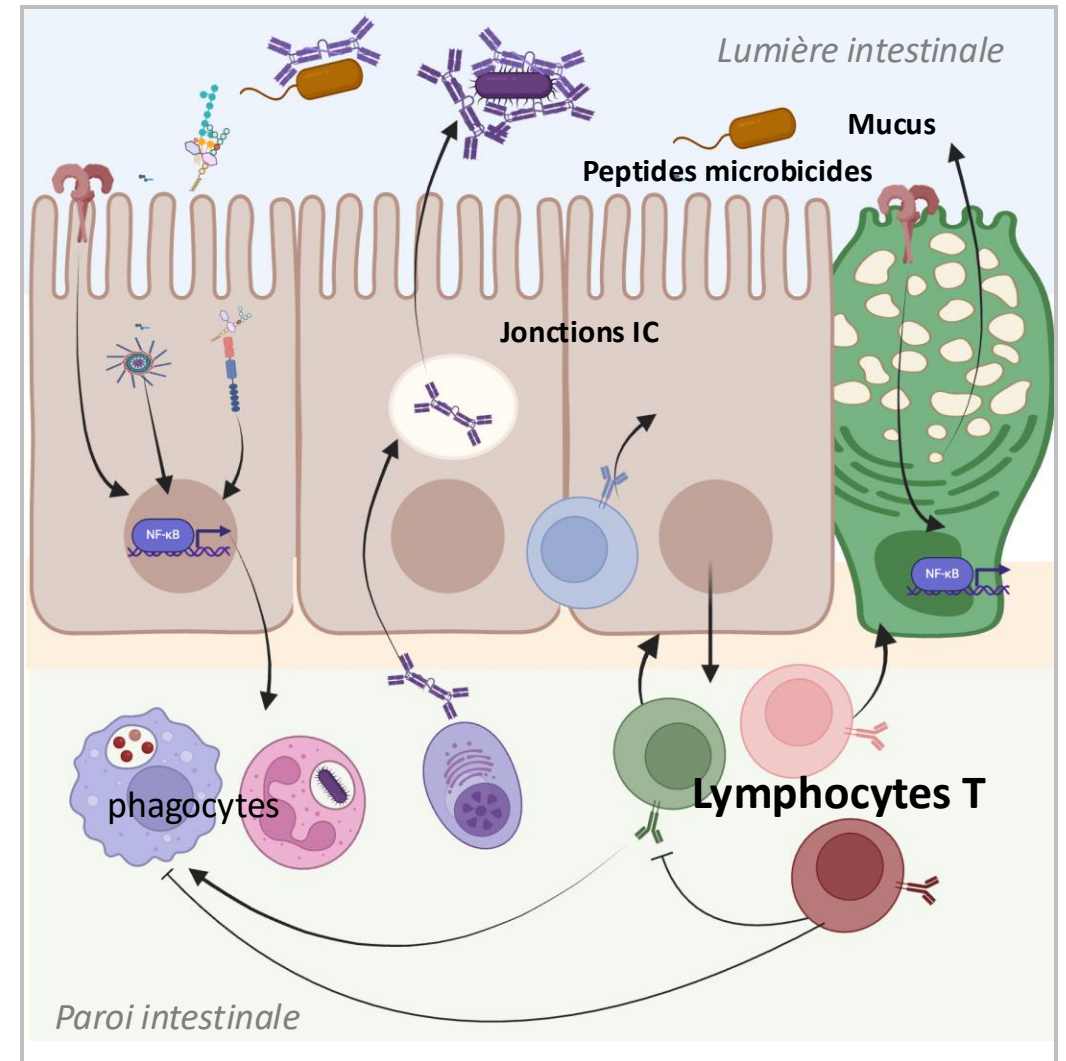
1- barrière physique

2- barrière chimique

- Mucus
- Peptides microbicides
- Radicaux libres

3- Barrière immunitaire

- Activée par les microbes
- Induction de signaux contrôlant
 - production de mucus et peptides microbicides
 - recrutement de cellules immunitaires
- Transport des anticorps dans la lumière intestinale
- **Recrutement lymphocytes T effecteurs et régulateurs**

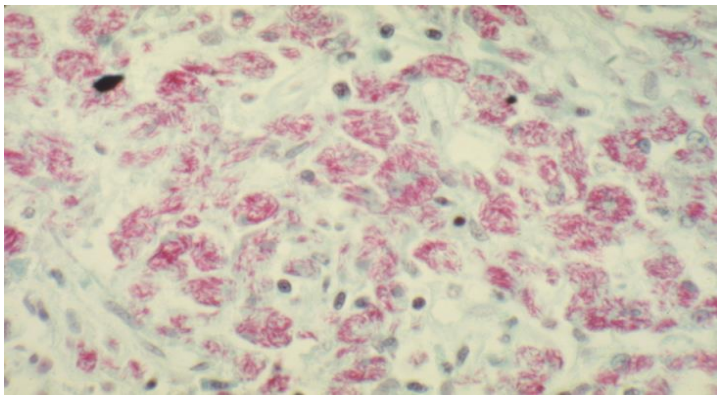
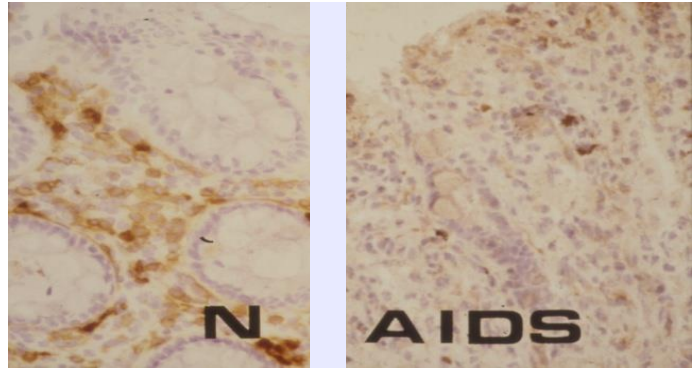


Immunité adaptative à la barrière intestinale

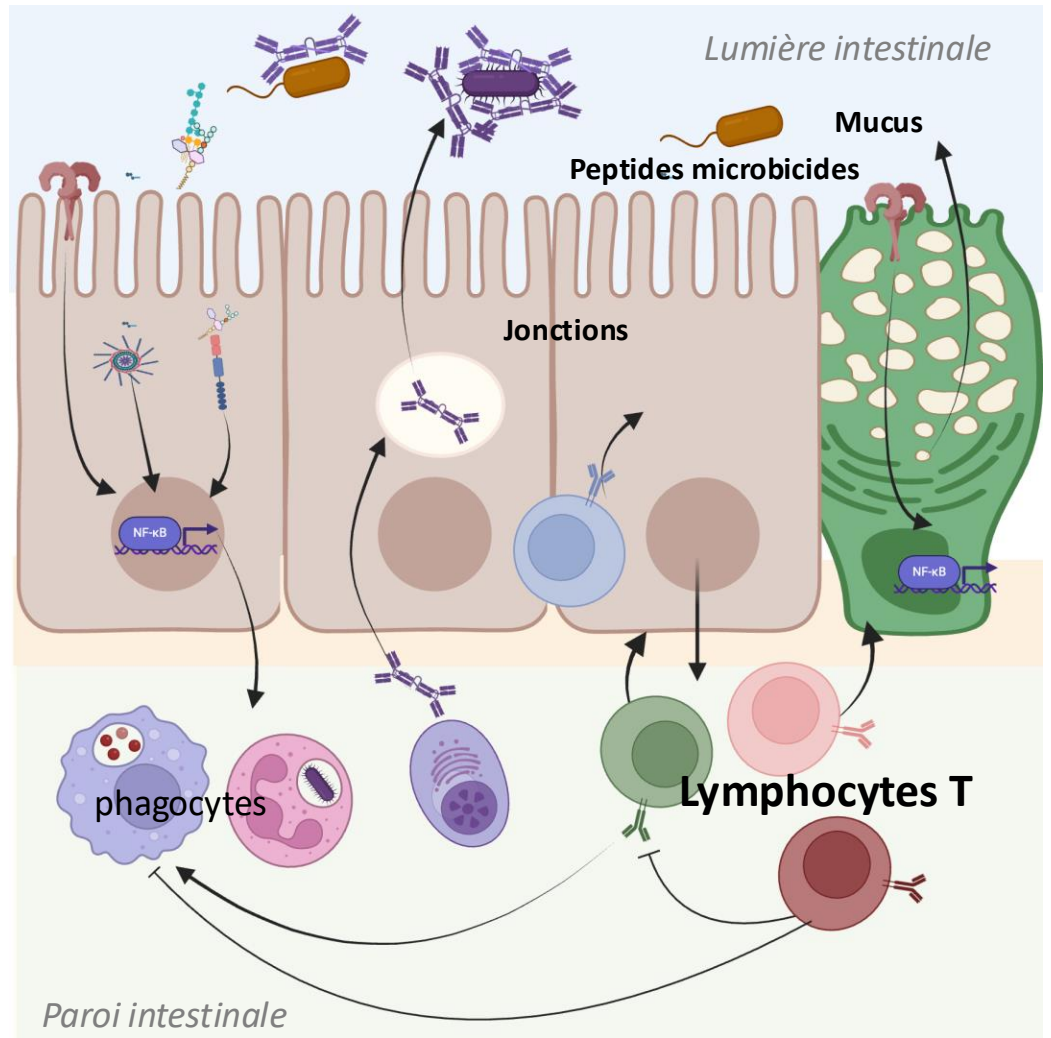
Partenariat des cellules épithéliales avec les cellules immunes adaptatives



Disparition des LT intestinaux au cours du SIDA



Macrophages incapables de détruire des mycobactéries atypiques (colorées en rose Ziehl)



PLAN

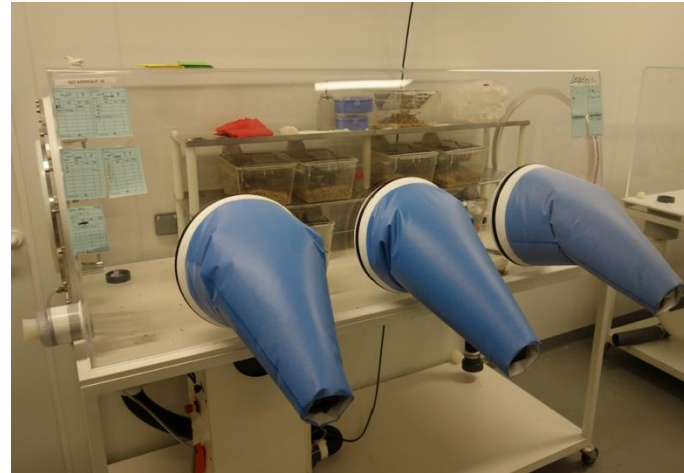
1. Introduction: interfaces du corps humain et environnement
- 2- La barrière intestinale et son système immunitaire
- 3- Dialogue hôte-microbiote et maturation de la barrière intestinale**
- 4- Rôle de la barrière intestinale dans la santé et la maladie
- 5- Altération du dialogue hôte-microbiote et rupture de la barrière intestinale au cours des maladies inflammatoires intestinales chroniques
- 6- Conclusions

La maturation et les fonctions de la barrière immunitaire intestinale sont contrôlées par le microbiote intestinal

Traitement antibiotique oral à large spectre



Souris nées et élevées en conditions stériles

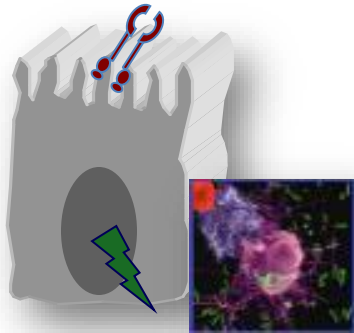


- Défaut de recrutement des cellules immunitaires à la barrière intestinale
- Défaut d'activation des cellules immunitaires dans mais aussi hors de l'intestin

La colonisation par le microbiote renforce la barrière intestinale

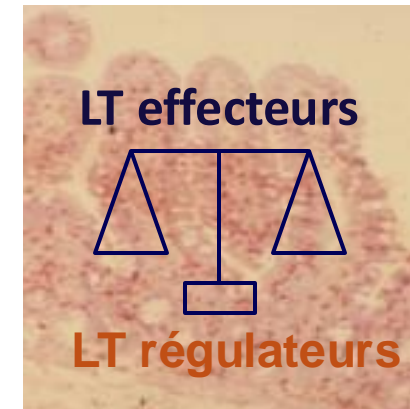
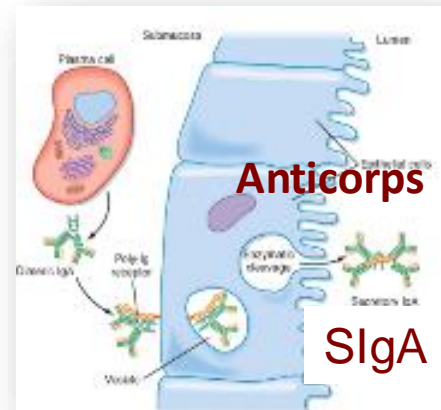
- ➔ Effet barrière des bactéries symbiotiques contre les bactéries pathogènes
- ➔ Induction locale d'une situation d'inflammation physiologique renforçant la barrière intestinale permettant de :
 - Circonscire le microbiote dans la lumière de l'intestin
 - Renforcer la protection contre les microbes pathogènes

Défenses immunes innées



Mucus
Peptides anti-microbiens
Espèces réactives de l'oxygène
Phagocytes

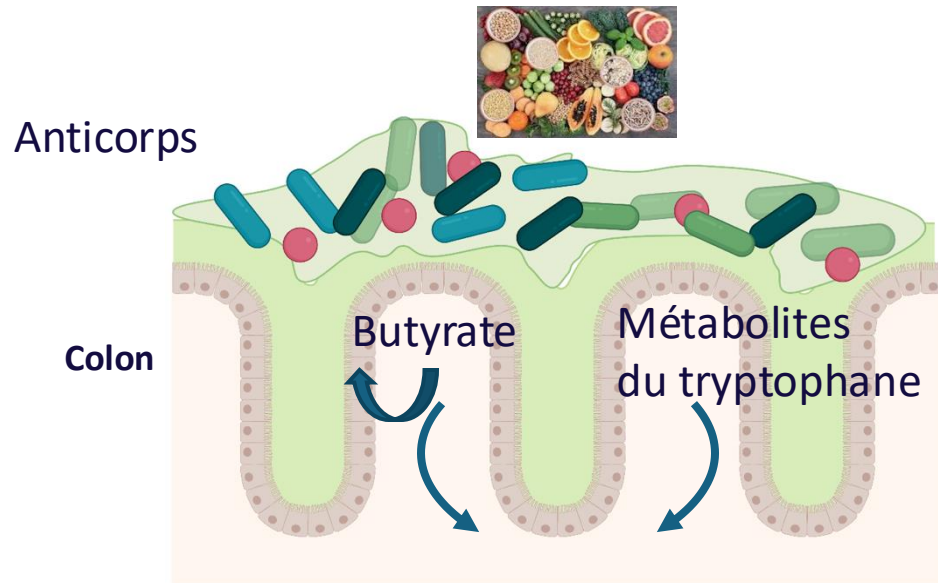
Défenses immunes adaptatives



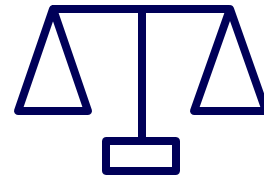
SIgA : Immunoglobulines IgA sécrétoires
LT : Lymphocytes T

La composition du microbiote module la barrière intestinale

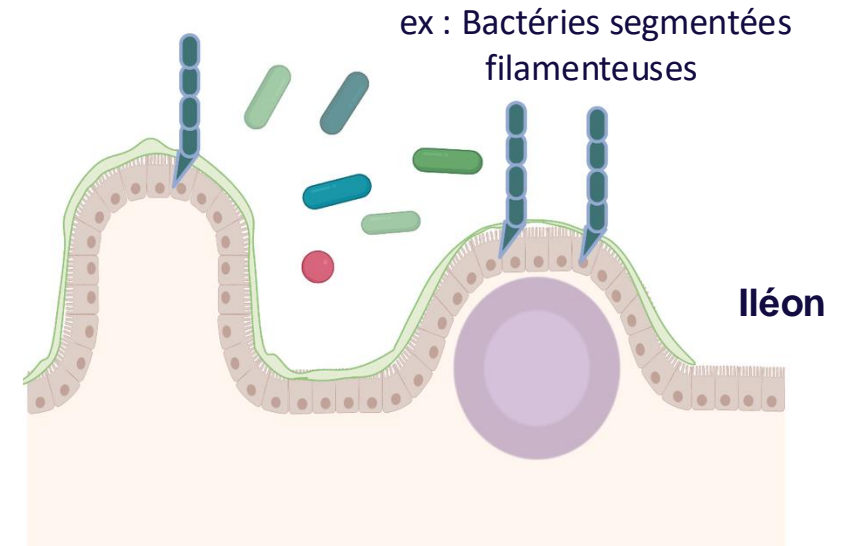
Majorité de bactéries symbiotiques favorisant la production de substances bénéfiques pour les cellules épithéliales et aux effets anti-inflammatoires



Lymphocytes T régulateurs
Facteurs solubles régulateurs (IL-10)



Petit nombre de bactéries symbiotiques stimulant les réponses immunes innées et adaptatives

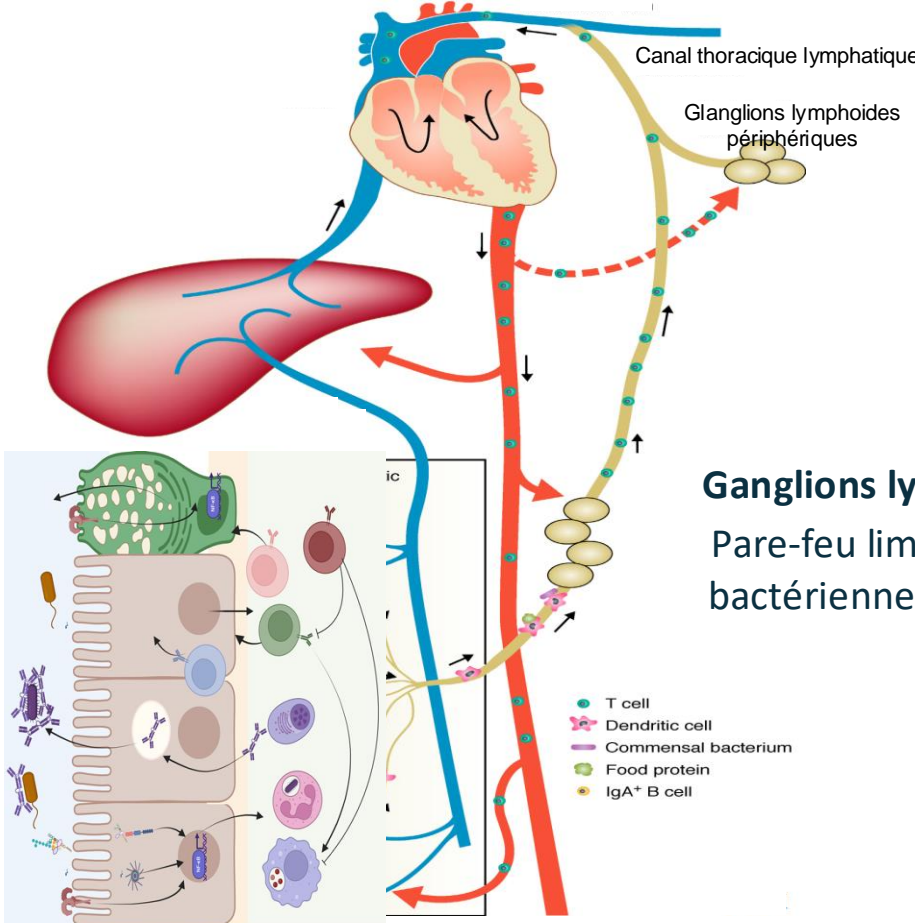


Renforcement de la barrière intestinale
Protection contre les pathogènes

La barrière intestinale protège contre la dissémination des bactéries du microbiote dans l'organisme

Foie
Pare-feu limitant la dissémination bactérienne par voie sanguine

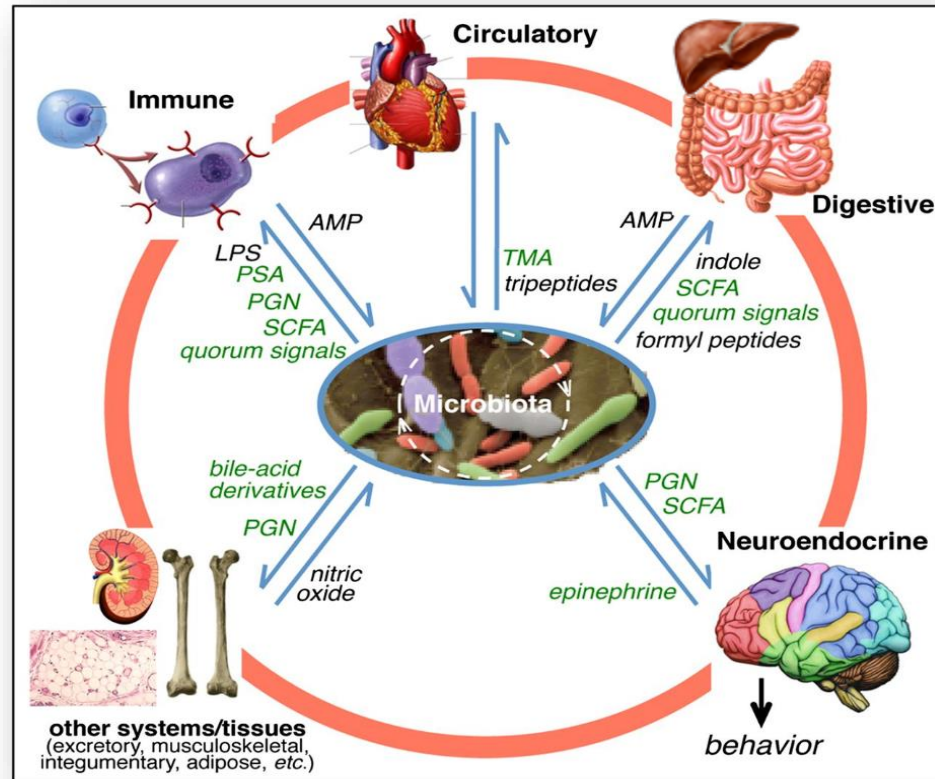
Barrière intestinale



Ganglions lymphoïdes intestinaux
Pare-feu limitant la dissémination bactérienne par voie lymphatique

Adapté de A. Macpherson & K Schmit, 2006, JEM
Balmer ML et al., 2014, Sci Transl Med

La barrière intestinale permet la diffusion à distance de substances produites par le microbiote qui modulent de nombreuses fonctions de l'hôte



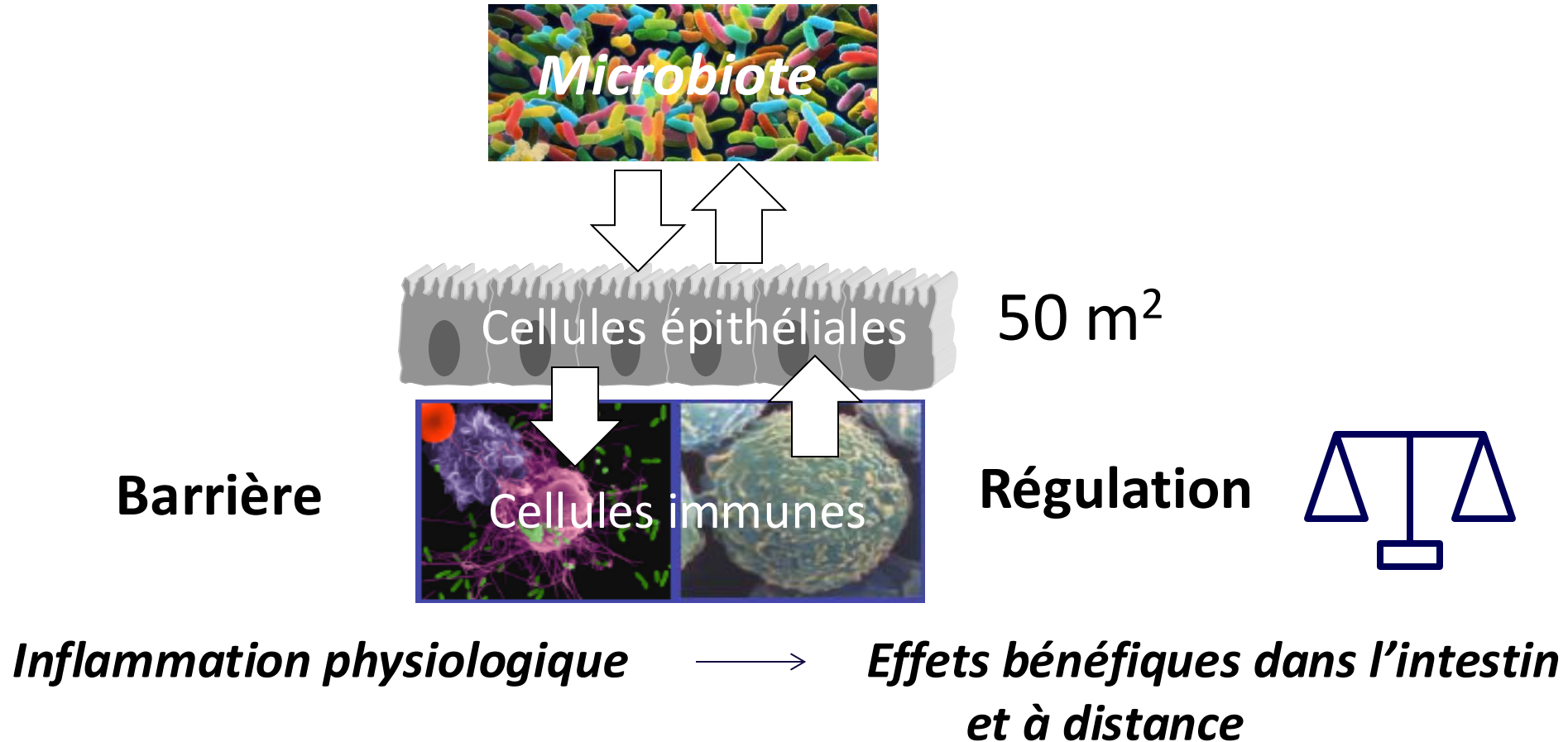
Effets bénéfiques

- Effet sur le système immunitaire
 - renforcement défenses anti-infectieuses
 - effet anti-allergique
- Effets sur le métabolisme et les fonctions de nombreux organes (maturation glie cérébrale)

AMP : Adénosine monophosphate
LPS : Lipopolysaccharide
PSA : Antigène prostatique spécifique

PGN : Petidoglycane
SCFA : short chain fatty acids (acides gras à chaîne courte)
TMA : Transcription Mediated Amplification

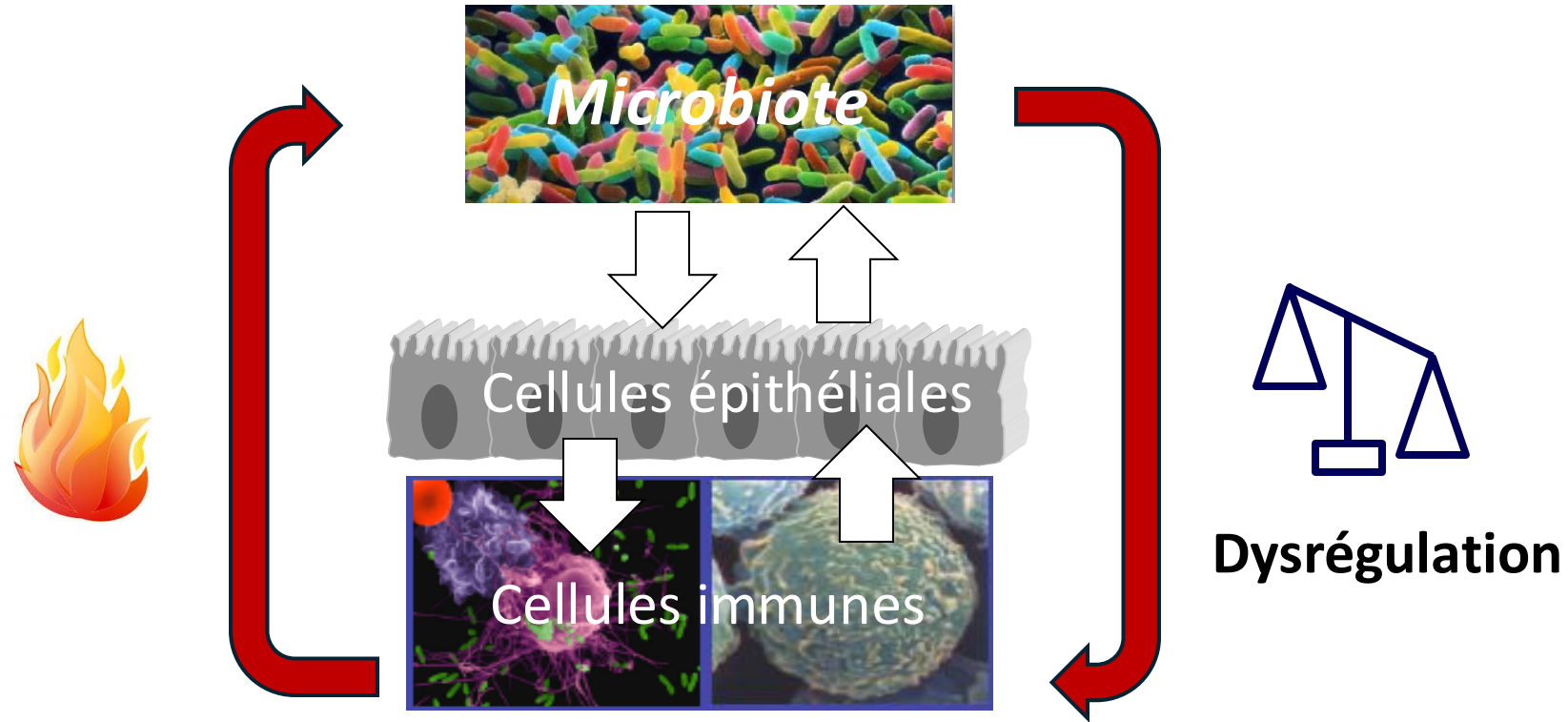
Dialogue hôte-microbiote à travers la barrière intestinale



PLAN

1. Introduction: interfaces du corps humain et environnement
- 2- La barrière intestinale et son système immunitaire
- 3- Dialogue hôte-microbiote et maturation de la barrière intestinale
- 4- (non visible)
- 5- Altération du dialogue hôte-microbiote et rupture de la barrière intestinale au cours des maladies inflammatoires intestinales chroniques**
- 6- Conclusions

Altérations du dialogue hôte-microbiote à travers la barrière intestinale



Inflammation pathologique

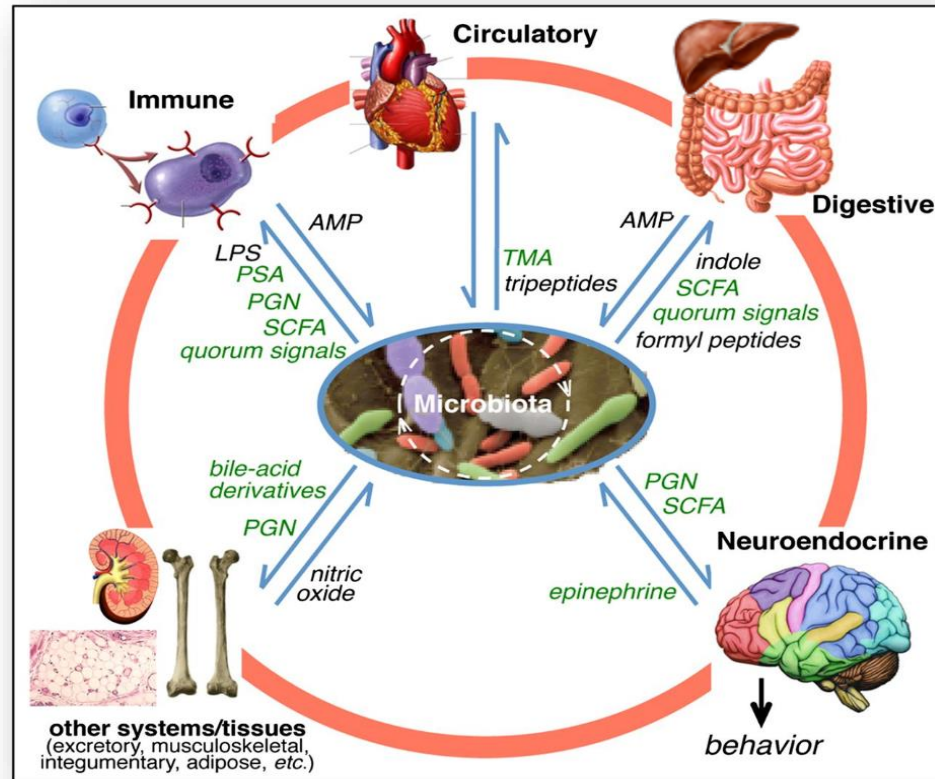


Rupture de la barrière intestinale



*Altérations immunes et métaboliques
à distance*

Effets délétères de l'altération de la barrière intestinale et des modifications du microbiote à distance de l'intestin



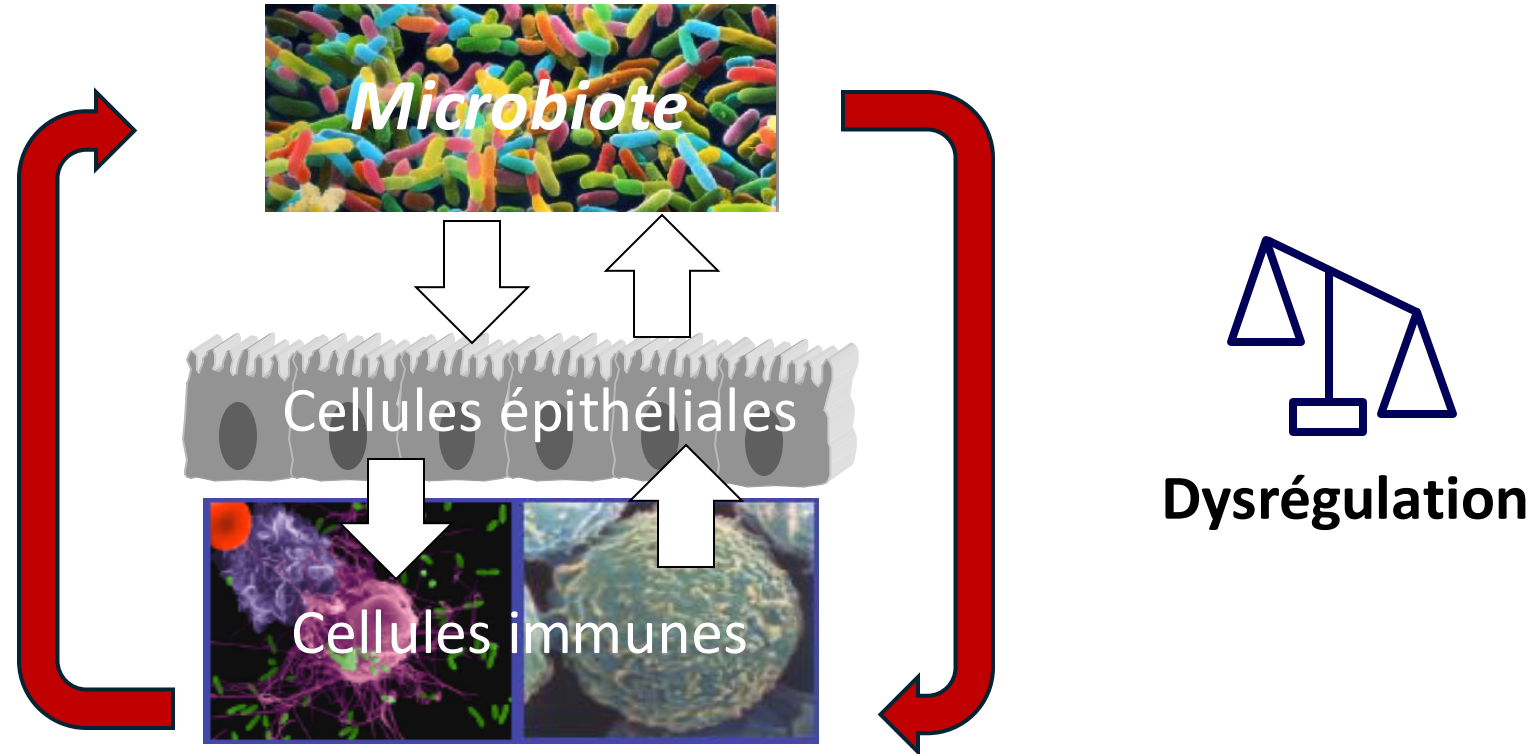
Effets délétères

- Activation excessive du système immunitaire
maladies inflammatoires (spondylarthrite)
- Altérations métaboliques
diabète de type II
stéatose hépatique
athérosclérose

AMP : Adénosine monophosphate
LPS : Lipopolysaccharide
PSA : Antigène prostatique spécifique

PGN : Petidoglycane
SCFA : short chain fatty acids (acides gras à chaîne courte)
TMA : Transcription Mediated Amplification

Altérations du dialogue hôte-microbiote à travers la barrière intestinale

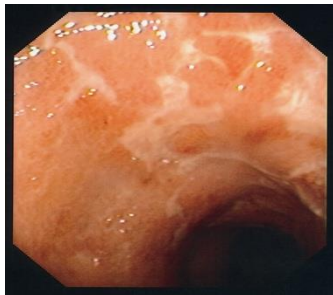


Maladie de Crohn

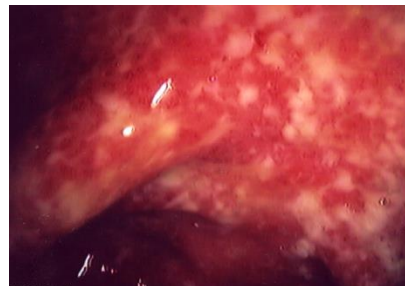
Rectocolite hémorragique



Iléon

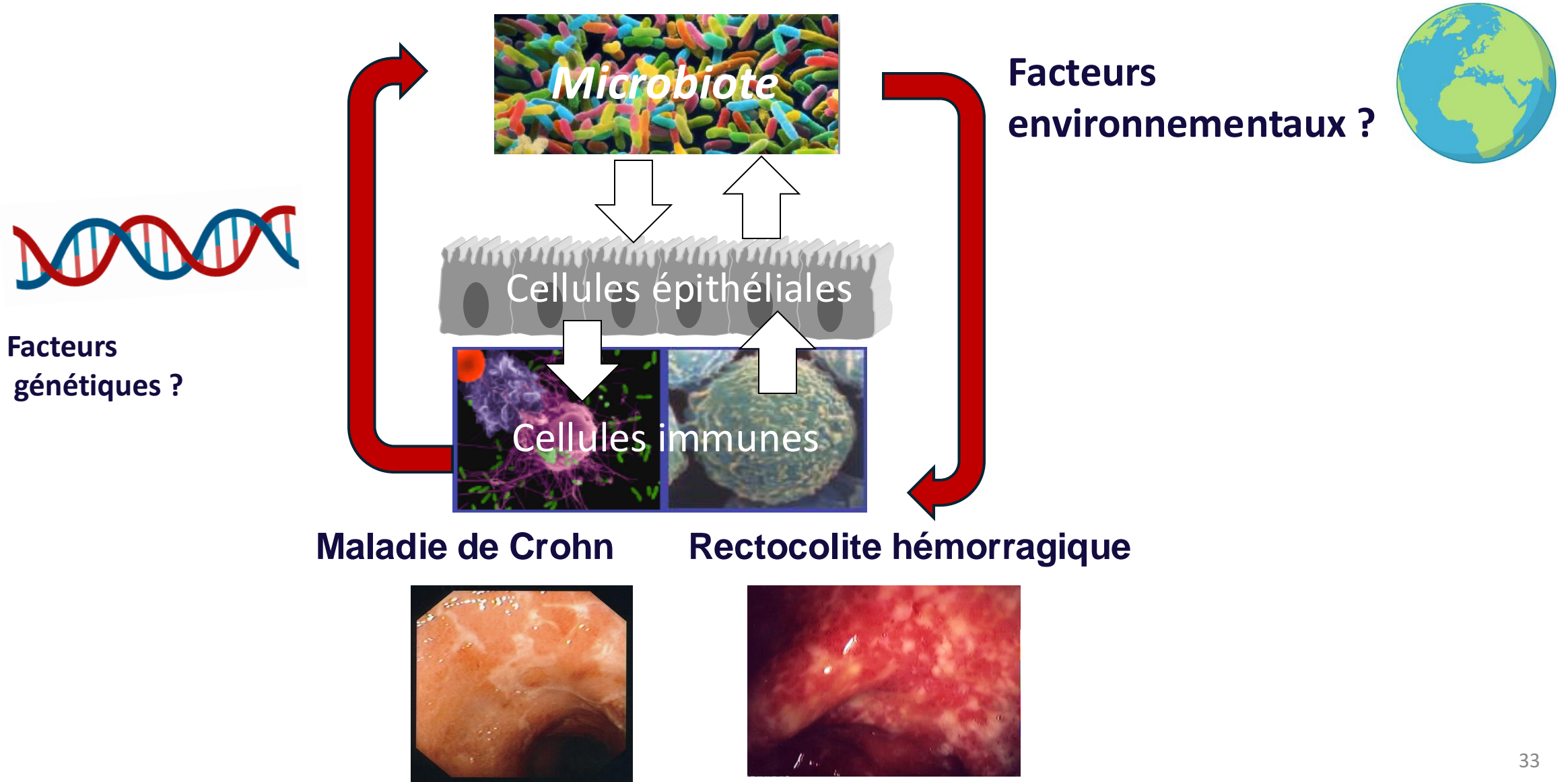


Colon



- Chroniques, évoluant par poussées
- Sans traitement curatif
- > 500 000 patients en France
- Début pic=18-35ans

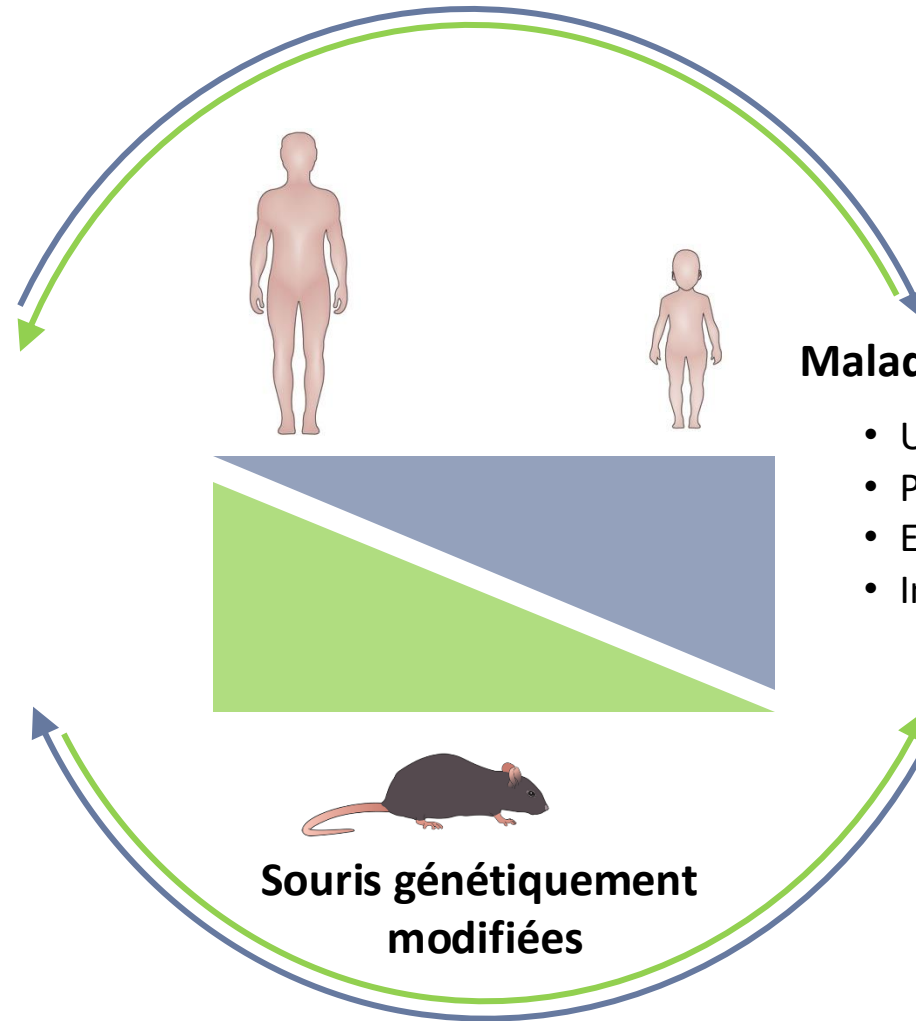
Altérations du dialogue hôte-microbiote à travers la barrière intestinale



Facteurs de l'hôte contrôlant l'inflammation intestinale?

Maladies inflammatoires polyfactorielles communes

- GWAS: variants communs
- Faible pénétrance
- Faible effet
- Rôle clé environnement



Maladies mendéliennes rares

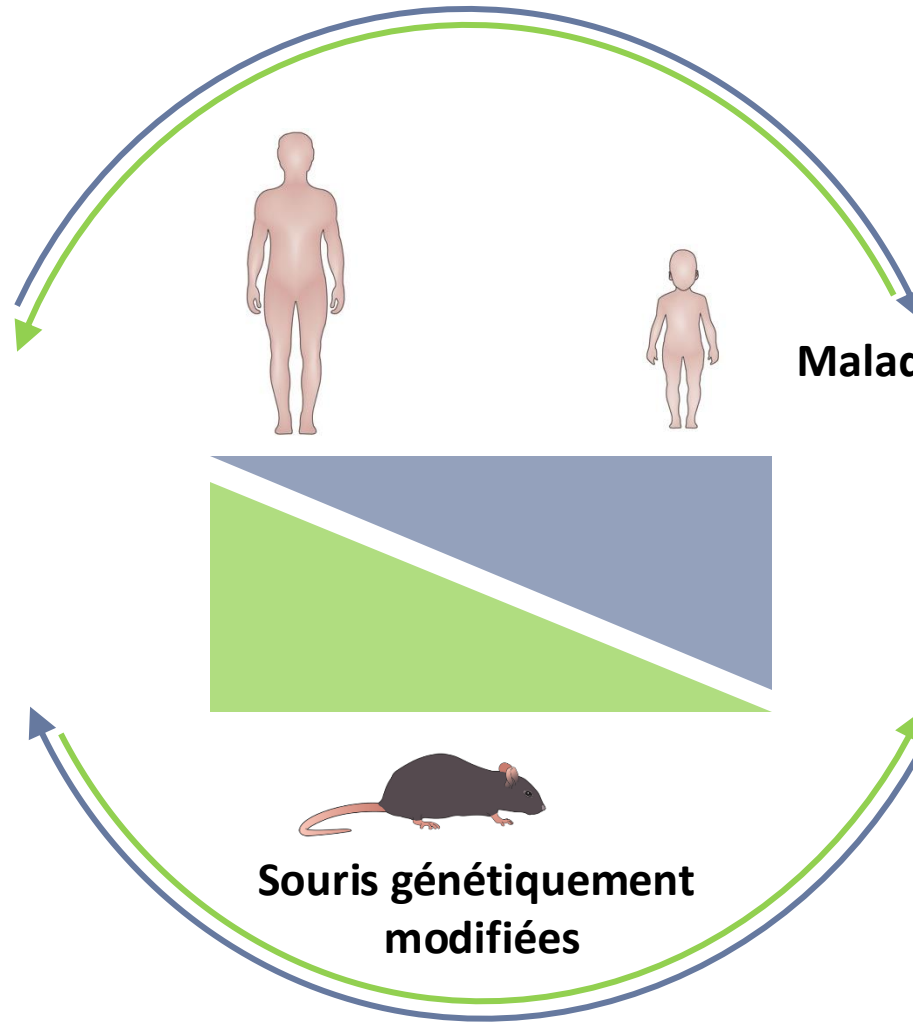
- Un variant rare dans un gene
- Pénétrance élevée
- Effet important non redondant
- Influence variable de l'environnement

Souris génétiquement modifiées

Facteurs de l'hôte contrôlant l'inflammation intestinale?

Maladies inflammatoires polyfactorielles communes

- >300 variants GWAS
- Communs/ Faible pénétrance
- Faible effet (15% au total)
- Rôle clé environnement



Maladies mendéliennes rares

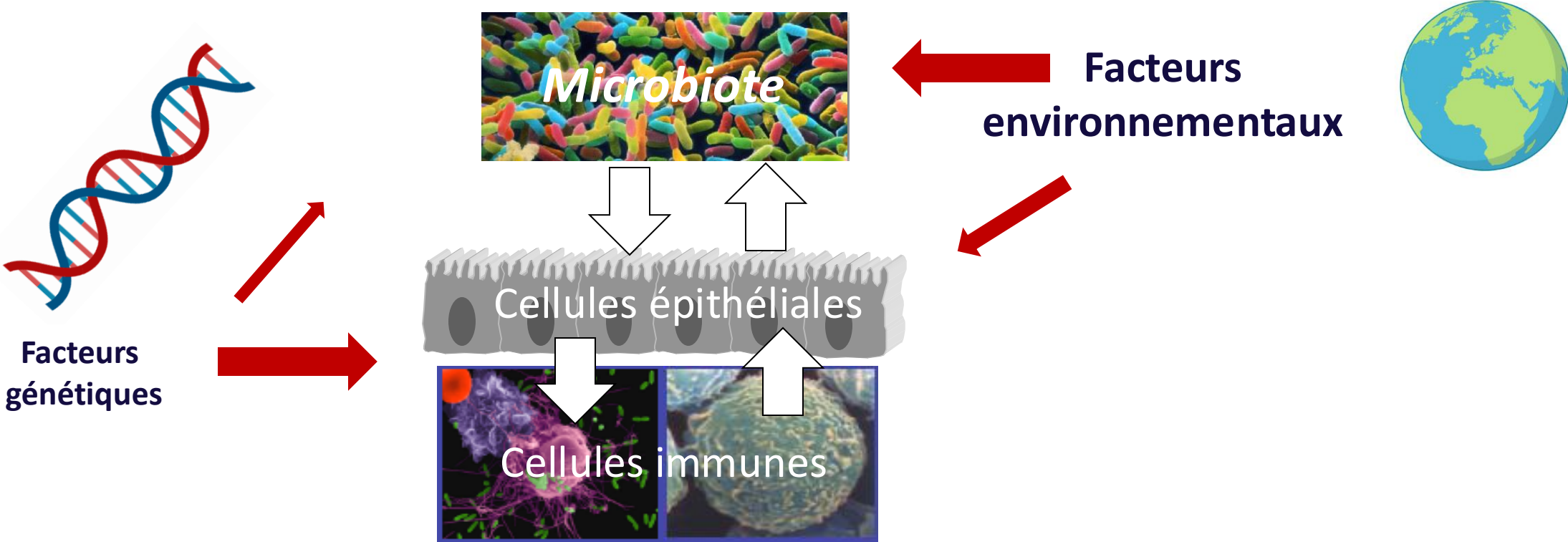
Avant 2-4ans

Genes impliqués dans défenses innées anti-microbiennesu leur regulation

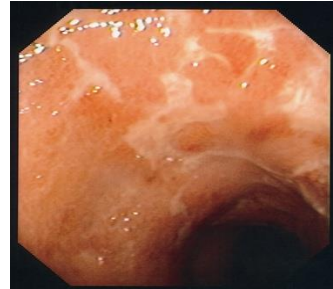
Mais seulement chez <10-15% cas de colites inflammatoires

Souris génétiquement modifiées

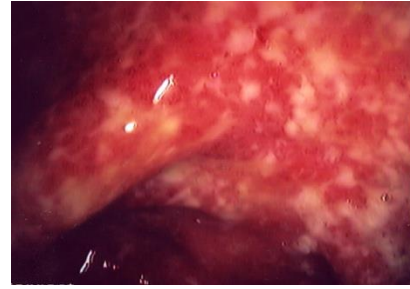
Altérations du dialogue hôte-microbiote à travers la barrière intestinale



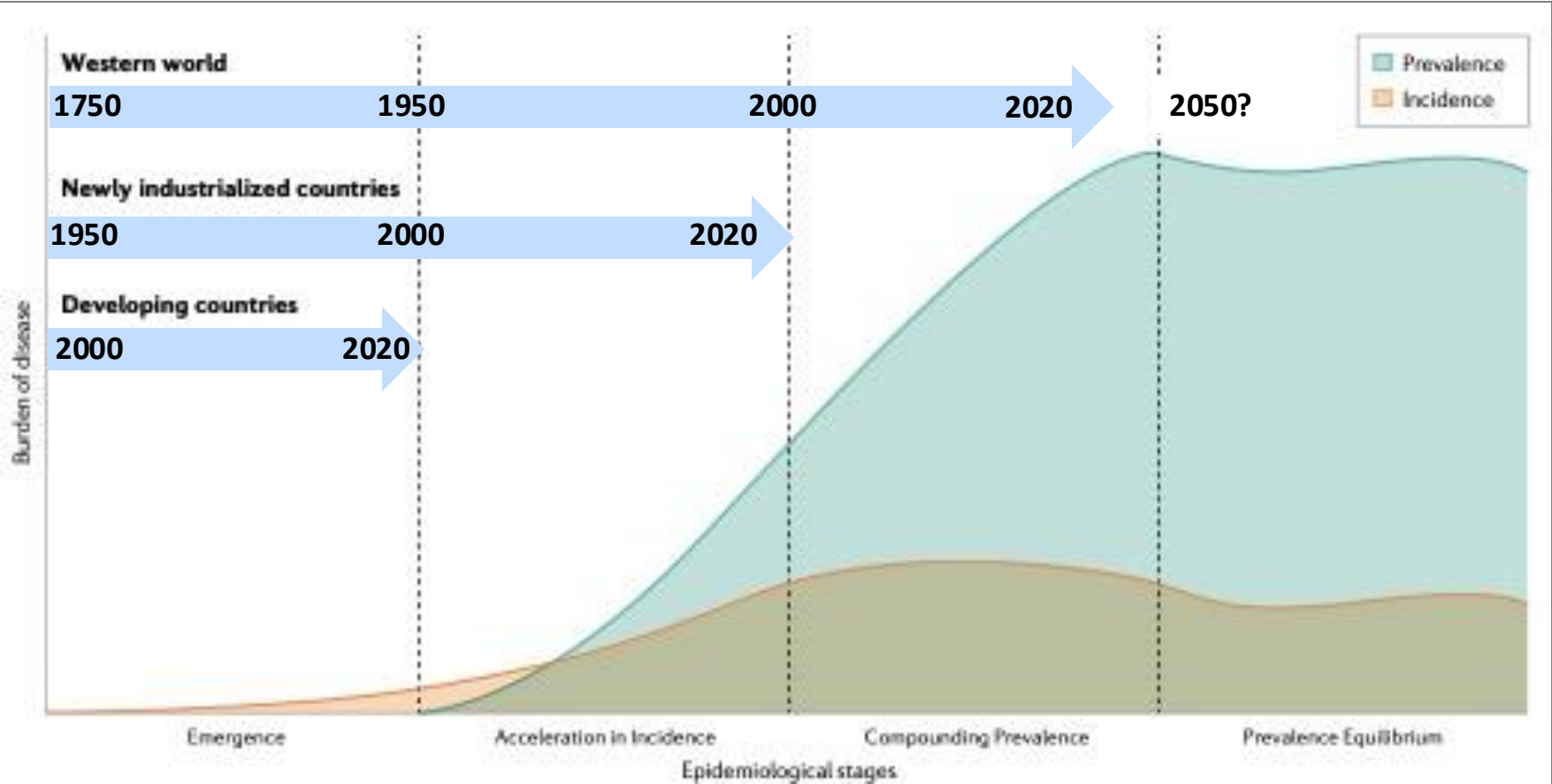
Maladie de Crohn



Rectocolite hémorragique

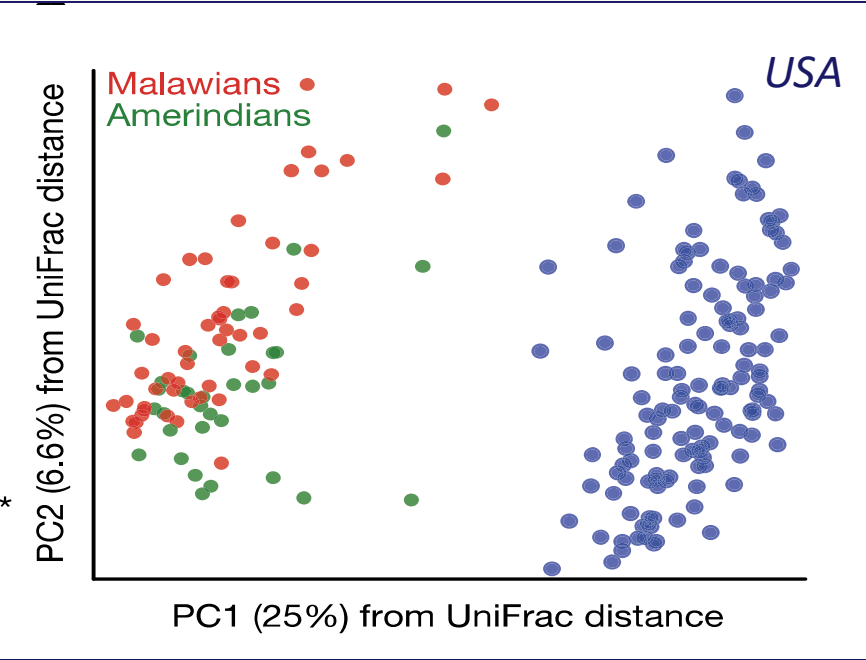


Augmentation des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) au cours de l'industrialisation



→ **Rôle clé des facteurs environnementaux**

Modifications du microbiote intestinal humain au cours de l'industrialisation



Forte diversité



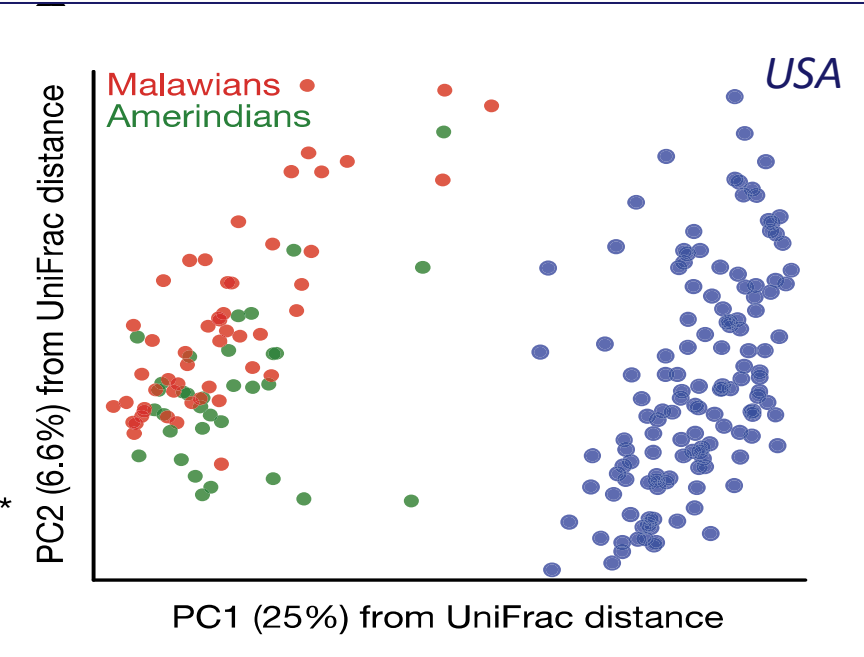
Diversité réduite

*Richesse en bactéries
« protectrices »*

↗ *Bactéries
proinflammatoires*

Yatsunenko et al Nature 2012

Modifications du microbiote intestinal humain au cours de l'industrialisation



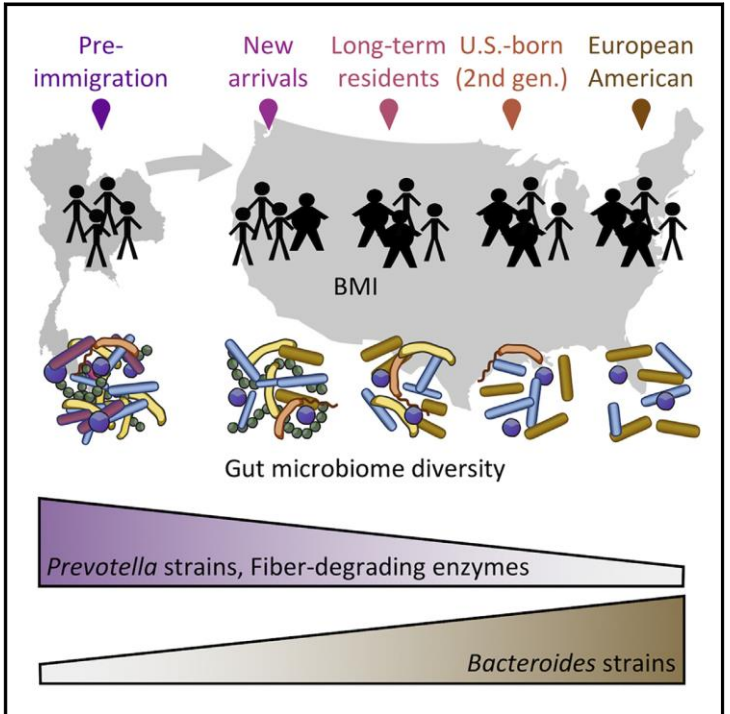
Forte diversité



Diversité réduite

Richesse en bactéries
« protectrices »

↑ Bactéries
proinflammatoires

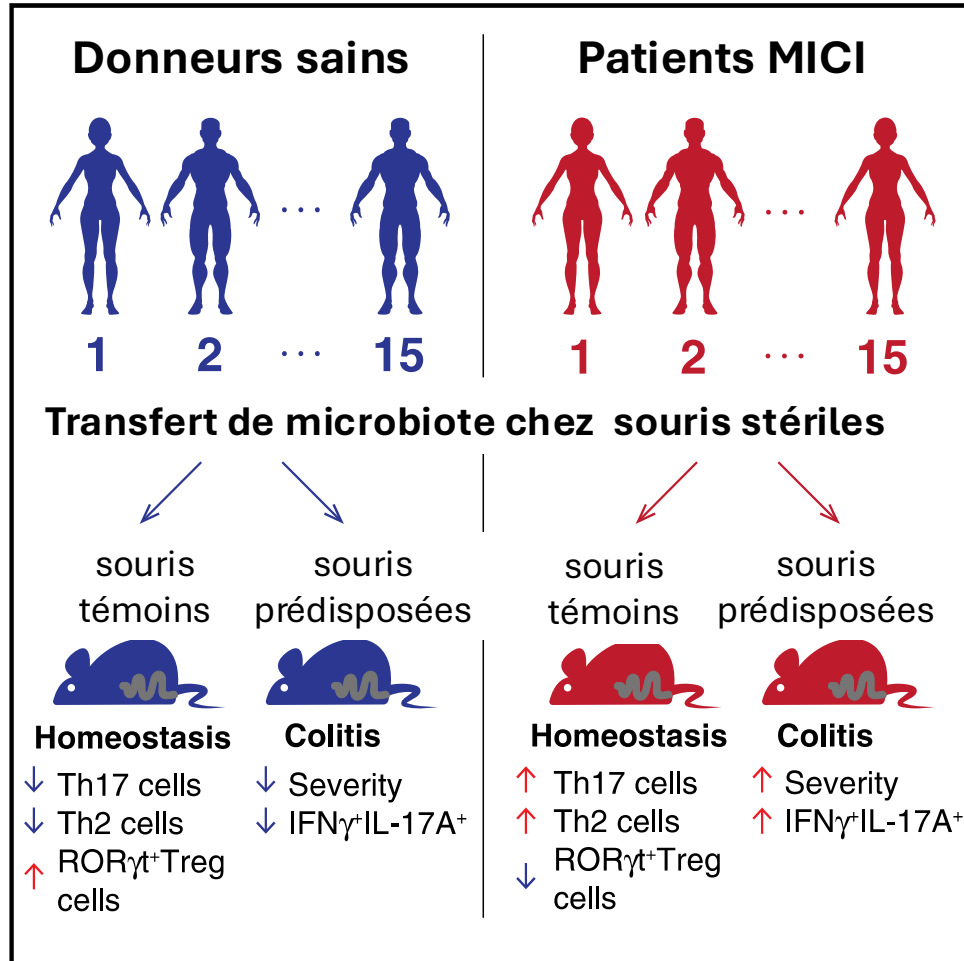


L'immigration aux USA
« westernalise » le microbiote

Yatsunenکو et al Nature 2012

Vangay et al Cell 2018

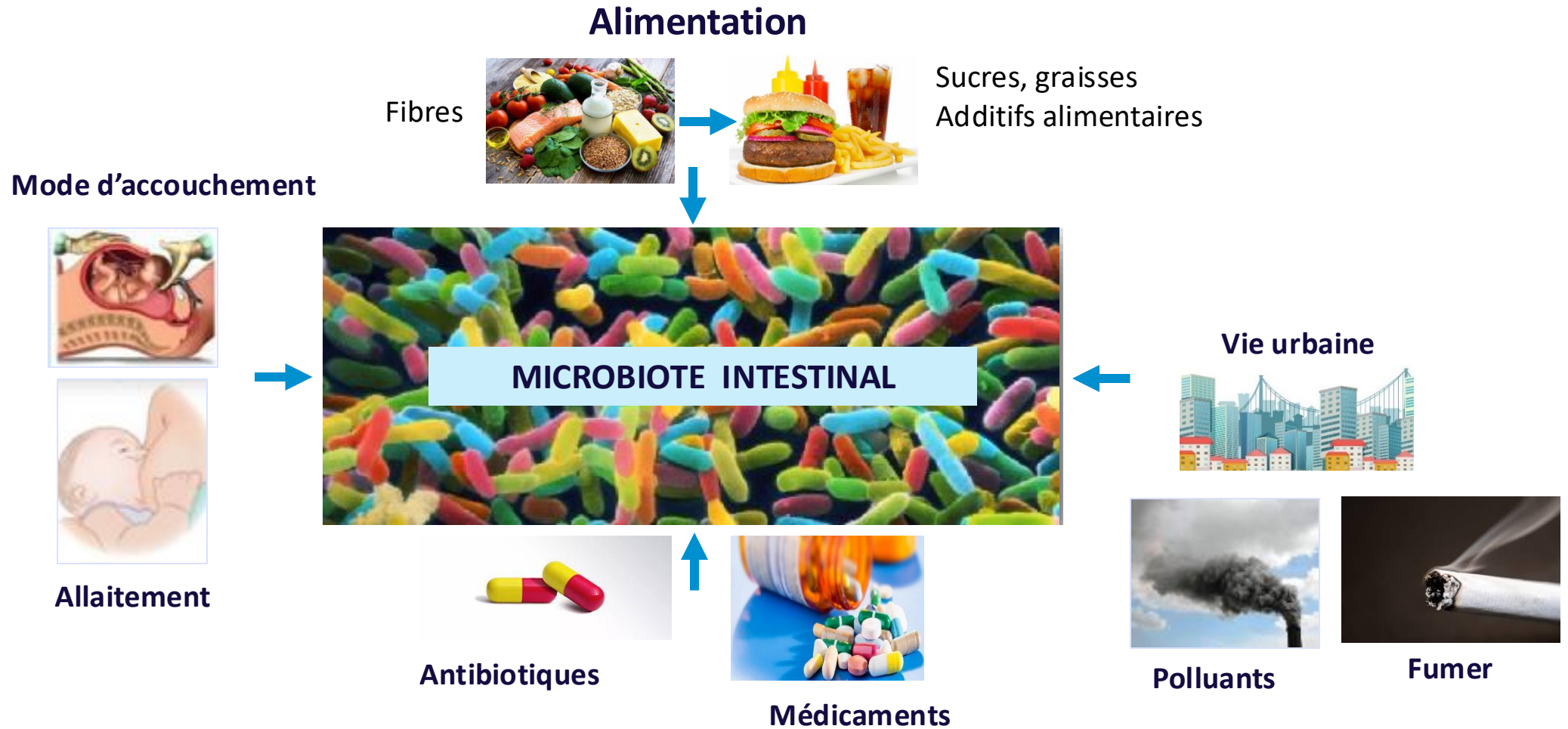
Rôle causal du microbiote dans l'inflammation intestinale



Le transfert de microbiote intestinal de patients avec une maladie inflammatoire intestinale

- induit une réponse immune inflammatoire dans l'intestin lors de la colonisation de souris stériles
- aggrave un modèle murin de colite

Le microbiote: miroir de notre environnement

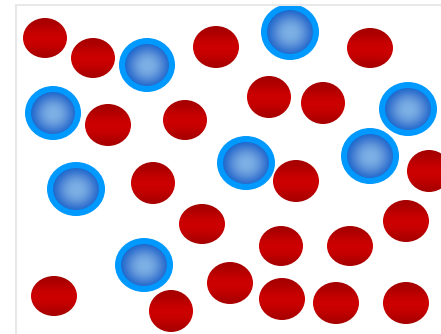
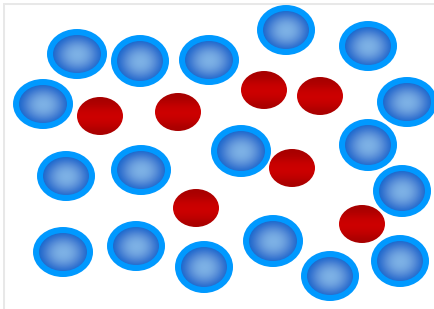


Facteurs contrôlant la composition du microbiote dans l'écosystème intestinal

Capacité à exploiter les **nutriments** disponibles comme source d'énergie



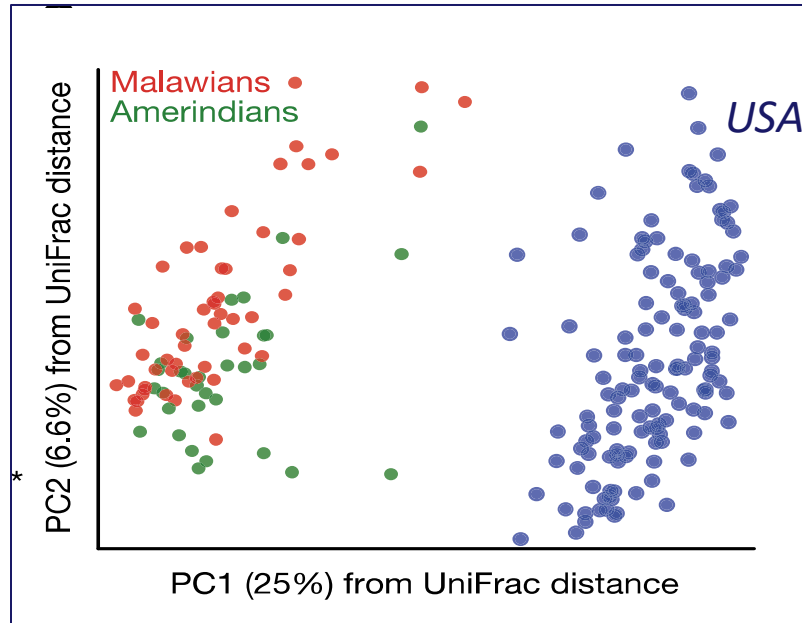
Capacité à résister aux facteurs **de stress** présents dans le tube digestif:
pH, O₂, acides biliaires
Réponses inflammatoires hôte



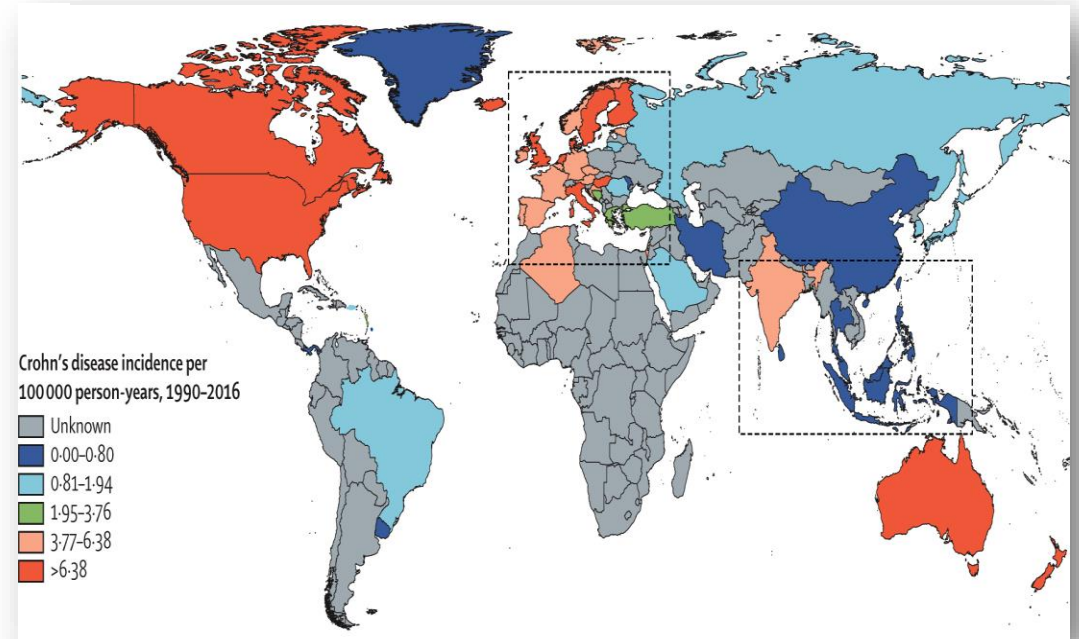
Du fait de la **réplication bactérienne très rapide**, tout avantage pour utiliser un nutriment ou résister à un facteur de stress conduit à la **sélection rapide de la bactérie la plus adaptée** aux dépens des autres bactéries (sélection récente de bactéries aux effets plus pro-inflammatoires)

MICI: conséquence d'une rupture «du compromis évolutif» entre le microbiote et son hôte sous l'effet des modifications environnementales associées à l'industrialisation

Yatsunenko et al Nature 2012



S. C. Ng et al The Lancet 2017



Forte diversité

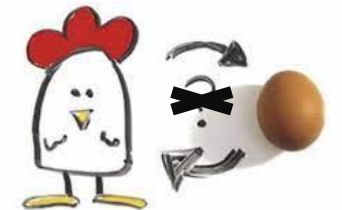


Diversité réduite

↗ Bactéries proinflammatoires

↘ Bactéries protectrices

Distribution de la maladie de Crohn



CONCLUSIONS (1)

- ❑ La barrière intestinale est l'une des principales interfaces de l'organisme avec l'environnement.
- ❑ Sa fonction de défense s'appuie sur un partenariat entre cellules propres à l'intestin et cellules immunes sessiles
- ❑ La colonisation de l'intestin par microbiote module la maturation et les fonctions de la barrière immune intestinale après la naissance et tout au long de la vie. Réciproquement, cette barrière contrôle le dialogue entre l'hôte et son microbiote dans et à distance de l'intestin.
- ❑ Les changements de l'environnement associés à l'industrialisation réduisent la diversité du microbiote et favorisent l'expansion de bactéries intestinales pro-inflammatoires aux dépens d'espèces protectrices, provoquant inflammation et altération de la barrière intestinale. En retour, ces modifications amplifient la sélection d'un microbiote de plus en plus inflammatoire, créant un cercle vicieux pouvant conduire au déclenchement d'une maladie inflammatoire intestinale chronique.

CONCLUSIONS (2)

- ❑ Le traitement des maladies inflammatoires chroniques s'appuie l'utilisation de drogues anti-inflammatoires mais vise aussi à restaurer un microbiote « normal » pour éviter les rechutes.
- ❑ Les travaux en cours visent à identifier les déterminants environnementaux les plus importants à l'origine des MICI, à comprendre leur mode d'action direct sur l'hôte et indirect à travers les modifications du microbiote pour proposer des stratégies prévention

