Lactobacillus : ce qu'il fait à l'intérieur, se voit...à l'intérieur

Jérôme Tourret, Alexandre Hertig

► To cite this version:

Jérôme Tourret, Alexandre Hertig. Lactobacillus : ce qu'il fait à l'intérieur, se voit...à l'intérieur. Néphrologie & Thérapeutique, 2016, 10.1016/j.nephro.2016.01.012 . hal-01307043

HAL Id: hal-01307043

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01307043>

Submitted on 26 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Lactobacillus : ce qu'il fait à l'intérieur, se voit... à l'intérieur.

Jérôme Tourret^{1,2}, et Alexandre Hertig^{2,3}

1 : APHP, Département d'urologie néphrologie et transplantation rénale. Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, 47-83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris.

2 : Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Paris, France

3 : AP-HP, Urgences Néphrologiques et Transplantation. Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris.

Auteur correspondant :

J. Tourret

Département d'urologie néphrologie et transplantation rénale

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

47-83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris

Tel : 01 42 17 71 79. Fax : 01 42 17 70 80

Courriel : jerome.tourret@aphp.fr

Résumé français :

Une étude récente explore les liens entre un composant du microbiote intestinal (le *Lactobacillus*) et la progression de la glomérulosclérose dans un modèle d'insuffisance rénale chronique (IRC) chez le rat. Dans un premier temps, les auteurs montrent que les *Lactobacillus* sont diminués et les Bacteroidetes augmentés dans le microbiote intestinal en cas d'IRC induite par une néphrectomie subtotale. Bien plus qu'une simple association, les auteurs montrent que cette diminution des lactobacilles est responsable d'une augmentation de la perméabilité intestinale par la diminution de l'expression des jonctions serrées dans l'épithélium intestinal de façon dépendante des « Toll-like receptor 2 ». Cette hyper-perméabilité intestinale provoque la circulation sanguine de composants bactériens intestinaux et de métabolites délétères et une inflammation systémique. L'ensemble conduit finalement à une augmentation de la protéinurie et à une progression de la glomérulosclérose. La véritable force du travail est de montrer un lien de causalité, puisque l'adjonction de *Lactobacillus* dans l'alimentation des rats néphrectomisés permet de corriger au moins partiellement la plus part des troubles induits par l'IRC : urémie, protéinurie, circulation de produits bactériens et de métabolites délétères, inflammation systémique et glomérulosclérose. Ce travail est un pas de plus dans la dissection moléculaire de l'axe « intestino-rénal » que nous décrivons ici de façon schématique.

Mots clés : maladie rénale chronique, inflammation systémique, microbiote intestinal, progression des maladies rénales chroniques, interactions hôte pathogène.

Title: The inner life of *Lactobacillus*.

Summary

A recent study explores the links between a microbial component of gut microbiota (*Lactobacillus*) and the progression of glomerulosclerosis in a rat model of chronic kidney failure (CKF). First, the authors show that *Lactobacillus* is decreased and Bacteroidetes are increased in the gut microbiota after renal impairment induced by subtotal nephrectomy. More than a casual association, the authors show that this decrease in *Lactobacillus* is responsible for an increased gut permeability due to a Toll-like receptor 2-dependent lack of expression of tight junction components by intestinal epithelial cells. This leaky gut is in turn responsible for the circulation of bacterial components and deleterious metabolites in the bloodstream, along with a systemic inflammation. Altogether, these factors promote proteinuria and glomerulosclerosis. The real strength of this work is to demonstrate a causative role of *Lactobacillus* as most of the defects induced by CKF are reversed, at least partially, by the adjunction of *Lactobacillus* in the rats' diet: blood urea nitrogen, proteinuria, circulation of bacterial components and of deleterious metabolites, systemic inflammation, and glomerulosclerosis. This study is an interesting molecular dissection of the "gut-kidney" axis, which we schematically describe in this article.

Keywords: chronic kidney diseases, systemic inflammation, gut microbiota, kidney diseases progression, host pathogen interactions.

Introduction : le microbiote intestinal

Dans un travail récemment publié[1], une équipe japonaise montre comment un simple composant du microbiote intestinal peut influencer l'évolution de l'insuffisance rénale chronique.

Le microbiote, autrefois appelé flore, est l'ensemble des microorganismes commensaux (bactéries, virus et champignons) qui colonisent un site anatomique. Le plus abondant est le microbiote intestinal, mais des microbiotes cutané, ORL, bronchique et vaginal ont aussi été décrits. On estime que le microbiote intestinal comporte 10^{14} bactéries, soit 100 fois le nombre total de cellules du corps humain. Ces bactéries sont, pour la grande majorité, non-cultivables ce qui a très longtemps empêché leur exploration. Depuis une dizaine d'années, les techniques de séquençages de l'ADN à haut débit ont permis d'étudier le microbiote intestinal, puisque les bactéries sont désormais détectées par leur ADN génomique.

Le microbiote intestinal est hérité à la naissance, puis se modifie pendant les premières années de vie pour acquérir une composition assez stable à partir de l'âge de 3-5 ans[2, 3]. Si de nombreux facteurs peuvent le modifier transitoirement (antibiothérapies, modifications alimentaires, voyages, etc...), les germes les mieux adaptés, sélectionnés par la coévolution du microbiote et de son hôte, réapparaissent le plus souvent après la fin du phénomène perturbateur. C'est ce que l'on appelle la résilience. Chaque individu abrite environ 1000 espèces bactériennes dans son tube digestif. La grande majorité sont des anaérobies strictes, et les deux-tiers sont spécifiques à cet individu.

Description du travail : importance de *Lactobacillus* dans la progression de la maladie rénale chronique

Dans leur travail, Yoshifuji *et al.* ont utilisé le modèle de néphrectomie subtotale (des 5/6) dans la lignée de rats spontanément hypertendus (SHR pour « spontaneously hypertensive rats ») pour induire une insuffisance rénale chronique (IRC). Douze semaines après l'opération, la créatininémie était de 125 $\mu\text{mol/l}$ en moyenne pour les rats ayant subi une néphrectomie contre 25 $\mu\text{mol/l}$ en moyenne pour les rats ayant subi une opération blanche. La pression artérielle, l'urémie et la protéinurie étaient aussi très significativement augmentées chez les rats ayant subi une néphrectomie partielle. La comparaison des microbiotes intestinaux a montré que les rats insuffisants rénaux avaient moins de *Lactobacillus* et plus de *Prevotella* et de *Bacteroides* que les rats sans IRC. Ceci confirme une donnée connue, à savoir que le microbiote est modifié par l'urémie aussi bien chez le rat[4] que chez l'homme[5]. De manière intéressante, une corrélation négative était constatée entre la quantité de *Lactobacillus* et la protéinurie.

Comme dans toutes les études montrant l'association d'un phénotype et d'une modification du microbiote, il est important de montrer que cette association est causale. Ainsi, les auteurs ont regardé l'effet de la supplémentation en un lactobacille particulier (le *Lactobacillus acidophilus*) des rats après la néphrectomie. L'urémie, la protéinurie, et le degré de glomérulosclérose (étude histologique) étaient moins élevés chez les rats ayant reçu le prébiotique que chez les rats non-supplémentés après néphrectomie (atténuation de l'ordre de 20%). En revanche, La créatininémie, la pression artérielle, et l'index de fibrose rénale étaient inchangés par l'administration du prébiotique. Des paramètres de l'inflammation ont aussi été comparés entre les rats néphrectomisés et les rats ayant subi une chirurgie blanche. Ainsi, les concentrations sériques d'interleukine 6 (IL-6) et de protéine C réactive (CRP) étaient plus élevées chez les rats IRC que chez les contrôles. Cette micro-inflammation était elle aussi atténuée par *Lactobacillus acidophilus*. L'inflammation associée à l'IRC est favorisée par une perméabilité intestinale accrue[4, 6, 7]. Dans le travail de Yoshifuji *et al.*, les concentrations sériques de lipopolysaccharide (composant de la paroi

de certaines bactéries) étaient augmentées chez les souris IRC, mais de façon moindre dans le groupe supplémenté en *Lactobacillus*. Enfin, certains métabolites produits dans l'intestin ont été impliqués dans la progression des maladies cardiovasculaires chez les patients IRC[8]. Les auteurs montrent que le sulfate d'indoxyle et de p-crésol (issus respectivement du métabolisme hépatique des produits de la dégradation par les bactéries digestives du tryptophane et de la tyrosine) étaient augmentés chez les rats néphrectomisés. L'administration de *L. acidophilus* permettait d'atténuer cette augmentation.

De façon très intéressante, les auteurs montrent que la diminution des lactobacilles observée chez les rats insuffisants rénaux est responsable d'une diminution de l'expression par les cellules épithéliales intestinales de récepteurs particuliers qui reconnaissent certains motifs moléculaires bactériens, les TLR2 (pour « toll-like receptors 2 »). La moindre expression des TLR-2 à la surface des cellules épithéliales engendre une diminution de l'expression de certains composants de leurs jonctions serrées, expliquant ainsi l'augmentation de la perméabilité intestinale observée chez les rats néphrectomisés. D'autre part, l'augmentation des Bacteroidetes serait à l'origine d'une augmentation du taux d'indole dans la lumière intestinale. Cet indole participe aussi à la diminution de l'expression des jonctions serrées par le biais d'une signalisation dans le noyau des cellules épithéliales.

Ce travail et d'autres précisent les mécanismes moléculaires liant insuffisance rénale et modifications du microbiote (Figure 1). L'IRC est responsable d'une modification du microbiote qui diminue l'étanchéité de l'intestin (on parle de « leaky gut » en anglais). Ceci permet le passage sanguin de petites molécules d'origine intestinale qui sont responsables d'une inflammation systémique. Celle-ci à son tour, favorise la progression de la maladie rénale. Il s'agit donc, comme cela est souvent le cas en pathologie rénale, d'une boucle auto-entretenue.

Conclusion

Les fonctions les plus anciennement connues du microbiote sont de participer à la digestion, de constituer une barrière contre certains pathogènes et d'assurer l'homéostasie de l'épithélium digestif. Plus récemment, des fonctions immunomodulatrices ont aussi été mises en évidence [9]. Le microbiote intestinal doit aujourd'hui être envisagé comme un immense réservoir à antigènes qui ont la capacité d'orienter la réponse immunologique de l'hôte aussi bien localement que de façon systémique. Ces antigènes peuvent aussi stimuler des récepteurs intestinaux et induire de nombreux changements physiologiques en dehors du tube digestif. Dès lors, il est justifié d'envisager des stratégies visant à modifier le microbiote à des fins thérapeutiques. De nombreux essais cliniques sont en cours chez des patients porteurs de maladies rénales chroniques.

Conflit d'intérêt : aucun.

Références

1. Yoshifuji A, Wakino S, Irie J, Tajima T, Hasegawa K, Kanda T, et al. Gut Lactobacillus protects against the progression of renal damage by modulating the gut environment in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2015.
2. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4578-85.
3. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014;5:427.
4. Wang F, Zhang P, Jiang H, Cheng S. Gut bacterial translocation contributes to microinflammation in experimental uremia. *Dig Dis Sci*. 2012;57(11):2856-62.
5. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int*. 2013;83(2):308-15.
6. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83(6):1010-6.
7. Vaziri ND. CKD impairs barrier function and alters microbial flora of the intestine: a major link to inflammation and uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(6):587-92.
8. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):938-47.
9. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227-38.
10. Noel S, Martina-Lingua MN, Bandapalle S, Pluznick J, Hamad AR, Peterson DA, et al. Intestinal microbiota-kidney cross talk in acute kidney injury and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2014;127(1-4):139-43.

Figure 1

B

↗ urée → ↗ pH
 Régime pauvre en fibre
 Sevelamer
 ↘ produits laitiers
 Altérations immunitaires
 ↗ acide urique
 ↗ oxalate
 Antibiothérapies

- Pathobionte
- Indole, p-crésol
- Sulfate d'indoxyle et de p-crésol

Légende des figures

Figure 1 : dissection de l'axe intestino-rénal. D'après [1, 6, 10].

(1) : À l'état sain, certains motifs moléculaires microbiens (MAMPs en anglais, pour « microbe-associated molecular patterns ») du microbiote sont reconnus par des récepteurs spécifiques, dont les mieux caractérisés sont de type Toll (TLR en anglais, pour « Toll-like receptor ») ou NOD (« nucleotide-binding oligomerization domain »). (2) : Les cellules dendritiques de la muqueuse intestinale envoient des excroissances cytoplasmiques jusque dans la lumière intestinale où leur récepteurs de type Toll peuvent « sonder » le microbiote. Selon les motifs moléculaires rencontrés, elles sécrètent de l'interleukine 22 (3) qui stimule la sécrétion de peptides antimicrobiens (« défensines ») par certaines cellules épithéliales intestinales. (4) : Les auteurs de l'article présenté ici montrent que *Lactobacillus* stimule l'expression des TLR-2 à la surface des cellules épithéliales intestinales ce qui permet d'augmenter l'expression des jonctions serrées intercellulaires et d'assurer « l'étanchéité » intestinale. (5) : Enfin, dans la muqueuse intestinale, des antigènes provenant du microbiote intestinal sont présentés par les cellules dendritiques aux lymphocytes T qui vont se différencier de façon à favoriser la sécrétion d'IgA par les lymphocytes B.

L'ensemble de ces défenses antimicrobiennes permet de limiter la prolifération bactérienne et de contrôler le microbiote afin de s'assurer qu'il reste « sain », c'est-à-dire bénéfique pour l'hôte.

Figure 1B

(1) : Au cours de l'IRC, de nombreux facteurs contribuent à la modification du microbiote (dysbiose). L'augmentation de l'urée dans le fluide intestinal favorise la prolifération des

germes produisant une uréase. L'urée est dégradée en ammoniac et l'accumulation d'hydroxyde d'ammonium augmente le pH ce qui modifie l'environnement bactérien et donc les germes qui peuvent y proliférer. D'autres toxines urémiques (acide urique, oxalate) favorisent la prolifération de germes, tels que les Bacteroidetes, produisant du p-crésol et de l'indole. Les restrictions alimentaires imposées aux patients insuffisants rénaux chroniques modifient aussi le microbiote. Par exemple, la diminution de la consommation de produits laitiers (riches en phosphates) diminue l'apport en lactobacilles. Certaines résines échangeuses d'ion chélatent des métabolites utilisés par certaines bactéries. (2) : les auteurs de cet article montrent que l'augmentation de la production d'indole (en partie due à la prolifération des Bacteroidetes suite à l'IRC) diminue l'expression des protéines des jonctions serrées. Cette diminution n'est plus contrebalancée par la stimulation des TLR2 par les *Lactobacillus*, puisque ceux-ci sont diminués en cas d'IRC. (3) : la disjonction des cellules épithéliales est responsable d'une perméabilité augmentée. Celle-ci est aussi favorisée par l'ischémie intestinale (chez les patients présentant des lésions vasculaires) et l'œdème intestinal dû à la rétention hydrosodée (surcharge chronique) favorisée par l'IRC. (4) : certains composants bactériens provenant de pathobiontes (bactéries à effet délétère) tels que le lipopolysaccharide, peuvent alors rejoindre la circulation sanguine où ils sont responsables d'une inflammation chronique à bas bruit. (5) l'indole et le p-crésol provenant de ce microbiote altéré sont métabolisés par le foie. (6) : finalement, le sulfate d'indoxyle et de p-crésol ainsi que l'inflammation chronique sont responsables d'une progression de la maladie vasculaire, de la glomérulosclérose et de la maladie rénale chronique.