Rôle du microbiote sur le tissu osseux

S. ABDELLAOUI, A. BOUKABOUS,
B. BENGANA, S. LEFKIR-TAFIANI,
Service de Rhumatologie,
CHU Issaad Hassani, Beni Messous, Alger.

Résumé

Il est aujourd'hui admis que le microbiote interagit de manière réciproque avec les systèmes digestifs, immunitaire, endocrinien et nerveux. Et est ainsi impliqué dans de nombreux processus physiopathologiques souvent liés à une réponse inflammatoire. Ces dernières années ont été marquées par la mise en évidence de l'effet osseux du microbiote sur la régulation et le développement de pathologies osseuses comme l'ostéoporose et les rhumatismes inflammatoires chroniques avec diminution de la densité osseuse. L'influence du microbiote sur l'os implique des mécanismes complexes tels que la modulation de l'activation des lymphocytes T CD4+, le contrôle de la production de cytokines ostéoclastogéniques ainsi que des changements hormonaux. Complexité qui s'entrevoit au travers de résultats d'études, discordants en fonction de l'âge, du sexe, de l'environnement génétique et de la durée des traitements. Une meilleure compréhension du microbiote et de ses mécanismes est donc nécessaire, eu égard les perspectives actuelles très prometteuses sur la manipulation du microbiote pour les pathologies osseuses.

>>> *Mots-clés :*

Microbiote, tissu osseux, différenciation des ostéoclastes, cellules Th17 activées.

Abstract

It is now recognized that the microbiota interacts with the digestive, immune, endocrine and nervous systems. And is thus involved in many pathophysiological processes often linked to an inflammatory response. The last few years have been marked by the demonstration of the bone effect of the microbiota on the regulation and development of bone pathologies such as osteoporosis and chronic inflammatory rheumatism with decrease in bone density. The influence of the microbiota on bone involves complex mechanisms such as modulating the activation of CD4 + T cells, controlling the production of osteoclastogenic cytokines as well as hormonal changes. Complexity that can be seen through discordant study results depending on age, sex, genetic environment and duration of treatment. A better understanding of the microbiota and its mechanisms is therefore necessary, given the very promising current perspectives on the manipulation of the microbiota for bone pathologies.

>>> *Key-words :*

Microbiota, bone tissue, osteoclast differentiation, Th17 activated cells.

Introduction

Le microbiote et ses 100.000 milliards de micro-organismes, est considéré de nos jours comme un organe à part entière, participant à la régulation des fonctions digestives. Il entretient un dialogue dynamique et permanent avec les cellules de l'hôte [1]. Il transforme des composants alimentaires complexes comme les fibres en métabolites assimilables tels que les acides gras à chaînes courtes [2]. La fonction du système immunitaire de la muqueuse intestinale est de maintenir une homéostasie entre antigènes alimentaires et microbiote commensal tout en protégeant des micro-organismes pathogènes. Ainsi, le microbiote régule le développement des cellules lymphoïdes, la polarisation des lymphocytes T en particulier les Th17 dans l'intestin, et la production

de cytokines [3]. Le microbiote change de composition et de diversité microbienne au cours de la vie, il varie en fonction de l'âge, de facteurs génétiques, du régime alimentaire, de la prise médicamenteuse ou du statut immunitaire de l'hôte. On appelle dysbiose, toute altération des interactions hôte/microbiote. Ce dernier ne joue alors plus son rôle de barrière intestinale et ne contrôle plus efficacement la dissémination des composants du microbiote dans les tissus. Ce qui aura pour conséquence une stimulation du système immunitaire pouvant conduire à de nombreuses maladies. La maladie de Crohn, le syndrome du côlon irritable, la maladie cœliaque, mais également à des pathologies systémiques telles que les maladies métaboliques, cardiovasculaires, neurodégénératives et les rhumatismes inflammatoires chroniques sont des exemples de dysbiose [4–6]. Grâce à ses effets sur le système immunitaire, le microbiote joue également un rôle majeur dans la régulation la densité osseuse.

Microbiote et interactions entre os/système immunitaire

En condition pathologique, le système immunitaire joue un rôle essentiel dans le contrôle de la densité osseuse. La principale cytokine intervenant dans la différenciation des ostéoclastes (OSC) est le Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL). En conditions normales, elle est produite par les cellules mésenchymateuses, les ostéoblastes (OSB) et les ostéocytes, et en conditions inflammatoires, elle est également produite par les lymphocytes T CD4+ activés [7]. Les CD4+ produisent également d'autres cytokines comme l'interleukine IL17 et le tumor necrosis factor (TNF) qui stimulent aussi l'ostéoclastogénèse [8].

Dans la maladie de Crohn, l'interaction entre cellules Th17 et OSC a été mise en évidence. En effet, au cours des maladies inflammatoires intestinales, les cellules Th17 activées vont produire des quantités importantes de facteurs ostéoclastogéniques : RANKL, IL17 et TNF, entrainant ainsi une différenciation accrue des OSC [9].

Les cellules Th17 activées et leurs propriétés ostéoclastogéniques sont aussi présentes dans le sang de patients atteints de maladie de Crohn, ce qui pourrait expliquer la nette diminution de la densité osseuse très souvent retrouvée dans cette pathologie [9].

Effet anabolique du microbiote sur l'os

Les études sur les souris dépourvues de microbiote (souris axéniques) ont mis en évidence de nombreux changements métaboliques tels qu'une réduction de l'apport énergétique par la baisse de l'absorption de certains nutriments et vitamines, une diminution de la taille et du poids de nombreux organes [10]. Elle entraîne une immaturité des systèmes intestinal, immunitaire, endocrinien, nerveux et vasculaire interférant ainsi dans la régulation de la masse osseuse (figure 1) [11].

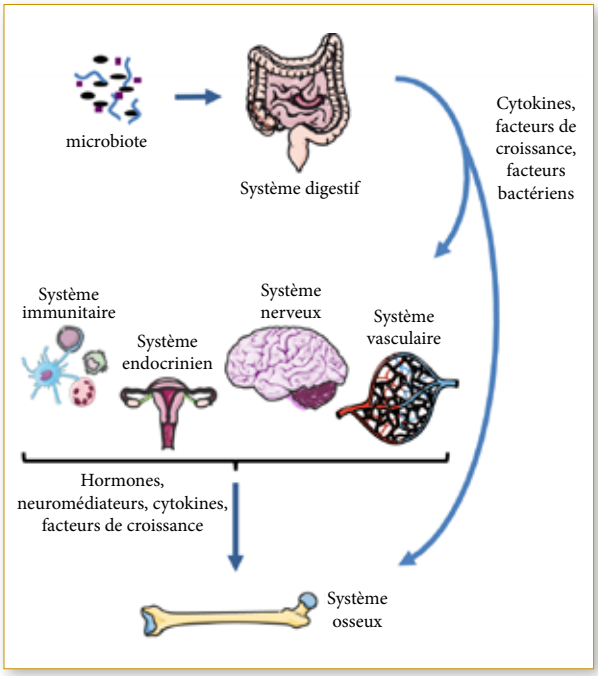

Figure 1 : Relation entre microbiote et tissu osseux

Une étude menée chez des souris axéniques mâles a montré une diminution des paramètres de croissance de l'os avec des fémurs plus courts que les contrôles [12]. Cela démontre l'effet anabolique du microbiote sur l'os [13]. Le contrôle de la production de l'insulin growth factor IGF1 par le microbiote est un des mécanismes pouvant expliquer cet effet anabolique [14]. Un autre facteur intéressant est la différence liée au sexe.

Ce qui est en faveur de l'existence d'une interaction entre microbiote et hormones sexuelles, qui influenceraient et la composition du microbiote et la réponse de l'hôte au niveau osseux [15].

Microbiote et ostéoporose/rhumatismes inflammatoires chroniques

Le rôle du microbiote au cours l'ostéoporose par déficience en estrogènes a été analysé. À la ménopause, la baisse de la production d'estrogènes a pour conséquence une baisse densitométrique due à une diminution de la formation osseuse et à une augmentation de sa

dégradation, et ceci d'une façon concomitante. Les patientes ménopausées avec ostéoporose ont une production plus élevée de RANKL et TNF par les lymphocytes T CD4+ circulants par rapport aux femmes en pré ou post-ménopause sans ostéoporose (figure 2) [16].

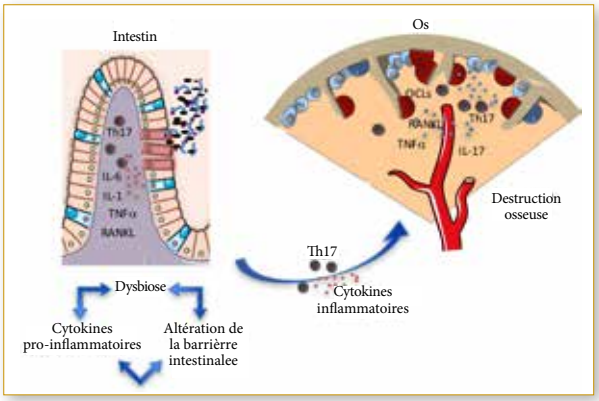

Figure 2 : Dysbiose et différenciation des ostéoclastes

Tout ceci pourrait suggérer un lien entre dysbiose et ostéoporose. En effet, une étude a révélé des modifications du microbiote entre témoins sains, patients ostéopéniques et patients ostéoporotiques [17], même si cette étude mériterait d'être confirmée par un plus grand nombre de patients. Le microbiote a aussi un rôle majeur dans les rhumatismes inflammatoires chroniques avec destruction osseuse. En effet, de nombreux travaux ont mis en évidence la présence d'une dysbiose intestinale chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondyloarthrite [18]. In vitro, l'administration de probiotiques chez les souris arthritiques protège de l'inflammation et la perte osseuse [19]. Lors de l'altération de la barrière intestinale indispensable aux interactions hôte/microbiote ou dysbiose, la dissémination des bactéries et des facteurs qu'elles produisent est facilitée [20]. L'altération est similaire dans les rhumatismes inflammatoires chroniques ou dans les déficiences en estrogènes [22]. Ce qui suggèrerait qu'ostéoporose et rhumatismes inflammatoires partageraient une composante immunitaire commune. Dans les deux situations, cette altération est associée à une activation des lymphocytes T CD4+ et à l'augmentation de production des cytokines ostéoclastogéniques IL-17, TNF, IL1, RANKL. Dans la maladie de Crohn, les lymphocytes Th17 sont capables de migrer vers la moelle osseuse et d'induire le recrutement de pré-OSC conduisant à une augmentation très marquée de l'ostéoclastogénèse [9].

Perspectives

La restauration d'un microbiote équilibré est une approche envisageable pour certaines pathologies.

Le microbiote peut être modifié par un simple régime alimentaire ou par la supplémentation en prébiotiques. En stimulant les réponses anti-inflammatoires, ce "microbiote modifié" pourrait favoriser l'absorption intestinale du calcium, ce qui aura pour conséquence une augmentation densitométrique. Au delà de la modification du microbiote, il a été observé chez la souris que différentes souches de probiotiques tels que Lactobacillus et Bifidobacterium ont un effet anti-inflammatoire en stimulant l'absorption de la vitamine D et en diminuant la différenciation des OSC [23].

L'évaluation de l'effet des probiotiques chez l'homme est en cours dans de nombreux essais cliniques. Une autre approche est la transplantation de microbiote. Technique déjà utilisée dans les colites bactériennes à Clostidium résistantes aux antibiotiques [24] et dans le traitement des allogreffes dans les leucémies aiguës [25], quelques études cliniques sont en cours pour évaluer son efficacité dans les maladies rhumatismales.

Conclusion

Le microbiote intestinal joue un rôle primordial dans la régulation de la masse osseuse pendant la croissance physiologique et en conditions pathologiques. Ce microbiote peut agir en association avec d'autres facteurs tels que régime alimentaire, mode de vie, prédisposition génétique, traitement médicamenteux. Il peut aussi agir sur certaines réponses par la dissémination des bactéries, aboutissant à une activation des réactions inflammatoires dans les tissus et même jusque dans la moelle osseuse. Cependant, les mécanismes physiopathologiques sont complexes nécessitant pour être élucidés davantage de données. La manipulation du microbiote dans un but thérapeutique connaît un intérêt grandissant, et au vu des effets bénéfiques dans des modèles précliniques, cette approche ouvre des perspectives prometteuses pour le traitement des pathologies osseuses.

Date de soumission

15 Mai 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Marchesi J, Shanahan F. The normal intestinal microbiota. CurrOpin Infect Dis 2007;20:508–13.
2. Topping DL, Clifton PM. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and non-starch polysaccharides. Physiol Rev 2001;81:1031–64.
3. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. Immunity 2009;31:677–89.

4. Hand TW, Vujkovic-Cvijin I, Ridaura VK, Belkaid Y. Linking the microbiota, chronic disease and the immune system. Trends Endocrinol Metab TEM 2016;27:831–43.
5. Van de Wiele T, Van Praet JT, Marzorati M, Drennan MB, Elewaut D. How the microbiota shapes rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol 2016;12:398–411.
6. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017:14 [nrgastro.2017.88].
7. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. Nat Med 2011;17:1231–4.
8. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. J Clin Invest 1999;103:1345–52.
9. Ciucci T, Ibánez L, Boucoiran A, et al. Bone marrow Th17 TNF cells induce osteoclast differentiation and link bone destruction to IBD. Gut 2015;64:1072–81.
10. Wallace JG, Gohir W, Sloboda DM. The impact of early life gut colonization on metabolic and obesogenic outcomes: what have animal models shown us? J Dev Orig Health Dis 2016;7:15–24.
11. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota gut brain axis. Neuropharmacology 2017;112:399–412.
12. Schwarzer M, Makki K, Storelli G, et al. Lactobacillus plantarum strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. Science 2016;351:854–7.
13. Yan J, Herzog JW, Tsang K, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. Proc Natl Acad Sci U S A 2016;113:E7554–63.
14. Yakar S, Courtland H-W, Clemmons D. IGF-1 and bone: new discoveries from mouse models. J Bone Miner Res 2010;25:2543–52.
15. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. Maturitas 2017;103:45–53.
16. D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, et al. Estrogen deficiency increases osteoclastogenes is up-regulating T cells activity: a key mechanism in osteoporosis. Bone 2008;43:92–100.
17. Wang J, Wang Y, Gao W, et al. Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients. Peer J 2017;5:e3450.
18. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017;76:1614–22.
19. Amdekar S, Singh V, Singh R, Sharma P, Keshav P, Kumar A. Lactobacillus casei reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: Lactobacillus casei:COX-2 inhibitor. J Clin Immunol 2011;31:147–54.
20. Burcelin R, Serino M, Chabo C, et al. Metagenome and metabolism: the tissue microbiota hypothesis. Diabetes Obes Metab 2013;15:61–70.
21. Kerr SW, Wolyniec WW, Filipovic Z, et al. Repeated measurement of intestinal permeability as an assessment of colitis severity in HLA-B27 transgenic rats. J Pharmacol Exp Ther 1999;291:903–10.
22. Ohlsson C, Engdahl C, Fåk F, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy induced cortical bone loss. PloS One 2014;9:e92368.
23. Parvaneh K, Ebrahimi M, Sabran MR, et al. Probiotics (Bifidobacterium longum) increase bone mass density and up regulate Sparc and Bmp-2 genes in rats with bone loss resulting from ovariectomy. Bio Med Res Int 2015;2015:1–10.
24. Camarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of Clostridium difficile infection: a systematic review. J Clin Gastroenterol 2014;48:693–702.
25. Dougé A, Bay JO, Ravinet A, Scanzi J Intestinal microbiota and allograft of hematopoitic stem cells bulletin du cancer volume 107 issue 1 Jan 2020 pages 72 -83

Index thérapeutique

Vous trouverez sur le site Web de la revue www.el-hakim.net un index thérapeutique reprenant les molécules et classes thérapeutiques citées dans les articles de ce numéro, avec pour chaque molécule les noms commerciaux correspondant, ainsi que les dosages et présentations disponibles en Algérie.
Sauf erreur ou omission bien involontaire de notre part, nous pensons avoir été exhaustif, mais si ce n'était pas le cas, merci d'avoir l'amabilité de nous le signaler à l'adresse suivante : **redaction@el-hakim.net**