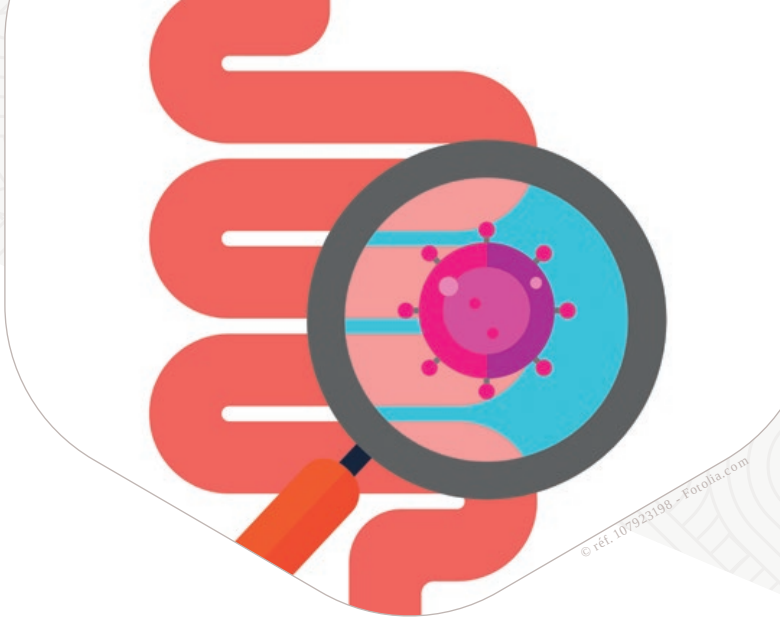


Rôle des flores buccales, digestives et respiratoires dans les rhumatismes inflammatoires chroniques

N

D'après l'intervention du Pr Thierry Schaeverbeke, (Bordeaux) lors des Rencontres Nationales sur les Rhumatismes. L'intégralité de sa présentation est accessible en flash conférence sur : http://services.y-congress.com/congress/Medias/2014/RNR2014/45/video

Nous avons maintenant des certitudes sur le rôle des flores buccales, digestives et respiratoires, que l'on appelle le microbiote. Mais il faut être prudent car maintenant on va plus loin dans les interrogations et chaque fois que l'on ouvre une porte on découvre derrière qu'il y a un couloir avec plusieurs portes qui s'ouvrent à nouveau. Pour expliquer ce qu'est une maladie chronique on se repose sur di erents socles :

- **La génétique.**
  Pour la polyarthrite, pour la spondylarthrite il y a des facteurs génétiques qui font que tout le monde n'est pas capable de faire une « belle » polyarthrite ou une « belle » spondylarthrite. Il faut avoir un terrain génétique propice.

- **L'environnement.**
  Par exemple physique, chimique et pour beaucoup de maladies chroniques probablement l'exposition à des agents infectieux mais vous allez le voir, pas au sens où on l'entend d'habitude.

- **L'aptitude à répondre** :
  à un stimulus, une agression, à un stress. En fonction de l'environnement auquel on est soumis, le système immunitaire va développer des compétences particulières parfois des erreurs et des erreurs qui conduisent finalement à une maladie inflammatoire.

Ces trois éléments sont souvent étudiés de façon extrêmement distincte : des généticiens ne s'intéressent qu'à la génétique de la polyarthrite, les infectiologues ne s'intéressent qu'à leurs « bestioles » dans les tubes et les boîtes de pétrie, les gens qui travaillent en immunologie ne jouent que sur certaines cellules... Probablement ce qui va changer la donne dans les années qui viennent c'est l'analyse de données complètes complexes qui assemble tous ces éléments là avec un traitement des données et qui appartiendra plus probablement beaucoup plus à des mathématiciens qu'à des scientifiques habituels ou des médecins usuels.

Pour revenir sur les flores, plus clairement quand on parle de bactéries, de virus, on associe cela à « maladie ». Le microbe c'est l'ennemi. Vous allez voir que ce n'est pas si simple et que probablement en fait, le système immunitaire dans son ensemble, à la fois ses composantes très favorables (ce qui nous aide à nous défendre), mais aussi dans ses composantes plus défavorables (la gestion d'une inflammation chronique), et la confrontation avec l'environnement infectieux est tout à fait crucial.

Comment nous en sommes venus à connaître les flores ?

Jusqu'à une période récente, pour les bactériologistes, une bactérie est quelque chose qu'on arrivait à faire pousser dans un tube : on met du sucre, de la farine, tout ce qu'il faut pour que la bactérie pousse et... elle pousse.
Or, on a découvert en utilisant non pas l'aptitude à faire pousser une bactérie mais en travaillant simplement sur l'ADN des bactéries par des techniques qui sont exactement celles de la police scientifique (chercher l'ADN bactérien), que l'on méconnaissait probablement plus de 90 % des bactéries de notre entourage. Nous pourrions toujours dire « Si c'est celles qui sont dans les fonds marins, on s'en fiche pas mal ! » mais les 90 ou 95 % des bactéries que l'on méconnaissait sont des bactéries qui ne poussent pas en présence d'oxygène et que l'on porte dans nos muqueuses, engoncées dans le sébum de la peau, dans les sécrétions bronchiques que l'on a dans les voies respiratoires ou dans le tube digestif... Les bactéries que l'on appelle anaérobies ne supportent pas l'oxygène, elles sont totalement incultivables avec les techniques traditionnelles et on ne les connaissait pas il y a encore très peu

Rôle des flores bucc et respiratoires dans l inflammatoires

o

de temps, moins de 10 ans. Aussi, si on ne connaît pas 90 % des bactéries qui nous entourent, il y a potentiellement des explications à trouver pour les maladies que nous médecins, nous appelons « idiopathiques », c'est à dire des maladies dont on ne connait pas la cause.

Pour chaque cellules de votre organisme que l'on va appeler « cellule eucaryote » (celles qui ont un noyau), vous hébergez au moins 100 bactéries et on pense maintenant 1000 et même 10 000 virus. Quand on dit « on va se laver les mains, comme cela on est protégé des bactéries », vous êtes en fait gentiment habité par des bactéries.

Depuis que l'on a ces outils, on a décrit des flores extraordinairement riches au niveau de l'intestin, de la cavité buccale, des voies aériennes, de la peau, de la cavité vaginale, avec plusieurs milliers de familles de bactéries di érentes, à chaque fois sur ces revêtements cutanés ou muqueux.

Une fois que vous avez cela en tête, est-ce que ce sont vraiment des choses étrangères puisqu'elles vous habitent depuis que vous êtes tout petit et que vous vivez avec tout au long votre vie ? Ce n'est pas si sûr...

Et c'est cela qui va être à l'origine de nombreuses parutions scientifiques. J'ai pris une revue assez célèbre dans le milieu scientifique qui est « Nature » qui propose de considérer les bactéries qui colonisent notre tube digestif comme notre deuxième génome et maintenant en avançant, même notre deuxième cerveau.

La flore intestinale grossièrement c'est 10^{14} (1 000 000 000 000 000) bactéries, soit dix fois plus que ce que vous avez de cellules dans votre organisme. Cela représente 1,2 kilos ! C'est environ 1700 familles de bactéries di érentes, c'est vertigineux ! Quand vous ne prenez que des familles di érentes et que vous mettez le génome contenu par ces bactéries bout à bout, cela fait à peu près 150 fois plus de gènes que ce que contient le génome humain qui est finalement très petit avec 27 000 gènes. Nous n'avons pas plus de gènes que les vers de terre par exemple. Ce n'est pas toujours très rassurant et peut être qu'en fait, il y a toute une composante génétique qu'on utilise que l'on va chercher dans le génome d'à côté, celui qui est présent sur nos muqueuses.

Maintenant nous savons que ces flores servent à tout un tas de choses. Dans le tube digestif, il était facile de concevoir qu'elles servent à l'alimentation : elles nous apportent bien des choses qu'on ne sait pas fabriquer appelés les acides aminés essentiels c'est à dire les graisses essentielles. Comme nous n'avons pas le génome qui contient le gène nécessaire ce sont les bactéries qui les fabriquent à notre place. Prenons l'exemple des vitamines : la plupart des vitamines B sont en fait des déchets de bactéries qui nous sont très utiles et permettent de faire nos globules. Sans leur présence dans le tube digestif, nous sommes en carence. Concrètement, les personnes qui ont des chirurgies lourdes, à qui on retire une grosse partie de l'intestin, il faut leur donner des perfusions de vitamine B parce qu'ils n'ont plus dans le tube digestif de quoi la produire.

Les liens entre ces bactéries et le système immunitaire.

Concernant la lactation, vous savez qu'on dit souvent que c'est bien qu'une jeune femme allaite son enfant parce qu'avec le lait du premier jour qui contient beaucoup d'anticorps, le colostrum, cela va protéger le bébé. Des anticorps, il y en a bien dans le colostrum mais ils sont digérés dans le tube digestif et détruits tout de suite. Ce n'est donc pas cela l'explication. Ce dont on s'est rendu compte depuis une dizaine d'années, c'est que dans les 48 heures qui précèdent l'accouchement une femme subit une bactériémie, c'est-à-dire des germes qui passent la barrière digestive passent dans le sang, vont circuler, gagner la glande mammaire, se concentrer dans la glande mammaire et s'enrichir de bactéries. Le lait des premiers jours, le colostrum est une purée de bactéries qui colonisent le tube digestif de l'enfant, qui vont stimuler la di érenciation des ganglions du tube digestif et qui font apparaître le système immunitaire. Et c'est ce qui nous explique que des enfants qui sont nés par césarienne, donc proprement, par exemple très prématurés que l'on va élever ensuite en couveuse dans un centre de prématologie, où tout est propre et complètement stérile,

ales, digestives
es rhumatismes
chroniques

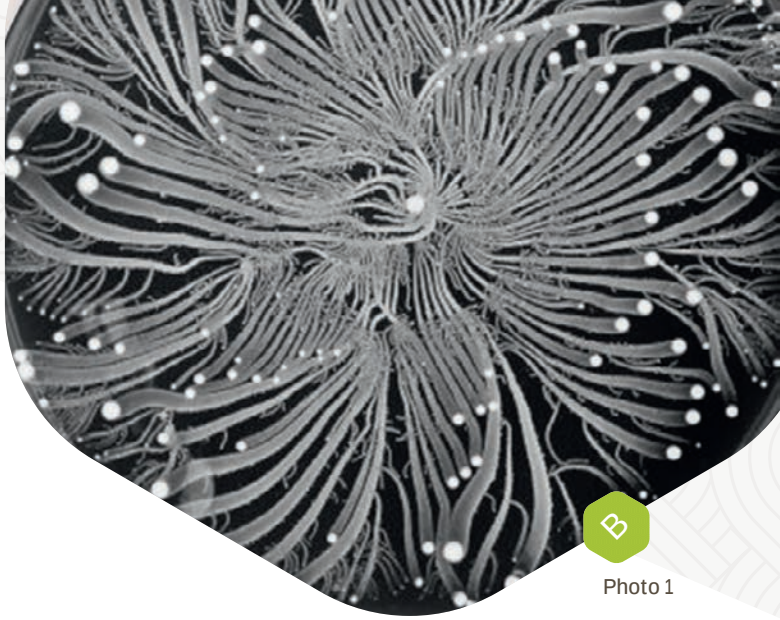


Photo 1

mettent 3 ans à constituer un système immunitaire correct. On est obligé de leur donner des immunoglobulines humaines, c'est-à-dire de leur transfuser des immunoglobulines régulièrement, de leur injecter sous la peau pour qu'ils aient des anticorps parce qu'ils ne savent pas les fabriquer. La fabrication des premiers anticorps se fait complètement sous la dépendance de bactéries.

Comment les bactéries ont appris à « parler » humain ?

En fait, il faut réfléchir à ce qu'est une bactérie. C'est un être unicellulaire. De quelles informations une bactérie a besoin ? Elle a besoin de savoir si dans son entourage c'est tel sucre, du galactose, du truc, du machin pour savoir quel enzyme elle va fabriquer. Pour économiser son génome elle ne va fabriquer que ce dont elle a besoin. Elle a a aussi besoin de savoir s'il y a du danger et pour cela elle a de petits palpeurs qui lui permettre de reconnaître son milieu ambiant.

Vos monocytes font exactement la même chose et ce que l'on appelle les récepteurs Toll (ou Toll-like receptor) qui permettent de stimuler les réactions inflammatoires et les défenses immunitaires, utilisent exactement le même mode de conversation que la bactérie. La bactérie s'est aussi adaptée à de nombreuses choses du moment où elle s'est adaptée à son hôte. Elle répond aux stimulations hormonales, elle répond complètement à des médiateurs qui sont propres à l'homme. Est-ce si surprenant que ça ? Il y a comme un continuum depuis que la vie est née sur terre, jusqu'aux animaux les plus complexes, caractérisés par des outils qu'ils maîtrisent parfois très imparfaitement vous en conviendrez.

Nous partageons beaucoup de choses avec les bactéries. Par exemple, notre génome est un code à quatre lettres. C'est exactement le même que celui des bactéries. Pour les protéines, la fabrication se fait avec un alphabet à vingt lettres, vingt acides aminés, et ce sont exactement les mêmes que les bactéries. Ce qui nous intéresse beaucoup plus, c'est la façon de donner un signal à une autre bactérie. Les bactéries communiquent entre elles : dans une boîte de pétrie, quand vous voyez le dessin que forme une colonie bactérienne (Photo 1, ci-dessus), la communication devient évidente. Que l'on soit unicellulaire ou multicellulaire, les outils de discussion sont extrêmement partagés.

Pourquoi s'intéresser aux flores bactériennes dans les rhumatismes inflammatoires ?

Beaucoup de choses et surtout les modèles animaux nous apprennent énormément. On prend une femelle rat gestante, on la sacrifie la veille de la mise bas, on récupère les petits ratons dans un liquide amniotique, qui n'est pas complètement stérile mais quand même protégé. Elevés dans des cages où ils sont complètement isolés de l'air ambiant, avec de l'air qui est complètement stérilisé, filtré, ils ne boivent que du jus d'antibiotique et ne mangent que des granulés passés aux

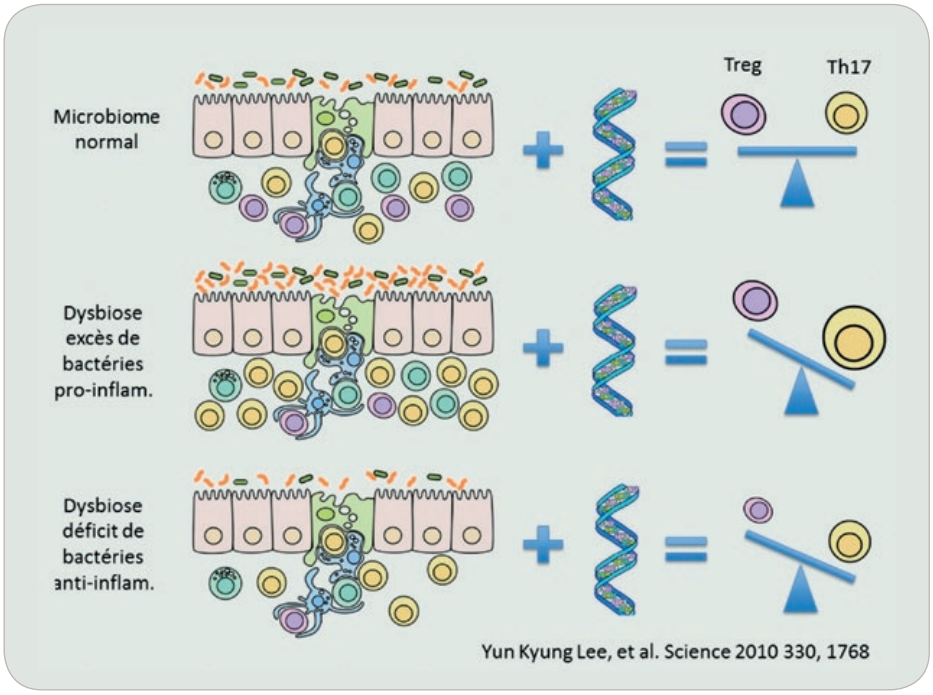


Schéma 2

Rôle des flores bucc et respiratoires dans l inflammatoires

rayons gammas. En appliquant cela sur cinq générations, vous avez des rats qui sont « germ free » c'est à dire qui n'ont pas une seule bactérie dans le tube digestif ni sur la peau on va pouvoir éventuellement leur réintroduire les bactéries une par une, pour savoir comment converse une bactérie avec son hôte.

Cela a été fait avec une expérience qui consistait à mettre à un rat la bactérie bacteroïde fragilis. Le rat développe un système immunitaire se caractérisant par des lymphocytes T qui développent des réactions de tolérance. Ce rat qui a développé une tolérance en présence de bactéroïde fragilis, si vous l'infectez par une salmonelle dans l'alimentation par exemple, il va faire une dysenterie terrible et mourir, il peut ne pas se défendre. Par contre si vous lui mettez des produits chimiques dans les genoux pour déclencher une arthrite, il ne fait quasiment pas d'arthrite. Si vous lui mettez un protocole qui contribue à faire l'équivalent d'une sclérose en plaques, il fait aussi une toute petite réaction inflammatoire et puis finit par tolérer le protocole. Prenez un autre rat de la même lignée et mettez dans son alimentation des bactéries qu'on appelle des bactéries filamentaires. Cette fois-ci, les cellules de l'immunité qui apparaissent sont des cellules fortement pro-inflammatoires. Si vous exposez ce rat à la même salmonelle dans son alimentation, il fera vingt-quatre heures de diarrhée puis il ira bien. Par contre si vous lui mettez du produit chimique dans l'articulation, il en prend pour des mois et fait une arthrite. Ainsi, selon la bactérie que vous avez dans le tube digestif, vous allez avoir quelque chose qui vous rend plus tolérant à l'inflammatoire mais plus susceptible de faire une maladie infectieuse grave ou, au contraire, vous avez quelque chose qui vous rend résistant et vous vous défendez bien contre une bactérie mais le prix à payer est d'être plus sensible à des maladies inflammatoires.

C'est cela que veut représenter le schéma n°2 (page précédente). Ce que l'on appelle une dysbiose, c'est un déséquilibre de la flore. Ce déséquilibre se fait soit parce qu'on a trop de bactéries pro-inflammatoires, et juste ce qu'il faut de bactéries anti-inflammatoires, soit le contraire, c'est à dire des flores qui s'appauvrissent avec une soustraction énorme des bactéries qui développent la tolérance et il a été démontré depuis quelques années que c'est le cas le plus fréquent. La baisse de diversité de la colonisation bactérienne de nos muqueuses confère un risque de développer di érentes maladies. Comme vous le savez, actuellement on voit beaucoup plus de maladies asthmatiques ou d'eczéma chez les enfants nés en centre-ville que chez ceux qui sont à la campagne au milieu des chats, des poules et des cochons, qui sont colonisés par tout un tas de « trucs » mais qui se défendent beaucoup mieux, qui font beaucoup moins de réactions : c'est exactement le même type de procédé.

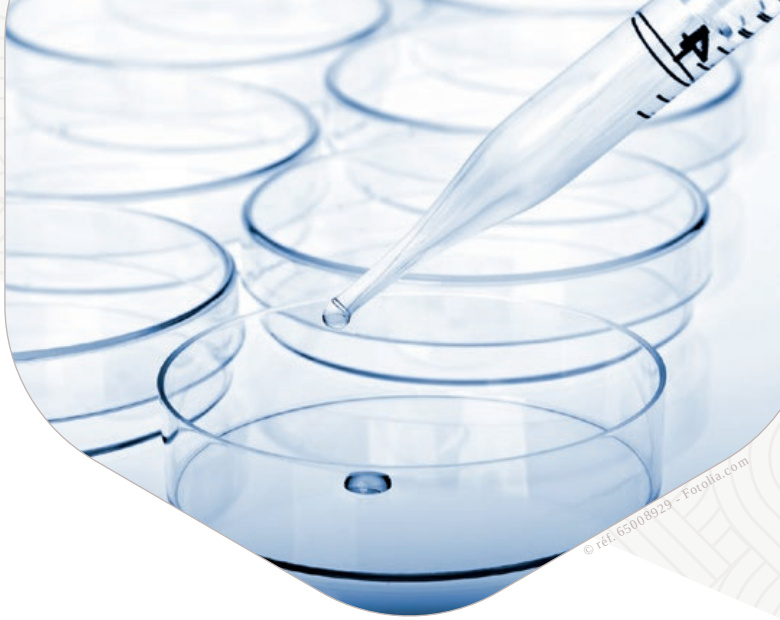
A quoi ça sert qu'une bactérie provoque une réaction inflammatoire ?

Les bactéries filamentaires sont enchâssées complètement dans la membrane de la cellule, et c'est assez incroyable mais nous n'avons pas de ganglions dans le tube digestif sans cette bactérie. Elle est importante pour se protéger notamment des infections fongiques, des champignons candida albicans par exemple. Cette bactérie a comme premier compétiteur candida albicans dans le tube digestif. C'est comme un billard à trois bandes : la bactérie va se nicher dans la cellule de son hôte, déclencher un stimulus qui va aboutir à la di érentiation d'une réaction inflammatoire qui la protège de son compétiteur qui est le champignon. Vous comprenez donc bien que les bactéries ont besoin de nous : c'est vraiment une symbiose, ce n'est plus un parasitisme. Nous avons besoin de la vitamine B que fabriquent les bactéries et en échange on les protège d'autres choses avec notre système immunitaire. Et peut-être qu'en stimulant nos défenses immunitaires elles nous permettent aussi de nous protéger contre les agents pathogènes.

Et la polyarthrite rhumatoïde ?

Les anticorps de la polyarthrite rhumatoïde apparaissent souvent des années avant le déclenchement de la maladie. Cela veut dire qu'il y a une phase préclinique à la maladie et qu'avant de faire des arthrites vous avez installé un conflit immunitaire qui n'est pas né dans l'articulation mais qui est apparu ailleurs. Nous avons quelques idées de cet « ailleurs » :

• Nous savons que pour bon nombre des malades des signes respiratoires, une bronchopathie chronique, précèdent grossièrement d'une dizaine d'années l'éclosion des premiers signes articulaires. Et puis il y a des marqueurs génétiques qui sont associés aux bronchectasies que l'on retrouve très souvent chez les personnes qui ont une polyarthrite rhumatoïde. Nous sa-



ales, digestives
es rhumatismes
chroniques

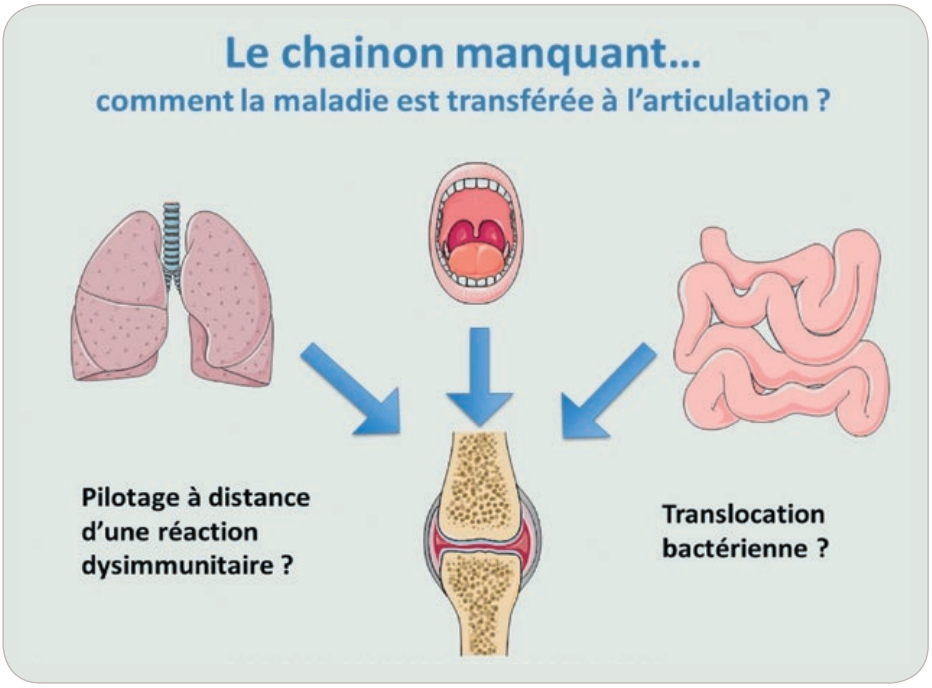


Schéma 3

vons qu'il y a aussi un facteur de modification de la flore respiratoire qui est associé à la polyarthrite : le tabac.

• Deuxième facteur, la flore buccale. On sait qu'une bactérie particulière qui répond au doux nom de Porphyromonas gingivalis, encore une bactérie anaérobie dont on ne connaissait pas l'existence il y a encore peu de temps. [...] Il y a di érents travaux qui ont été faits, mais celui-là est plus caractéristique. En fait on retrouve chez les polyarthrites récentes une modification de la flore avec une surexpression de ce germe exactement comme chez les gens qui ont une parodontie sévère, quand bien même les polyarthritiques n'ont pas forcement de parodontie sévère. Alors, le chainon manquant (Schéma n°3) c'est « comment finalement une bactérie ou un déséquilibre de bactéries qui siège soit dans la tripe, soit dans le poumon, soit dans la cavité buccale peut être transférée à l'articulation ? » Il y a deux idées qui s'opposent à l'heure actuelle : soit c'est un pilotage à distance par le foyer originel resté dans le tube digestif, le poumon ou la cavité buccale et c'est uniquement les cellules de l'inflammation qui sont transférées à l'articulation ou, une autre idée qu'on essaie de développer à Bordeaux, c'est la translocation bactérienne, c'est-à-dire que des bactéries qui passent en intracellulaire peuvent aller au hasard de la circulation se nicher dans l'articulation et entretenir, déclencher un phénomène inflammatoire dans l'articulation.

En conclusion ?

On peut dire à l'heure actuelle qu'il y a une implication très vraisemblable, même si ce n'est pas formel, des flores bactériennes dans les rhumatismes inflammatoires à l'origine d'une dysbiose originelle, qui lui donne naissance et probablement qui passe dans l'articulation via un phénomène de translocation, c'est-à-dire de voyage à travers une cellule qui va passer dans le sang et gagner le territoire articulaire.

Je crois qu'il y a authentiquement des perspectives importantes avec ce type de travaux pour deux choses :

1. Pour comprendre ! On n'est jamais plus bête quand on a bien compris et ça ne peut que nous aider à bien dégager ce que sont les mécanismes intimes de la genèse de ces maladies,

2. C'est susceptible d'ouvrir des portes thérapeutiques auxquelles on ne s'attend pas. Peut-être pas en donnant des antibiotiques, sûrement pas, mais en modulant l'expression de ces flores ou la diversité de ces flores. Il y a des essais en cours qui sont très spectaculaires à l'heure actuelle dans la maladie de Crohn.

andar et la recherche...

En 2011, la bourse ANDAR-SFR soutenait les travaux du Pr Xavier Mariette pour sa recherche chez les patients de la cohorte ESPOIR atteints de polyarthrite récente, d'un lien entre une immunisation contre une bactérie de la cavité buccale : Porphyromonas gingivalis (P gingivalis) et la polyarthrite rhumatoïde avec anti-CCP.