



## NOUVELLE

## Le microbiote : un facteur clé impactant les réponses immunitaires au vaccin contre la grippe ?

Thadshagine Ganeswaran<sup>1</sup>, Sümeyye Yayilkan<sup>1</sup>

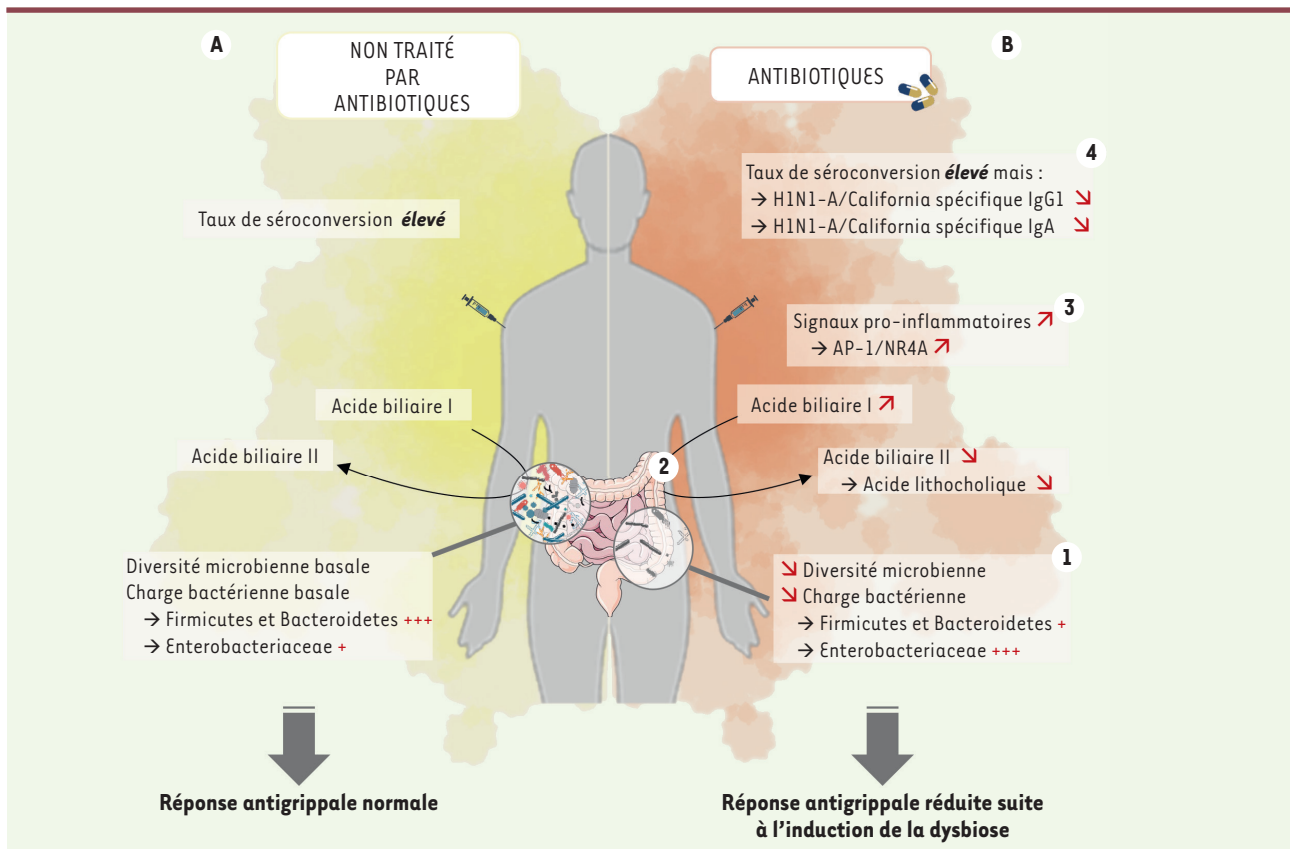
### Microbiote, antibiotiques, vaccins : trois vastes sujets qui attirent la curiosité et suscitent des débats animés chez différents acteurs de la société

Surnommé le « second génome », le microbiote est l'ensemble des micro-organismes présents dans notre corps. Dans l'intestin, il joue un rôle crucial dans le métabolisme, par la dégradation des fibres et la transformation des acides aminés non produits chez l'hôte, tels que le tryptophane en indole [1], mais aussi dans le maintien de l'homéostasie et de l'intégrité des muqueuses intestinales [2]. De nombreuses études scientifiques récentes suggèrent un rôle central du microbiote dans la modulation des réponses immunitaires, en particulier dans le cadre de réactions allergiques [3] ou auto-immunes [4]. Récemment, des études ont montré que la composition du microbiote a un impact sur l'efficacité des immunothérapies anticancéreuses [5].

Dès l'enfance, plusieurs facteurs influencent la composition du microbiote, notamment le régime alimentaire et le mode d'accouchement [6,7]. Cette composition peut évoluer au cours de la vie de chaque individu. La prise d'antibiotiques (AB) à laquelle plus de 30% des nouveau-nés sont exposés [8], a un impact majeur sur le microbiote. Il a été rapporté qu'elle engendre un déséquilibre microbien, la dysbiose, qui est associée à une sensibilité accrue à la septicémie tardive chez les enfants prématurés [9]. Étant donné le rôle-clé du microbiote dans l'homéostasie du système immunitaire, la question de son implication dans l'efficacité de la vaccination se pose également, sachant que l'efficacité du vaccin dépend également de plusieurs facteurs dont l'âge et le statut immunologique de la personne vaccinée. Initialement menée pour comprendre la variabilité des réponses immunitaires obtenues après vaccination avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé (VTI), une

<sup>1</sup>Master 2 Immunologie Translationnelle et Biothérapie, Mention BMC, Sorbonne Université, Paris, France.  
[y-sumeyye@hotmail.fr](mailto:y-sumeyye@hotmail.fr)  
[tagiii@hotmail.fr](mailto:tagiii@hotmail.fr)

étude réalisée à partir du sang de sujets sains révèle une corrélation entre l'augmentation de l'expression du gène codant le TLR5 (*Toll Like Receptor 5*) 3 jours post vaccination (p.v.) et la production d'anticorps spécifiques du vaccin 28 jours p.v. [10]. Le TLR5 est un récepteur de l'immunité innée reconnaissant spécifiquement le flagelle bactérien. Il est connu pour avoir un rôle essentiel dans l'homéostasie du microbiote intestinal. Les souris déficientes pour le gène codant TLR5 (*TLR5<sup>-/-</sup>*), présentent une altération du microbiote associée à un profil intestinal pro-inflammatoire [11]. Ainsi, ce résultat inattendu a donné lieu à des études chez la souris pour comprendre l'impact du TLR5 et du microbiote dans la réponse humorale anti-influenza. Suite à la vaccination, une diminution de la production d'anticorps spécifiques anti-influenza est observée chez les souris *TLR5<sup>-/-</sup>* par rapport à des souris témoins. Cette même diminution est aussi observée chez des souris axéniques (dépourvues de microbiote) ou des souris



**Figure 1. Influence de la dysbiose sur la réponse à la vaccination anti-grippale.** Vaccination d'individus présentant une immunité préexistante faible contre les souches de virus utilisées dans le vaccin et traités ou non avec des antibiotiques (AB). À l'inverse des sujets possédant une immunité préexistante importante, le taux de séroconversion est impacté par la prise d'AB chez les sujets présentant une faible immunité. La prise d'antibiotiques induit une diminution du titre d'anticorps IgG1 et IgA spécifiques de la souche du virus H1N1 présente dans le vaccin et une altération des fonctions neutralisantes de ces anticorps. Ce schéma illustre le fait que les traitements par AB induisent : (1) une diminution de la charge bactérienne et une altération de la diversité bactérienne, (2) une altération du métabolisme des acides biliaires marquée par une diminution des acides biliaires secondaires (plus particulièrement l'acide lithocholique), corrélée avec (3) une signature inflammatoire plus marquée (dont l'expression de AP-1/NR4A) et (4) un impact différencié sur la réponse humorale suivant le statut immunologique.

traitées par des AB. Ces résultats suggèrent un lien entre TLR5, microbiote et efficacité du vaccin antigrippal [11]. Sachant que les antibiotiques sont utilisés massivement, il est donc possible que le microbiote puisse moduler l'efficacité du vaccin humain. Pour vérifier cette hypothèse, Hagan *et al.* ont réalisé un profil détaillé des réponses immunitaires anti-grippales chez des sujets traités ou non avec des AB [12].

### La prise d'AB induit une dysbiose qui réduit l'efficacité de la réponse humorale anti-grippale

Le VTI est constitué de trois souches virales (H1N1-A/California, H3N2/Texas,

B/Massachusetts) induisant une réponse humorale qui se traduit par la production d'anticorps spécifiques contre ces souches. Aucune différence significative des taux de séroconversion (correspondant au rapport entre le taux d'anticorps spécifiques du virus de la grippe détectés dans le sérum avant et après vaccination) n'a été observée chez les individus traités avec des AB par rapport aux individus non traités. Toutefois, l'ensemble des sujets présente un faible taux de séroconversion, qui peut être lié à une immunité préexistante au virus grippal. Les chercheurs ont donc mené une seconde analyse sur des sujets présentant une faible immunité

préexistante. Ils ont ainsi montré que, dans ce cas, les taux de deux isotypes d'anticorps, les IgA et les IgG1, sont significativement réduits chez les sujets traités par AB par rapport aux sujets non traités.

De plus, chez les patients traités avec les AB, la fonction des anticorps spécifiques anti-influenza produits post-vaccination est également altérée. En effet, l'affinité et la capacité de neutralisation des anticorps spécifiques sont réduites. Tout cela suggère que les perturbations du microbiote entraînent une réduction de la réponse humorale en réponse à la vaccination et donc une sensibilité augmentée au virus grippal.



## La dysbiose induit des signaux pro-inflammatoires

Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la modulation de la réponse antigrippale par le microbiote, les auteurs ont par la suite analysé le transcriptome des cellules sanguines. Ces études ont montré que la prise d'antibiotiques est associée à une surexpression de signaux pro-inflammatoires dont le facteur de transcription AP-1 et le récepteur NR4A. Cette expression est maintenue plus longtemps chez les sujets traités avec les AB par rapport aux individus témoins [12]. Les auteurs ont également observé une augmentation de l'expression de certaines cytokines pro-inflammatoires (l'IL-6, l'IL-8, le CXCL2) après traitement avec les AB. Ces signatures sont similaires à celles retrouvées après vaccination chez les personnes âgées par rapport à des individus sains [10], suggérant que la dysbiose peut être à l'origine d'une signature inflammatoire similaire à celle liée à l'âge.

## Les AB perturbent le métabolome sanguin

Bien que la barrière épithéliale assure le confinement des microorganismes dans l'intestin, le microbiote peut moduler le système immunitaire de deux façons : directement, en envoyant des stimuli microbiens par la circulation systémique, ou bien indirectement par l'intermédiaire de seconds messagers tels que des métabolites. L'absence de différence des taux sanguins de flagelline et des titres d'anticorps sériques anti-LPS entre les sujets vaccinés traités par AB et les sujets vaccinés témoins, est en défaveur de l'hypothèse de la modulation de la réponse antigrippale par une interaction directe entre le microbiote et le système immunitaire.

Le microbiote joue un rôle important dans le métabolisme, notamment par l'intermédiaire de la synthèse d'acides gras volatils, qui sont impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire

[13]. Il est également à l'origine de la conversion des acides biliaires primaires (AcBI) en acides biliaires secondaires (AcBII). Par conséquent, Hagan *et al.* [12] ont par la suite analysé le lien entre le métabolome sanguin et les changements transcriptionnels et cellulaires induits par les AB. Les auteurs ont ainsi observé que les sujets traités par AB présentent une modification importante de leur métabolisme par rapport aux sujets témoins. Les sujets traités avec des AB seuls (sans vaccination) présentent une altération du métabolisme des acides biliaires marquée par une diminution drastique des AcBII, notamment de l'acide lithocholique (ALC)<sup>1</sup> [14]. Remarquablement, cette diminution est fortement corrélée à l'activation de l'inflammasome AP-1/NR4A. Ainsi, ces résultats suggèrent un mécanisme potentiel par lequel le microbiote régule les réponses inflammatoires, qui peuvent affecter la réponse antigrippale chez l'homme.

## Le microbiote : un adjuvant endogène ?

Sachant que la majorité des études ont été réalisées sur des modèles animaux, cette étude publiée dans *Cell* introduit le concept selon lequel le microbiote est capable de moduler la réponse immunitaire en réponse à la vaccination antigrippale chez l'homme. Deux idées phares sont mises en évidence : s'il existe une mémoire immunitaire contre la grippe, malgré les perturbations du microbiote induites par une prise d'antibiotiques, une réponse humorale adaptée est mise en place. Cependant, si la mémoire immunitaire ou bien l'imprinting, c'est-à-dire la réaction immunitaire lorsqu'une personne est exposée pour la première fois à la grippe, n'est pas efficace, la réponse antivirale sera plus sensible aux changements du microbiote suite aux traitements avec

<sup>1</sup> L'ALC est un agoniste puissant de TGR5, un récepteur dont la voie de signalisation inhibe l'inflammasome NLRP3 [14].

des AB. Ce résultat est d'une importance cruciale, car beaucoup de vaccins sont administrés initialement aux enfants qui sont en général exposés à de grandes quantités d'AB [6].

Des souris traitées par AB et vaccinées contre la poliomyélite, un vaccin sans adjuvant comme le VIT, ont une réponse humorale altérée due à la dysbiose. Cependant, cet effet n'est pas observé pour des vaccins avec adjuvant, antidiphthérique ou anti-VIH ou atténués comme celui contre la fièvre jaune [11]. Ces résultats suggèrent que le microbiote pourrait avoir un rôle d'adjuvant endogène dans les vaccins sans adjuvant. Cependant, une étude de 2014 montre que, dans le cas d'un vaccin contre le rotavirus, des souris axéniques ou des souris traitées par AB présentent une protection et une réponse dirigée contre le rotavirus plus durables [15]. Par conséquent, pour avoir une meilleure compréhension de la modulation de la réponse vaccinale par le microbiote, des études avec différents types de vaccins sur de plus grandes cohortes d'individus soumis à différents régimes (antibiotiques ou probiotiques) sont nécessaires. Ces études pourraient aboutir à l'élaboration de nouvelles approches préventives ou thérapeutiques pour augmenter l'efficacité des vaccins. ♦

## Gut microbiome, a key factor influencing the immune responses to influenza vaccine?

### LIENS D'INTÉRÊT

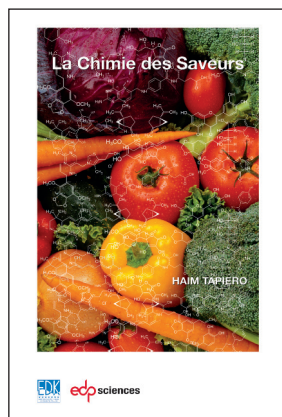
Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

1. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe* 2018 ; 23 : 716-24.
2. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity* 2017 ; 46 : 562-76.
3. Dzidic M, Mira A, Alejandro Artacho, *et al.* Allergy development is associated with consumption of breastmilk with a reduced microbial richness in the first month of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2020 ; 31 : 250-7.

## RÉFÉRENCES

- Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell* 2016 ; 165 : 842-53.
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018 ; 359 : 91-7.
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015 ; 17 : 852.
- Madan JC, Hoen AG, Lundgren SN, et al. Association of cesarean delivery and formula supplementation with the intestinal microbiome of 6-week-old infants. *JAMA Pediatr* 2016 ; 170 : 212-9.
- Gonzalez-Perez G, Hicks AL, Tekieli TM, et al. Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity. *J Immunol* 2016 ; 196 : 3768-79.
- Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr* 2011 ; 159 : 720-5.
- Nakaya HI, Wrammert J, Lee EK, et al. Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 786-95.
- Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. *Immunity* 2014 ; 41 : 478-92.
- Hagan T, Cortese M, Roupael N, et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans. *Cell* 2019 ; 178 : 1313-28.e13.
- Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013 ; 341 : 569-73.
- Guo C, Xie S, Chi Z, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Immunity* 2016 ; 45 : 802-16.
- Uchiyama R, Chassaing B, Zhang B, Gewirtz AT. Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *J Infect Dis* 2014 ; 210 : 171-82.



**L**a cuisine est une science. Il existe une relation étroite entre élaborer une recette et entreprendre une recherche scientifique. Quelle que soit l'origine d'une recette, d'un livre ou inventée, il faudra faire le choix des ingrédients, les mélanger et les cuire de manière appropriée afin de ne pas altérer les substances actives qui composent les ingrédients.

Une fois la cuisson terminée, il faudra analyser le goût et si nécessaire prévoir son amélioration. Améliorer une recette nécessite de connaître le ou les processus qui interviennent dans le développement des arômes, des saveurs et de la texture. Cette approche est similaire à celle développée par le scientifique.

La relation entre l'élaboration des recettes, les substances nutritives qui composent les ingrédients et la santé de l'homme est issue de plusieurs disciplines de la recherche fondamentale et clinique. Au cours des dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont été publiés sur le rôle de la nutrition et la réduction des risques dans les pathologies comme les maladies cardio-vasculaires ou les cancers.

Le but principal de cet ouvrage a été d'identifier la structure chimique des composants actifs des ingrédients utilisés en cuisine (légumes, herbes aromatiques, épices) et qui entrent dans la préparation des recettes pour « végétariens » et « omnivores ».

ISBN : 978-2-7598-1137-3 180 pages



**BON DE COMMANDE**

À retourner à EDP Sciences, 17 avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex A - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La chimie des Saveurs** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Tarifs d'abonnement *m/s* - 2020

**Abonnez-vous**

**à médecine/sciences**

**Bulletin d'abonnement page 678 dans ce numéro de *m/s***

