

► L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par la présence d'une ou plusieurs arthrites (inflammations des articulations) chez l'enfant. Les mécanismes exacts responsables de son développement restent inconnus. Pour de nombreuses maladies inflammatoires, un dialogue altéré entre le microbiote intestinal et son hôte est un élément clé de leur physiopathologie. Les micro-ARN (miARN) fécaux, de petits ARN non codants synthétisés par l'hôte que l'on retrouve dans les fèces, semblent jouer un rôle important dans ce dialogue. Dans l'AJI, si la présence d'une dysbiose et d'une modification du profil des miARN présents dans le sang, dans les cellules et les articulations ont été établies, les spécificités des miARN fécaux des patients n'ont pas été étudiées. Nous discutons, dans cette revue, l'intérêt d'une étude concomitante des miARN fécaux et du microbiote intestinal chez les patients atteints d'AJI, un concept qui apparaît essentiel pour la compréhension de la physiopathologie de cette maladie. ◀

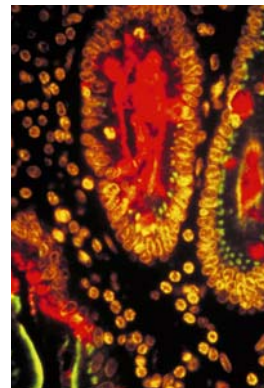
L'arthrite juvénile idiopathique : une physiopathologie encore mal comprise

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est une maladie inflammatoire hétérogène définie par la présence d'une ou plusieurs arthrites persistantes pendant plus de six semaines et débutant avant l'âge de 16 ans. Il s'agit de la maladie rhumatologique pédiatrique la plus fréquente, avec une prévalence estimée entre 3,8 et 400/100 000 enfants [1]. Le terme AJI regroupe sept entités cliniques différentes, définies par l'*International League of Associations for Rheumatology*, selon le nombre d'articulations atteintes et les symptômes associés [2]. On distingue ainsi : l'AJI systémique (ou

Microbiote et miARN intestinaux

Un couple d'acteurs star dans l'arthrite juvénile idiopathique ?

Mathilde Labouret^{1,2}, Ulrich Meinzer^{1,2},
Émilie Viennois¹



¹Inserm, U1149, Centre de recherche sur l'inflammation, Université Paris-Cité, 75018 Paris, France.

²Centre de référence des rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant (RAISE), Service de pédiatrie générale, maladies infectieuses et médecine interne pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris, France.
emilie.viennois@inserm.fr

maladie de Still de l'enfant) ; l'AJI oligoarticulaire (o-AJI) ; l'AJI poly-articulaire (p-AJI) sans facteur rhumatoïde (FR) ; l'AJI polyarticulaire avec FR (ou polyarthrite rhumatoïde juvénile) ; l'AJI associée aux entésopathies ; l'AJI associée au psoriasis (ps-AJI) ; et les arthrites indifférenciées (i-AJI). Le diagnostic d'AJI repose sur un ensemble d'arguments cliniques et biologiques puisqu'actuellement aucun marqueur spécifique unique n'est disponible.

Les causes et mécanismes conduisant au développement de l'AJI restent incomplètement élucidés. Néanmoins, différentes études s'accordent sur le fait que cette maladie résulte d'une association complexe entre des anomalies immunologiques, une susceptibilité génétique et l'influence de facteurs environnementaux. L'inflammation articulaire observée est liée à une accumulation de cellules immuno-inflammatoires (lymphocytes T, B et NK [*natural killer*], cellules dendritiques, macrophages, neutrophiles, etc.) et de synoviocytes (les cellules de la membrane synoviale), ainsi qu'à une production excessive de médiateurs pro-inflammatoires [3]. Cette inflammation peut entraîner une dégradation du cartilage et de l'os avec, pour conséquence, des douleurs chroniques, une impotence fonctionnelle, avec un retentissement sur la croissance de l'enfant et, également, sur ses acquisitions. Des gènes de susceptibilité ont été identifiés. Un certain nombre sont associés au système HLA (antigène des leucocytes humains), soutenant l'hypothèse d'un rôle des lymphocytes T dans cette maladie. D'autres gènes indépendants du système HLA ont également été impliqués, comme *MIF* (*macrophage migration inhibitory factor*), *PTPN22* (*protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*), *SLC11A6* (*solute carrier family 11 member 6*), *WISP3* (*WNT1-inducible-signaling pathway protein 3*) et

Vignette (© Inserm).

TNF α (*tumor necrosis factor alpha*) [4]. Parmi les facteurs environnementaux associés au risque de développer une AJI, des agents infectieux, viraux et bactériens, ou l'exposition à une antibiothérapie, ont été décrits [5,6]. Depuis quelques années, comme c'est le cas pour d'autres maladies inflammatoires chroniques, un intérêt croissant s'est porté sur l'étude du microbiote intestinal et des microARN (miARN) des patients présentant une AJI.

Microbiote intestinal, dysbiose et AJI

Le microbiote est l'ensemble des communautés microbiennes qu'abrite le corps humain. Il est composé majoritairement de bactéries, mais également de virus, de champignons, de protistes, et d'archées, qui cohabitent en symbiose avec l'hôte. Selon l'organe, on distingue différents microbiotes : le microbiote de la peau, celui du tractus intestinal, celui du vagin, celui de la cavité buccale, celui du poumon et celui du tube digestif. Le microbiote gastro-intestinal constitue le plus important d'entre eux. Il est constitué de plus de 10¹³ microorganismes. Il se développe dès la naissance puis évolue considérablement, quantitativement et qualitativement, avec l'âge. Sa composition et son abondance sont façonnées par de nombreux facteurs, comme la nutrition, la génétique, l'environnement, ou les traitements antibiotiques [7]. Le microbiote intestinal est dominé par deux grands groupes de bactéries, les *Firmicutes* (qui représentent 49 à 76 % des bactéries hébergées) et les *Bacteroidetes* (qui représentent 16 à 23 % des bactéries). Ces groupes sont suivis, dans une moindre proportion, par les *Proteobacteria* et les *Actinobacteria* [8]. Ce microbiote joue un rôle essentiel dans le développement et la maturation du système immunitaire. Il assure également une fonction de barrière physique aux agressions et protège la muqueuse intestinale. Un déséquilibre de ce microbiote, ou dysbiose, contribue au développement et au maintien de nombreuses maladies immuno-inflammatoires, dont l'AJI [7]. Plusieurs hypothèses, non exclusives, sont actuellement proposées pour expliquer le rôle de la dysbiose dans la dysrégulation du système immunitaire. Une modification délétère pour le microbiote pourrait en effet augmenter la perméabilité intestinale, favoriser le passage de molécules issues des micro-organismes, ou MAMPs (*microbe-associated molecular patterns*), ayant des propriétés immunomodulatrices, et/ou activer directement les cellules immunitaires intestinales, à l'origine de réponses au niveau systémique. Le microbiote intestinal semble indispensable à la survenue d'une arthrite. En effet, des souris pourtant génétiquement prédisposées au développement spontané d'une arthrite auto-immune (par délétion du gène codant l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 [IL-1Ra]), élevées dans un environnement dépourvu de microorganisme (*germ-free*), ne développent pas d'arthrite [9]. Les associations faites entre la prise d'antibiotiques ou le mode d'accouchement et la survenue d'une AJI ont révélé le rôle important de la dysbiose dans cette maladie. Les antibiotiques altèrent en effet temporairement le microbiote intestinal et plusieurs études ont révélé une association entre l'utilisation d'antibiotiques et la survenue d'une AJI [6, 10]. De même, une plus grande fréquence d'AJI est observée chez les enfants nés par césarienne par rapport à ceux nés par accouchement par voie basse [11, 12]. Le mode d'accouchement influence la composition du micro-

biote : les enfants nés par césarienne ont un microbiote moins riche et moins diversifié puisqu'établi essentiellement à partir des bactéries environnementales et des bactéries résidentes de la peau [13, 14].

Le cas d'une patiente présentant une forme sévère d'AJI a été rapporté par Lillemor Berntson (*Department of Women's and Children's Health*, université d'Uppsala, Suède). L'évolution de sa maladie a été considérablement améliorée par la mise en place d'une nutrition entérale exclusive, en association avec un changement important de son microbiote [45], soutenant le rôle de ce dernier sur l'évolution de l'arthrite [15]. Moduler le microbiote et sa diversité chez le patient, par des approches comme l'administration de probiotiques, pourrait ainsi être une piste de traitement intéressante.

La composition du microbiote intestinal a été étudiée chez des patients présentant une d'AJI. Plusieurs études ont montré l'existence d'une dysbiose chez ces patients (*Tableau 1*). Néanmoins, les résultats de ces études restent hétérogènes et leur comparabilité limitée. Elles s'intéressent en effet à des tailles de cohortes, des types d'AJI, des activités de la maladie, des traitements, et des patients d'origine géographique différente. Leurs résultats ne permettent donc pas de détacher un profil de microbiote précis qui serait spécifique de la maladie. Cependant, plusieurs d'entre elles mettent en évidence, chez les patients AJI, une diminution globale de la richesse bactérienne [16-18], une modification de l'abondance de certains organismes, comme *Faecalibacterium* ou *Faecalibacterium prausnitzii* [16, 19, 20], ou une augmentation de l'abondance d'autres bactéries, comme *Ruminococcaceae* [16], *Bacteroides* ou *Bacteroides fragilis* [19-23].

Si l'existence d'une dysbiose semble établie chez ces patients, les études de fonctionnalité permettant de mieux comprendre les conséquences de ces altérations sont peu nombreuses et ne sont que prédictives. Stoll *et al.* ont montré une altération de la voie métabolique du tryptophane [24] et du butyrate [20] pouvant participer à l'inflammation observée au cours de l'AJI. Di Paola *et al.* ont souligné un enrichissement des fonctions de motilité bactérienne, incluant l'assemblage flagellaire et le chimiotactisme bactérien, pouvant faciliter la pénétration des bactéries dans le mucus et ainsi favoriser un possible passage à travers la barrière intestinale [16]. Enfin, Qian *et al.* ont observé une diminution significative de bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte, connus pour leurs propriétés immunomodulatrices [18].

La compréhension du rôle de la dysbiose dans le développement de l'AJI reste donc essentielle à avoir, afin d'élaborer des stratégies de prévention, de dépistage et afin

d'identifier des cibles thérapeutiques. Cependant, la participation de cette dysbiose au développement de l'arthrite est encore incomprise. L'étude des miARN fécaux, sécrétés par les cellules intestinales, et dont certains sont corrélés à des membres bactériens du microbiote, pourrait ainsi être une aide à la compréhension des mécanismes par lesquels la dysbiose influence l'apparition de la maladie.

Les micro-ARN et l'AJI

Les micro-ARN (miARN) sont de courts ARN non codants d'environ 22 nucléotides qui participent à la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes. Ils sont transcrits à partir de l'ADN génomique sous la forme de longs précurseurs, les *primary-miARN* (pri-miARN). Dans le noyau, ce pri-miARN est clivé pour former un pré-miARN qui sera exporté dans le cytosol de la cellule, où il sera clivé pour former un duplex de miARN. Le miARN mature, simple brin, se lie à la région 3'-UTR (*untranslated region*) de son ARN messager (ARNm) cible, par complémentarité de séquence. Dans la majorité des cas, la liaison du miARN induit la dégradation de l'ARNm cible ou l'inhibition de sa traduction en protéine [25]. Les miARN circulent de façon stable dans le sang périphérique. Ils sont également retrouvés dans différents liquides biologiques, comme l'urine, la salive, les larmes, les selles ou le liquide articulaire [26]. Ils assurent de nombreuses fonctions biologiques et jouent notamment un rôle essentiel dans le développement, la fonction et la régulation des cellules immunitaires [27]. Une modification du profil d'expression de ces miARN a été associée au développement de maladies immuno-inflammatoires, comme l'arthrite [28].

En ce qui concerne l'AJI, quelques équipes se sont intéressées aux miARN intracellulaires, plasmatiques et sériques des patients et de nombreux miARN se sont révélés être dérégulés chez les enfants présentant une AJI (Tableau II). Certain de ces miARN jouent un rôle important dans la régulation immunitaire (maturation et différenciation des lymphocytes T, des monocytes, polarisation des macrophage et des lymphocytes T en lymphocytes Th17, etc.), renforçant l'hypothèse de leur implication dans cette maladie inflammatoire [27, 29]. Cependant, la plupart de ces études n'ont portées que sur un nombre restreint de miARN. Seuls quelques auteurs ont utilisé une approche par analyse sur des *microarray* et très peu ont opté pour une méthode d'analyse par séquençage haut débit. L'hétérogénéité des cohortes de patients étudiés et les différences de méthodologies ne permettent pas d'identifier de façon consensuelle un ou plusieurs miARN spécifiquement modulés dans cette maladie.

Kamiya *et al.* et Ma *et al.* ont examiné la présence de cinq miARN chez des patients, dans le sérum, pour les premiers, et le plasma, pour les seconds. Tous deux ont mis en évidence une augmentation du taux de miR-223 chez les patients présentant une AJI [30, 31]. Schulert *et al.* ont, pour leur part, détecté une différence d'expression de 110 miARN dans les cellules mononucléées du sang périphérique de patients présentant une AJI systémique actifs, comparés à des patients inactifs présentant une ou des sujets sains [32]. Parmi ces miARN, ils se sont particulièrement intéressés au miR-125a-5p, impliqué dans la polarisation monocyttaire, et ont montré que son expression était augmentée chez les patients actifs présentant une AJI systémique, comparés à des patients inactifs ou présentant une AJI polyarticulaire.

Une signature miARN spécifique de l'AJI a été mise en évidence par plusieurs auteurs. Nziza *et al.* ont comparé les miARN rapportés comme dérégulés chez les patients présentant une AJI, à ceux observés chez les patients présentant une polyarthrite rhumatoïde [27]. Si certains de ces miARN sont communs, comme miR-223, impliqué dans la différenciation myéloïde, miR-26a dans la formation d'ostéoclastes et miR-132, un miARN anti-inflammatoire, certains semblent être exclusivement associés à l'AJI. Ces auteurs ont également comparé le profil d'expression des miARN dans le liquide articulaire de patients présentant une AJI ou présentant une arthrite septique liée à *Kingella kingae*. Dix-neuf miARN ont été spécifiquement identifiés dans l'AJI, et trois d'entre eux, combinés, les miR-6764-5p, miR-155 et miR-146a-5p, pourraient être utilisés comme biomarqueurs de l'AJI [33]. Récemment, Rajendiran *et al.* ont analysé l'expression des miARN dans les cellules mononucléées du sang périphérique et dans les cellules synoviales monocytaires chez des patients présentant une AJI polyarticulaire. Ils ont identifié 234 miARN qui étaient régulés spécifiquement au niveau du site inflammatoire. Parmi ces miARN, un grand nombre semblent impliqués dans la régulation des voies métaboliques et du stress oxydant [34].

Si l'ensemble de ces études s'accorde sur l'existence d'une dérégulation du profil des miARN dans l'AJI et sur leur rôle dans la réponse immunitaire, les miARN identifiés diffèrent selon le compartiment biologique étudié. Aucune étude ne s'est cependant intéressée jusqu'à présent aux miARN fécaux.

L'intérêt de l'étude du dialogue entre microARN fécaux et microbiote intestinal dans l'AJI

Les miARN intestinaux sont produits majoritairement par les cellules épithéliales intestinales. Ils se retrouvent en grande quantité dans la lumière intestinale et donc dans les selles [35]. Au niveau de la lumière intestinale, ces miARN peuvent interférer avec le microbiote. Les interactions entre les miARN intestinaux et le microbiote intestinal ont été étudiées, particulièrement dans le contexte des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [36]. Liu *et al.* ont ainsi montré que les miARN intestinaux, isolés à partir de matières fécales de patients, pouvaient réguler l'expression de gènes bactériens et affecter ainsi la croissance de bactéries intestinales, ainsi que façonner la composition du microbiote intestinal [35]. À l'inverse, le microbiote intestinal peut réguler l'expression de ces miARN. En effet, Viennois *et al.* ont constaté que des souris élevées dans un environnement dépourvu de micro-organisme (*germ-free*) et donc axéniques (dépourvues de microbiote) présentaient un profil de miARN qui était différent de celui de souris

Références	Pays	Patients	Traitement	Méthode Source d'ADN Séquençage	Diminution de l'abondance	Augmentation de l'abondance	Alpha diversité	Beta diversité
[19]	États-Unis	25 ERA 13 CS	Pas d'ATB depuis 6 mois	Amplification de la région V4 du gène codant l'ARNr 16s Illumina Miseq, Hiseq2000	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Lachnospiraceae</i>	<i>Bifidobacterium Bacteroides (ns)</i> <i>Akkermansia muciniphila (ns)</i>	Pas de différence (Shannon et diversité phylogénétique)	La majorité des AJI sont regroupées avec les CS, identification de deux clusters ERA (<i>PCoA, Unifrac</i>)
[21]	Finlande	13 o-AJI 15 p-AJI FR- 1 p-AJI FR+ 1 ERA 27 CS	Pas de DMARD Pas de corticothérapie Pas d'ATB récent	Amplification de la région V4-V5 du gène codant l'ARNr 16s Ion Torrent	<i>Firmicutes</i> <i>Lentisphaerae</i> présent uniquement chez les sujets sains	<i>Bacteroidetes</i> <i>Bacteroides</i> <i>Actinobacteria</i> et <i>Fusobacteria</i> présents uniquement chez les patients AJI	Pas de différence (Chao 1, Shannon, Simpson)	/
[16]	Italie	10 p-AJI 19 ERA 29 CS	Pas d'ATB depuis 3 mois	Amplification de la région V5-V6 du gène codant l'ARNr 16s Roche 454	<i>Peptostreptococcaceae</i> (ERA) <i>Clostridiaceae 1</i> (ERA) <i>Faecalibacterium (ns)</i> (non ERA)	<i>Ruminococcaceae</i> (p-AJI et ERA) <i>Veillonellaceae</i> (non ERA) <i>Clostridium cluster XIVb</i> (ERA)	Diminution de la diversité chez les AJI (Chao 1)	Plus de similarité entre les p-AJI et les ERA qu'avec les CS (<i>PCoA, Bray Curtis</i> et <i>unifrac non pondérée</i>)
[23]	Pays-Bas	8 p-AJI FR- 22 CS	Pas de DMARD Pas d'ATB depuis 3 mois	15 pro, amorces de réaction de polymérisation en chaîne spécifiques de phylum marquées par fluorescence	<i>Alistipes finegoldii</i> , <i>Prevotella multisacharivorax</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	Pas de différence (Shannon)	Différence entre les AJI et les CS en (PLS-DA, au niveau du phylum <i>bacteroidetes</i>)
[22]	Inde	33 ERA 14 CS	Pas d'ATB, de stéroïdes, de DMARD ou d'immunosup- presseurs depuis 6 semaines Pas de biothérapie	Amplification de la région V3 du gène codant l'ARNr 16s Illumina Hiscan SQ	<i>Prevotellaceae</i> <i>Prevotella</i>	<i>Bacteroidaceae</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Bacteroides</i> <i>Enterococcus</i> <i>Klebsiella</i>	Pas de différence (Chao 1, ACE, Shannon, Simpson)	Plus grande dispersion des ERA par rapport aux CS (<i>PCoA, Unifrac pondéré</i>)

[20]	États-Unis	30 ERA 19 CS	Pas de traitement immunosuppresseur sauf corticothérapie si inférieure à 2 semaines. Pas d'ATB depuis 3 mois	Amplification de la région V4 du gène codant l'ARNr 16s Illumina HiSeq et Miseq	Faecalibacterium prausnitzii A2-165 strain (ns)	Bacteroides fragilis Faecalibacterium prausnitzii L2/6 strain	/	Différence entre les ERA et les CS (PCoA, Bray Curtis)
					Italie :	Allobaculum Gemellaceae Propionibacterium acnes Turicibacter		
[17]	Italie, Pays-Bas	79 CS Pays-Bas : 14 o-AJI 4 p-AJI FR- 2 ERA 1 ps-AJI 28 CS	Pas de DMARD Pas de corticothérapie	Amplification de la région V1-V3 du gène codant l'ARNr 16s Roche 454	Pays-Bas : pas de différence significative	Pays-Bas : pas de différence significative		Différence entre les AJI et les CS dans les deux cohortes (PCoA, UniFrac non pondéré)
					Italie :	Anaerostipes Dialister Lachnospira Roseburia		
[18]	RPC	17 o-AJI 9 p-AJI 14 ERA 42 CS	Pas de DMARD, de stéroïdes ou de biothérapie	Amplification de la région V3-V4 du gène codant l'ARNr 16s Illumina Miseq	Anaerostipes Dialister Lachnospira Roseburia	Anaerostipes Dialister Lachnospira Roseburia		Différence entre les AJI et les CS (PCoA, Bray Curtis)
					Italie :			

Tableau 1. Comparaison du profil du microbiote fécal de patients AJI par rapport à des sujets sains. ACE : abundance-based coverage estimate ; ARNr : ARN ribosomal ; ATB : antibiotiques ; CS : contrôles sains ; DMARD : disease-modifying antirheumatic drugs ; ERA : AJI associée aux enthésites ; FR : facteur rhumatoïde ; I-AJI : AJI indifférenciée ; ns : non significatif ; o-AJI : AJI oligo-articulaire ; p-AJI : AJI poly-articulaire ; PLS-DA : partial least squares discriminant analysis ; ps-AJI : AJI associée au psoriasis ; RPC : République populaire de Chine.

Référence	Pays	Patients	Localisation	Méthode de détection	Augmentation d'expression	Diminution d'expression
[30]	Japon	9 p-AJI FR - 7 p-AJI FR + 8 s-AJI 8 CS	Sérum	RT-qPCR pour 5 miARN (miR-16, miR-132, miR-146a, miR-155, miR-223)	miR-223 chez les s-AJI en phase active comparés à la phase inactive ou aux CS	
[31]	RPC	43 o-AJI 37 p-AJI 29 SPA juvénile 30 CS	Plasma	Analyse par <i>microarray</i> puis RT-qPCR pour 5 miARN (miR-16, miR-132, miR-146a, miR-155, miR-223)	miR-16 miR-146a miR-223 chez les o-AJI et p-AJI comparés aux SPA juvéniles ou CS	miR-132 chez les o-AJI et les p-AJI comparés aux SPA juvéniles ou aux CS miR-155 chez les p-AJI comparés aux SPA juvéniles ou aux CS et chez les o-AJI comparés aux CS
[40]	RPC	40 s-AJI 40 o-AJI 25 p-AJI 40 CS	Plasma	Analyse par <i>microarray</i> chez 5 s-AJI et 5 CS puis RT-qPCR pour 5 miARN (miR-26a, miR-145, miR-1237, miR-1228, miR-181a)	miR-26a chez les s-AJI miR-145 chez les o-AJI et les s-AJI	
[41]	Égypte	10 AJI 15 CS	Cellules mono-nucléées du sang périphérique	RT-qPCR pour le miR-155	miR-155	
[42]	RPC	16 AJI FR + 22 CS	Cellules mono-nucléées du sang périphérique, lymphocytes T CD4 ⁺	RT-qPCR pour le miR-125b		miR-125b
[43]	RPC	20 s-AJI actifs 20 CS	Cellules mono-nucléées du sang périphérique	RT-qPCR pour 2 miARN (miR-19a et miR-21)		miR-19a miR-21
[44]	États-Unis	35 p-AJI FR- 43 CS	Neutrophiles	Analyse par <i>microarray</i> puis validation en RT-PCR chez 4 AJI et 4 CS pour 7 miARN (miR-34a, miR-127-3p, miR-379, miR-409-3p, miR-494, miR-551-a, miR-933)	miR-34a miR-127-3p miR-379 miR-409-3p miR-551-a	

Tableau II. miARN ayant une expression différente chez des patients présentant une AJI, comparativement à des sujets sains. CS : contrôles sains ; FR : facteur rhumatoïde ; miARN : micro-ARN ; o-AJI : AJI oligo-articulaire ; p-AJI : AJI poly-articulaire ; ps-AJI : AJI associée au psoriasis ; RT-qPCR : *reverse transcriptase-quantitative polymerase chain reaction* ; s-AJI : AJI systémique ; SPA : spondylarthrite ankylosante ; RPC : République populaire de Chine.

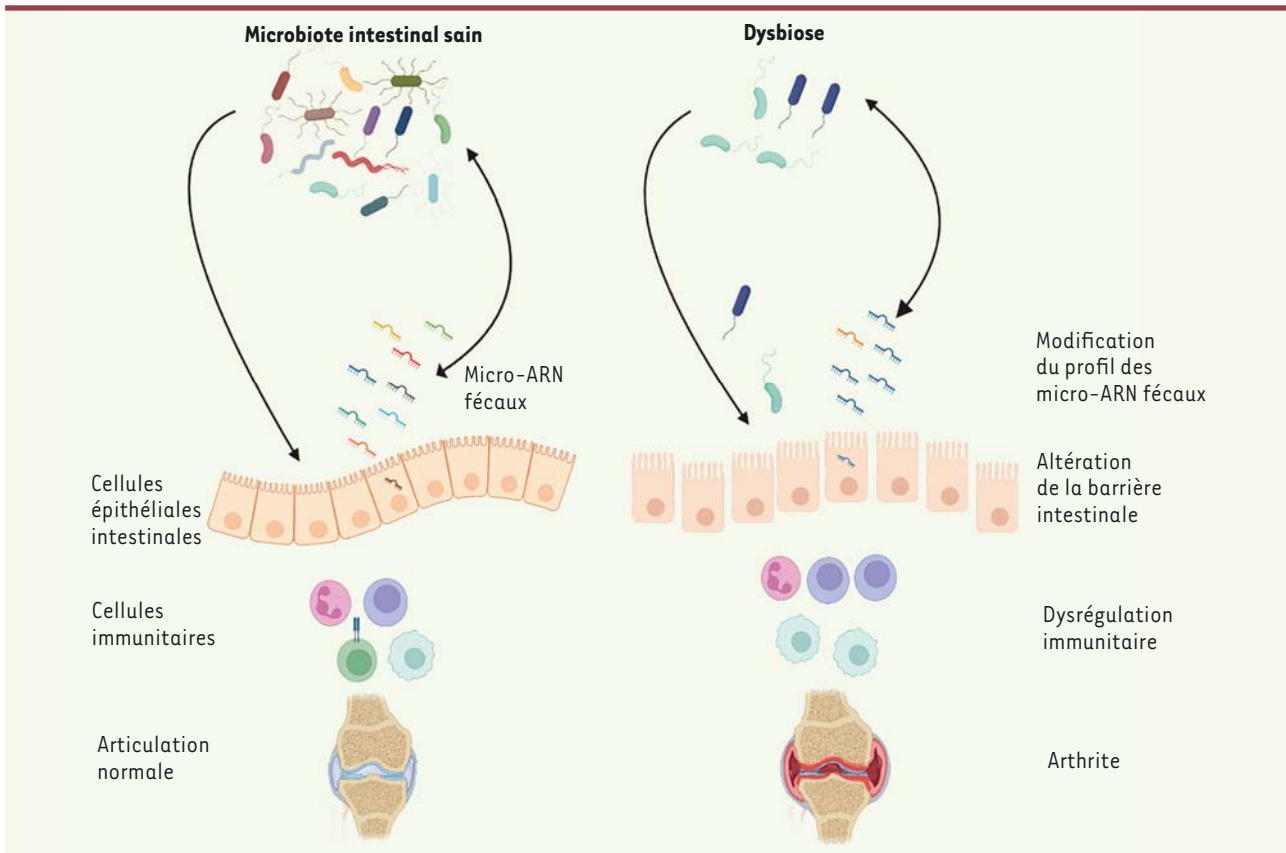


Figure 1. Relation entre microbiote intestinal et micro-ARN fécaux pouvant participer à la physiopathologie de l'arthrite juvénile idiopathique (réalisé avec BioRender.com).

élevées conventionnellement et donc pourvues de microbiote. Viennois *et al.* ont également montré que coloniser les souris axéniques avec des microbiotes qui sont associés au développement d'une inflammation intestinale, résulte en l'apparition de profils de miARN fécaux qui sont différents de ceux de souris ayant reçu un microbiote de souris « saines » [37]. Un échange reposant sur les miARN intestinaux semble donc exister entre les cellules de l'hôte et le microbiote intestinal, les miARN étant capables de remodeler la composition du microbiote intestinal, et, inversement, le profil des miARN fécaux produits par l'hôte étant influencé par la composition du microbiote intestinal.

Le champ de la recherche sur les miARN fécaux s'est beaucoup développé dans le contexte des MICI, des maladies dans lesquelles une dysbiose et une augmentation de la perméabilité intestinale sont désormais bien documentées. Certains miARN se sont révélés être, ou possiblement être, des biomarqueurs ou des cibles thérapeutiques [36,38]. Schönauen *et al.* ont comparé l'expression d'un panel de miARN dans les selles et le sérum de patients présentant une MICI et de sujets sains. Ils ont observé une différence plus importante des miARN dans les selles par rapport au sérum entre les donneurs sains et les patients présentant une MICI [39]. Si les altérations du microbiote intestinal ou des miARN sanguins, intracellulaires et intra-articulaires ont été détaillées individuellement dans l'AJI, le profil d'expression des miARN fécaux et leur action conjointe avec le microbiote intestinal dans la physiopathologie de l'AJI n'ont pas été étudiés.

L'étude des miARN fécaux et du microbiote intestinal, dans une population de patients atteints d'AJI, comparée à des sujets sains, apparaît donc essentielle afin de comprendre les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'AJI.

Conclusion

De plus en plus d'études suggèrent qu'une dysbiose, d'une part, et une modification du profil des miARN, d'autre part, pourraient contribuer au développement de l'AJI. Le profil des miARN au cours de la maladie a été étudié dans le sang, en intracellulaire et intra-articulaire. Cependant, aucune étude n'a concerné le profil des miARN dans les selles. Pourtant, les miARN fécaux peuvent façonner le microbiote intestinal, et, inversement, le microbiote peut moduler le profil de ces miARN. Une modification du dialogue entre miARN fécaux et microbiote intestinal, tous deux acteurs intervenant dans la régulation de la réponse immunitaire, pourrait contribuer au déséquilibre immunitaire et à l'inflammation articulaire observée dans l'AJI (Figure 1). ♦

Gut microbiota and miRNA: A couple of star actors in idiopathic juvenile arthritis?

REMERCIEMENTS

Mathilde Labouret remercie l'agence régionale de santé Île-de-France, l'assistance publique-hôpitaux de Paris et Sorbonne université pour leur soutien dans le cadre de la bourse année recherche.

LIENS D'INTÉRÊT

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

RÉFÉRENCES

1. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014 ; 81 : 132-7.
2. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 390-2.
3. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, et al. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021 ; 19 : 135.
4. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011 ; 377 : 2138-49.
5. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015 ; 49 : 253-61.
6. Horton DB, Scott FI, Haynes K, et al. Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. *Pediatrics* 2015 ; 136 : e333-43.
7. De Filippo C, Di Paola M, Giani T, et al. Gut microbiota in children and altered profiles in juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun* 2019 ; 98 : 1-12.
8. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015 ; 37 : 47-55.
9. Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LAB, Koenders MI, et al. Stimulation of TLR2 and TLR4 differentially skews the balance of T cells in a mouse model of arthritis. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 205-16.
10. Arvonen M, Virta LJ, Pokka T, et al. Repeated exposure to antibiotics in infancy: a predisposing factor for juvenile idiopathic arthritis or a sign of this group's greater susceptibility to infections? *J Rheumatol* 2015 ; 42 : 521-6.
11. Carlens C, Jacobsson L, Brandt L, et al. Perinatal characteristics, early life infections and later risk of rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1159-64.
12. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ; 137 : 587-90.
13. Shao Y, Forster SC, Tsiliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature* 2019 ; 574 : 117-21.
14. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, et al. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016 ; 16 : 86.
15. Berntson L. Anti-inflammatory effect by exclusive enteral nutrition (EEN) in a patient with juvenile idiopathic arthritis (JIA): brief report. *Clin Rheumatol* 2014 ; 33 : 1173-5.
16. Di Paola M, Cavalieri D, Albanese D, et al. Alteration of Fecal Microbiota Profiles in Juvenile Idiopathic Arthritis. Associations with HLA-B27 Allele and Disease Status. *Front Microbiol* 2016 ; 7 : 1703.
17. Dijkhuizen EHP van, Del Chierico F, Malattia C, et al. Microbiome Analytics of the Gut Microbiota in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2019 ; 71 : 1000-10.
18. Qian X, Liu Y-X, Ye X, et al. Gut microbiota in children with juvenile idiopathic arthritis: characteristics, biomarker identification, and usefulness in clinical prediction. *BMC Genomics* 2020 ; 21 : 286.
19. Stoll ML, Kumar R, Morrow CD, et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014 ; 16 : 486.
20. Stoll ML, Weiss PF, Weiss JE, et al. Age and fecal microbial strain-specific differences in patients with spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2018 ; 20 : 14.
21. Tejesvi MV, Arvonen M, Kangas SM, et al. Faecal microbiome in new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016 ; 35 : 363-70.
22. Aggarwal A, Sarangi AN, Gaur P, et al. Gut microbiome in children with enthesitis-related arthritis in a developing country and the effect of probiotic administration. *Clin Exp Immunol* 2017 ; 187 : 480-9.
23. Muller PH, Meij TGJ de, Westedt M, et al. Disturbance of Microbial Core Species in New-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr Infect Dis* 2017 ; 12 : 131-5.
24. Stoll ML, Kumar R, Lefkowitz EJ, et al. Fecal metabolomics in pediatric spondyloarthritis implicate decreased metabolic diversity and altered tryptophan metabolism as pathogenic factors. *Genes Immun* 2016 ; 17 : 400-5.
25. Winter J, Jung S, Keller S, et al. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 2009 ; 11 : 228-34.
26. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010 ; 56 : 1733-41.
27. Nziza N, Duroux-Richard I, Apparailly F. MicroRNAs in juvenile idiopathic arthritis: Can we learn more about pathophysiological mechanisms? *Autoimmun Rev* 2019 ; 18 : 796-804.
28. O'Connell RM, Rao DS, Baltimore D. microRNA regulation of inflammatory responses. *Annu Rev Immunol* 2012 ; 30 : 295-312.
29. Orczyk K, Smolewska E. The Potential Importance of MicroRNAs as Novel Indicators How to Manage Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis More Effectively. *J Immunol Res* 2021 ; 2021 : 9473508.
30. Kamiya Y, Kawada J, Kawano Y, et al. Serum microRNAs as Potential Biomarkers of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rheumatol* 2015 ; 34 : 1705-12.
31. Ma X, Wu F, Xin L, et al. Differential plasma microRNAs expression in juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2016 ; 26 : 224-32.
32. Schuler G, Fall N, Harley JB, et al. Monocyte MicroRNA Expression in Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Implicates MicroRNA-125a-5p in Polarized Monocyte Phenotypes. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016 ; 68 : 2300-13.
33. Nziza N, Jezorski E, Delpont M, et al. Synovial-Fluid miRNA Signature for Diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Cells* 2019 ; 8 : 1521.
34. Rajendiran A, Klemm P, Schippers A, et al. miR-23a contributes to T cellular redox metabolism in juvenile idiopathic oligoarthritis. *Rheumatol* 2022 ; 61 : 2694-703.
35. Liu S, Cunha AP da, Rezende RM, et al. The Host Shapes the Gut Microbiota via Fecal microRNA. *Cell Host Microbe* 2016 ; 19 : 32-43.
36. Casado-Bedmar M, Viennois E. MicroRNA and Gut Microbiota: Tiny but Mighty—Novel Insights into Their Cross-talk in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Therapeutics. *J Crohns Colitis* 2022 ; 16 : 992-1005.
37. Viennois E, Chassaing B, Tahsin A, et al. Host-derived fecal microRNAs can indicate gut microbiota healthiness and ability to induce inflammation. *Theranostics* 2019 ; 9 : 4542-57.
38. Masi L, Capobianco I, Magri C, et al. MicroRNAs as Innovative Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease and Prediction of Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2022 ; 23 : 7991.
39. Schönaufen K, Le N, Arnim U von, et al. Circulating and Fecal microRNAs as Biomarkers for Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2018 ; 24 : 1547-57.
40. Sun J, Feng M, Wu F, et al. Plasma miR-26a as a Diagnostic Biomarker Regulates Cytokine Expression in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Rheumatol* 2016 ; 43 : 1607-14.
41. Lashine YA, Salah S, Aboelenen HR, et al. Correcting the expression of miRNA-155 represses PP2Ac and enhances the release of IL-2 in PBMCs of juvenile SLE patients. *Lupus* 2015 ; 24 : 240-7.
42. Fan Z-D, Cao Q, Huang N, et al. MicroRNA-125b regulates Th17/Treg cell differentiation and is associated with juvenile idiopathic arthritis. *World J Pediatr* 2020 ; 16 : 99-110.
43. Li H-W, Xie Y, Li F, et al. Effect of miR-19a and miR-21 on the JAK/STAT signaling pathway in the peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Exp Ther Med* 2016 ; 11 : 2531-6.
44. Hu Z, Jiang K, Frank MB, et al. Complexity and Specificity of the Neutrophil Transcriptomes in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 27453.
45. Berntson L, Agback P, Dicksved J. Changes in fecal microbiota and metabolomics in a child with juvenile idiopathic arthritis (JIA) responding to two treatment periods with exclusive enteral nutrition (EEN). *Clin Rheumatol* 2016 ; 35 : 1501-6.

TIRÉS À PART
E. Viennois

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la Société Française de Myologie
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire FILNEMUS
www.filmemus.fr

