



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Alimentation et rhumatismes inflammatoires



Nutrition and chronic inflammatory diseases

Luca Semerano^{a,*,b,c}, Chantal Julia^{d,e,f}, Ouidade Aitisha^c, Marie-Christophe Boissier^{a,b,c}

^a Inserm UMR 1125, Sorbonne Paris Cité, université Paris 13, 1, rue de Chablis, 93017 Bobigny, France

^b Sorbonne Paris Cité, université Paris 13, 1, rue de Chablis, 93017 Bobigny, France

^c Service de rhumatologie, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 125, rue de Stalingrad, 93017 Bobigny, France

^d Équipe de recherche en épidémiologie nutritionnelle (EREN), centre d'épidémiologie et statistiques, Sorbonne Paris Cité, université Paris 13, 1, rue de Chablis, 93017 Bobigny, France

^e Inserm U1153, Inra U1125, Cnam, 1, rue de Chablis, 93017 Bobigny, France

^f Département de santé publique, hôpitaux universitaires Paris-Seine-Saint-Denis, Assistance Publique-hôpitaux de Paris (AP-HP), 125, rue de Stalingrad, 93017 Bobigny, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 12 juillet 2016

Disponible sur Internet le 9 septembre 2016

Mots clés :

Nutrition

Polyarthrite rhumatoïde

Inflammation

Régime

Acides gras

Intestin

RÉSUMÉ

L'alimentation est un facteur environnemental majeur de la santé humaine. Un rôle physiopathologique ou thérapeutique de l'alimentation dans les rhumatismes inflammatoires est suggéré par des études épidémiologiques et interventionnelles, respectivement. Néanmoins, les associations retrouvées entre la nutrition et ces maladies sont souvent faibles et contradictoires, et les essais cliniques portant sur la nutrition souffrent de défauts méthodologiques. D'autre part, il existe de plus en plus de preuves expérimentales que les micronutriments issus de l'alimentation peuvent influencer l'immunité intestinale et systémique à travers une relation complexe qui implique la participation du microbiote intestinal, et intervenir potentiellement dans la pathogenèse des maladies inflammatoires. Cette interaction complexe ne peut pas être manipulée à visée diagnostique, préventive ou thérapeutique à l'heure actuelle, et la pertinence pour la pathologie humaine des résultats expérimentaux obtenus chez l'animal ou in vitro n'est pas établie. Les nouvelles méthodes d'analyse à haut débit (les -omiques) pourraient permettre d'encadrer ces résultats dans une approche de biologie de système qui prennent en compte la complexité des interactions en jeu. L'association avec des cohortes avec intégration des données cliniques et biologiques en longitudinal pourrait donner une nouvelle impulsion à la recherche sur les liens entre nutrition et rhumatismes inflammatoires.

© 2016 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Nutrition is a major environmental factor for human health. Both epidemiological and interventional studies in inflammatory rheumatic diseases (IRDs) suggest that nutrition may have a pathophysiological role or a therapeutic effect in IRDs, respectively. Nevertheless, the strength of the associations in epidemiological studies is often weak, and the findings are inconsistent. Methodological issues question the results of diet intervention trials. On the other side, mounting evidence suggests that micronutrients may affect both intestinal and systemic immune response via a complex network of interactions involving the intestinal microbiota. Currently, this amount of data has not provided any diagnostic, preventive or therapeutic tool for IRDs. Moreover, the relevance of these results, obtained in animal models or in vitro experiments, is not established. Novel high-throughput technologies (the -omics) may allow to appraise these findings in a system biology approach. The association with large longitudinal studies with interfaces between biological and clinical databases may give new impulsion to the research on the subject.

© 2016 Société Française de Rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : luca.semerano@avc.aphp.fr (L. Semerano).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.monrhu.2016.07.001>

1878-6227/© 2016 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

L'intestin est l'une des barrières épithéliales qui constituent l'interface entre les organismes pluricellulaires et l'environnement. Cette barrière héberge aussi une énorme variété de microorganismes, le microbiote, en interaction dynamique avec l'organisme hôte [1]. Le microbiote est composé d'eucaryotes, bactéries, et virus et comprend plus de 5 millions de gènes assurant des fonctions biologiques bénéfiques pour l'hôte, comme la dégradation et le métabolisme de substances autrement indigestibles, la synthèse de vitamines et d'autres métabolites [1].

Aussi, la barrière intestinale assure le trafic sélectif de substances de l'extérieur à l'intérieur de l'organisme, ce qui impose une surveillance stricte de la part du système immunitaire, mise en œuvre grâce au tissu lymphoïde intestinal qui est très développé et hautement spécialisé. Celui-ci est constamment défié par de nombreux antigènes et il doit garantir la tolérance vers la plupart d'entre eux tout en gardant un état d'alerte immunitaire vers des insultes potentiellement pathologiques.

Une interaction complexe a donc lieu au cours de la vie entre les métabolites issus du régime alimentaire, le microbiote et l'individu.

Dans cette interaction entre immunité et environnement, médiée par les micro-organismes résidents, les composantes du régime alimentaire interagissent avec le terrain génétique de l'individu pour en déterminer l'état de santé ou de maladie.

Les métabolites peuvent influencer l'expression phénotypique ultime des gènes par des différents mécanismes dont : d'une part, des mécanismes épigénétiques : acétylation ou méthylation de l'ADN des histones et d'autres ribonucléoprotéines (par exemple les folates, la S-adenosyl méthionine, la vitamine B12) ; d'autre part, une régulation de la transcription par un complexe ligand-récepteur (caroténoïdes, vitamine D) ; enfin une activation de voies de signalisation intracellulaires (acides gras à chaîne longue [2], anti-oxydants, produits du métabolisme bactérien comme les acides gras à chaîne courte [SCFA]) [3].

Il reste néanmoins difficile d'obtenir des données mécanistiques sur l'influence de l'alimentation sur le système immunitaire. Les données dont nous disposons sont limitées par la difficulté d'extrapoler les résultats des études *in vitro* à des systèmes complexes, par l'absence de modèles animaux pertinents, par la superposition de facteurs confondants et l'impossibilité d'établir des liens de causalité dans les études observationnelles, et par les biais et la durée limitée des études interventionnelles.

Une nouvelle impulsion a été donnée par les dernières acquisitions sur les interactions entre métabolisme cellulaire et réponse immune, par la meilleure caractérisation des populations cellulaires grâce aux cytomètres en flux multicolores et par l'étude du microbiote. Les nouvelles techniques de séquençage à haut débit de l'ADN ont permis d'acquérir des informations sur les populations microbiennes intestinales sans besoin de les isoler en culture et d'établir un lien entre diversité alimentaire et diversité du microbiote intestinal. Même si les données de métagénomique ne permettent pas de vérifier la causalité dans les associations retrouvées (par exemple entre une maladie et la prévalence de certaines populations microbiennes), toutes ces avancées promettent de mieux éclaircir le rôle de la nutrition dans les maladies inflammatoires.

Il est admis que le régime alimentaire pourrait, d'une part, moduler la prédisposition aux maladies inflammatoires chroniques et donc jouer un rôle dans la pathogenèse de ces maladies ; d'autre part, avoir un rôle thérapeutique.

Les variables en cause sont le système immunitaire intestinal et la fonction de barrière de la muqueuse (Encadré 1), le microbiote intestinal (Encadré 2) et la présence dans le régime de substances ayant un rôle immunomodulateur (métabolisées ou pas par le microbiote) (Encadrés 3 et 4).

Encadré 1 : Le système immunitaire la barrière intestinale

Dans le tissu lymphoïde intestinal, on retrouve des lymphocytes intra-épithéliaux et des lymphocytes dans la lamina propria. Parmi les lymphocytes intra-épithéliaux, il existe une population de lymphocytes intra-épithéliaux (IEL) naturels ou *innate-like*, prédominante dans toutes les barrières épithéliales avant la naissance [4]. Les IEL naturels, exprimant un TCR de type $\alpha\beta$ or $\gamma\delta$, ont une forte production d'interféron- γ (IFN- γ), sont incapables de produire de l'interleukine-17 (IL-17) et constituent la première ligne de défense suite à la première rencontre avec des micro-organismes [5]. Après la naissance, ces cellules sont remplacées par des lymphocytes T mémoire, dites IEL inductibles, qui assurent une réponse antigène-spécifique durable [6]. Dans les modèles animaux, l'exposition à la vitamine A *in utero* est cruciale pour la localisation des IEL dans l'épithélium et pour le développement ultérieur du tissu lymphoïde intestinal. Chez l'homme, la carence en vitamine A pendant la grossesse augmente le risque d'infections néonatales et réduit la réponse vaccinale. Un état de tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes issus de la nutrition et du microbiote est assuré par l'action des cellules dendritiques (DCs) sur les populations lymphocytaires. La principale population de cellules dendritique dans la lamina propria de l'intestin grêle sont les DCs CD103⁺CD11b⁺, qui présentent les antigènes bactériens intestinaux capturés via leur dendrites et induisent la différenciation des lymphocytes CD4⁺ en cellules T-régulatrices FoxP3⁺, via la production de TGF- β et d'acide rétinolique [7]. Il existe aussi une population de DCs qui sont CX3CR1⁺ et qui reconnaissent les métabolites bactériens via les *toll-like-receptor* (TLR) et qui produisent de IL-10 et règlent l'intégrité de barrière en induisant la production de IL-22 de la part des IEL [4]. Dans la lamina propria, il existe une concentration constitutionnellement élevée de lymphocytes CD4 de type T-heper17 (Th17) [4]. Les Th17 de la lamina propria ont un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, ce qui pourrait expliquer l'effet délétère des traitements ciblant l'IL-17 dans les maladies inflammatoires intestinales chroniques (MICI) [8]. Les antigènes du microbiote et les micronutriments rencontrés à la surface épithéliale intestinale stimulent la réponse adaptative de ces cellules. Le sodium alimentaire active le Th17 via l'activation de la voie de la kinase sodium sensible *serum/glucocorticoid-regulated kinase-1* (SGK-1) qui augmente l'expression du récepteur membranaire pour l'IL-23 [9]. Des modèles animaux suggèrent que la présence de certaines espèces microbiennes, comme le flavobactéries et les bacteroïdes, serait nécessaire pour la différenciation en Th17 des lymphocytes T de la lamina propria, et leur ablation par antibiothérapie induit la transcription de FoxP3 et la différenciation en cellules régulatrices [10].

Le récepteur pour les arylhydrocarbures (AhR) est un récepteur nucléaire qui appartient à la même famille que l'*hypoxia-inducible factor- α* , des protéines qui traduisent des stimuli environnementaux en réponse cellulaire [11]. Ce récepteur lie la dioxine et autres polluants industriels, mais peut être lié aussi par des micronutriments et produits du métabolisme bactérien comme l'indole-3-carbinol (I3C) qu'on retrouve dans les légumes verts [12]. Il est très exprimé dans les cellules IEL et dans les Th17 de la lamina propria et il induit la production d'IL-22 [13]. Des modèles d'animaux KO pour AhR confirment l'importance de ce récepteur pour l'intégrité du tissu lymphoïde intestinal. Des souris nourries par un régime synthétique enrichi en vitamines, mais dépourvu de produits dérivés végétaux, avaient une réduction marquée des IEL intestinaux, alors que les IEL de l'épiderme étaient normalement représentés. Cette modification était réversible suite à une supplémentation par I3C.

Le rôle de ce récepteur est moins clair chez l'homme, mais il est possible qu'il soit impliqué dans l'intégrité de barrière via l'IL-22, dans la maturation du tissu lymphoïde intestinal, et qu'il puisse constituer l'un des mécanismes par lesquels la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3389702>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3389702>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)