



## Mise au point

### Rôle du microbiote Intestinal dans la maladie cœliaque: Mise à jour

Role of the Gut Microbiota in Celiac Disease: An Update

Nada BOUTRID<sup>1,2</sup>, Mounira AMRANE<sup>1</sup>, Belkacem BIOUD<sup>1,2</sup>, Hakim RAHMOUNE<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire LMCVGN, Faculté de Médecine, Université Sétif-1, 19000 Algérie. <sup>2</sup>Service de Pédiatrie, CHU Sétif, 19000 Algérie

Auteur correspondant : rahmounehakim@gmail.com

Reçu le 07 mars 2021, Révisé le 04 juin 2021, Accepté le 12 juin 2021

**Résumé** La maladie cœliaque (MC) est une maladie chronique auto-immune, secondaire à l'ingestion de gluten, ou plus précisément de molécules de gliadine, se développant chez des individus génétiquement prédisposés. Des études métagénomiques et métabolomiques récentes fournissent des informations sans précédents sur l'implication majeure du microbiote intestinal au cours de la MC. Nous décrivons dans cette synthèse les principales caractéristiques du microbiote intestinal interférant avec l'apparition et le développement de la MC, ainsi que son implication potentielle dans la prévention de la MC.

**Mots clés :** *Maladie Cœliaque, Gluten, Microbiote intestinal, Métagénomiques, Métabolomiques*

**Abstract** Celiac disease (CD) is a chronic, autoimmune disease secondary to the gluten ingestion, or more specifically gliadin molecules, developing in genetically predisposed individuals. Recent metagenomic and metabolomic studies provide unprecedented information on the major involvement of the gut microbiota in CD. In this review, we describe the main features of the gut microbiota interfering with the onset and development of CD, as well as its potential implication in CD prevention.

**Key words:** *Celiac disease, Gluten, Gut microbiota, Metagenomics, Metabolomics*

## Introduction

Il semblerait que les similitudes immunologiques (épitopiques) entre les motifs protéiques de la gliadine et certains pathogènes entéraux puissent être impliqués dans la pathogenèse d'une réponse immunitaire aux antigènes du gluten au cours de la MC. Cette hypothèse a été suggérée dans une étude pionnière des années 1980, dans laquelle l'analyse de l'alpha gliadine a démontré une région d'acides aminés qui était homologue à l'enveloppe de la protéine 54KDa E1b de l'adénovirus 12, suggérant que l'exposition au virus chez une personne génétiquement prédisposée pourrait être impliquée dans la pathogenèse de la MC [1].

## Rôle du virome intestinal

Différentes infections virales (adénovirus, entérovirus, virus de l'hépatite C et rotavirus) sont associées à une incidence accrue de la MC [2,3]. Une étude de 2017 avait aussi ouvert une fenêtre d'opportunité dans ce volet en retrouvant un lien étroit entre le développement de la MC et le réovirus [4]. En Août 2020, les auteurs de la grande étude TEDDY (*The Environmental Determinants of Diabetes in the Young*) ont rapporté le résultat du suivi prospectif des enfants porteurs des haplotypes de risque HLA DQ2 et/ou DQ8 par des échantillons de selles collectés tous les mois depuis la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans [5]. Grâce à la métagénomique du virome fécal, les investigateurs ont trouvé une association significative entre les infections à entérovirus entre 1 et 2 ans et l'apport cumulé de gluten à 2 ans avec le risque d'auto-immunité cœliaque ( $p = 0,03$ ) et ce risque était le plus élevé parmi les enfants positifs à l'entérovirus qui avaient un apport cumulé de gluten plus élevé à l'âge de 2 ans (OddsRatio = 8,3, Intervalle de Confiance à 95% = 1,8 à 37,1). Ces auteurs ont conclu que les infections à entérovirus, au jeune âge, sont potentialisées par un apport élevé en gluten, et peuvent aboutir au déclenchement d'une auto-immunité cœliaque chez les enfants génétiquement prédisposés [5].

Il existe donc un faisceau d'indices (immunologiques en premier) qui impliquent des agents infectieux, en particulier des virus, comme agents déclencheurs de la MC [6,7] (Fig. 1).

Aussi, les infections virales stimulent souvent des interférons de type 1 (IFN-1) [8], qui brisent la tolérance orale et précipitent le développement de la MC chez la souris [9,10]. Chez l'homme, le traitement par IFN $\alpha$  peut déclencher une MC [11-13] et différents

gènes liés à l'IFN sont au cœur du vaste réseau des gènes de susceptibilité de la MC [14,15].

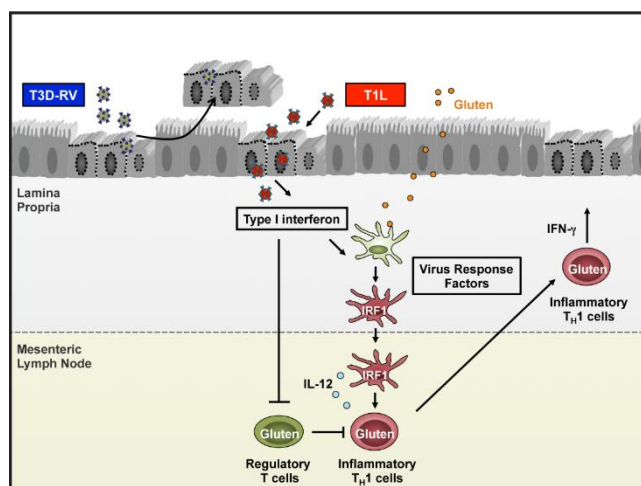


Fig. 1. Modèle suggéré d'induction de la maladie cœliaque par une souche spécifique de réovirus [7]

## Rôle du microbiote intestinal bactérien

Les études sur la flore bactérienne intestinale (portant essentiellement sur le rôle potentiel de la dysbiose, des antibiotiques et des probiotiques) ne cessent de croître ces dernières années. En effet, les facteurs environnementaux modifient le microbiote intestinal et, à leur tour, les changements du microbiote modulent les réponses muqueuses et immunitaires (Fig. 2).

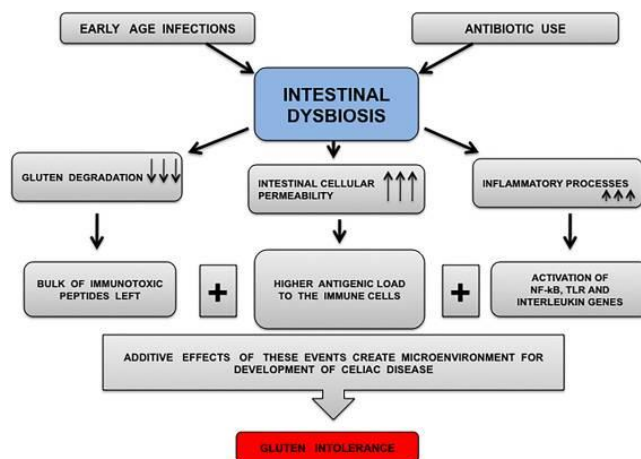


Fig. 2. Schéma proposé du rôle de la dysbiose dans le développement de la MC (16)

En 2004, le microbiote (bactérien) intestinal a été lié pour la première fois à la MC, lorsqu'une étude a décrit la présence de bactéries en forme de bâtonnet associées à la muqueuse de patients atteints de MC [17].

Les preuves actuelles provenant d'études sur des

patients atteints de MC soutiennent de plus en plus que la dysbiose (c'est-à-dire toutes les altérations de la composition et du fonctionnement du microbiote intestinal) est patente au cours de la MC, même il n'est pas encore clair s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la maladie.

Ainsi, la manipulation du microbiote peut modifier sa capacité fonctionnelle et peut être cruciale pour la mise en place d'une application préventive ou thérapeutique potentielle. De plus, les probiotiques sont une excellente source d'endopeptidases pour digérer le gluten [18].

La piste de l'utilisation d'enzymes d'origine bactérienne participant à la digestion du gluten est intéressante en raison de son application potentielle comme adjuvant au traitement actuel (diététique) de la MC [19-21].

Plusieurs preuves scientifiques ont pu démontrer que le microbiote intestinal pourrait être impliqué dans la pathogenèse, le développement et la présentation clinique de la MC, mais les études sur la composition du microbiote intestinal et son rôle en tant qu'élément déclencheur (voire même causal) de la MC sont hétérogènes et parfois contradictoires [21].

L'une des avancées majeures dans le domaine des études sur le microbiote au cours des dernières décennies a été le développement d'approches indépendantes de la culture pour identifier et quantifier les composants du microbiote humain.

L'étude des acides nucléiques ADN et ARN trouvés dans les matières fécales ou d'autres échantillons biologiques contourne le besoin de cultures de tissus et permet également la caractérisation de microbes non cultivables [22,23].

Les probiotiques ont également été considérés comme une stratégie pour moduler le microbiote intestinal en un état anti-inflammatoire ; mais actuellement, les données sont insuffisantes pour recommander leur usage dans le traitement de la MC [18,21].

Des études supplémentaires semblent donc nécessaires pour explorer les modifications microbiennes à visées thérapeutiques, combinées à des essais humains avec des probiotiques, en restaurant le microbiote intestinal en un état non-inflammatoire non-immunogène [24].

Également, et de façon très pertinente, une récente étude a exploré le microbiote des patients atteints de MC, avec ou sans autre atteinte auto-immune. Vingt patients MC avec poly-auto-immunité (cas) et trente sujets correspondants affectés exclusivement par MC (témoins) ont été sélectionnés. Des différences significatives dans la composition du microbiote intestinal ont été notées entre les patients atteints de

MC seule et ceux atteints de MC avec autres maladies auto-immunes, avec une réduction significative de l'abondance de Bacteroides, de Ruminococcus et de Veillonella, observée chez les patients atteints de MC associée à d'autres auto-immunités. Les bifidobactéries étaient particulièrement réduites chez les patients atteints de MC avec thyroïdite de Hashimoto et leur abondance était négativement corrélée avec les valeurs de la circonférence abdominale chez les patients atteints exclusivement de MC [25]. De plus, la durée de la MC était corrélée à l'abondance de Firmicutes (négativement) et d'Odoribacter (positivement), alors que l'abondance de Desulfovibrionacea était corrélée positivement avec la durée de l'auto-immunité. Cette étude a donc conclu que des variations spécifiques des taxons microbiens intestinaux se produisent chez les patients atteints de MC associant une poly-auto-immunité [25].

### Rôle du mycobiome (Microbiote fongique)

Il existe également une piste mycosique, notamment *via* le *Candida albicans* ; se basant également sur le mimétisme épitopique dans la genèse de la MC (Fig. 3).

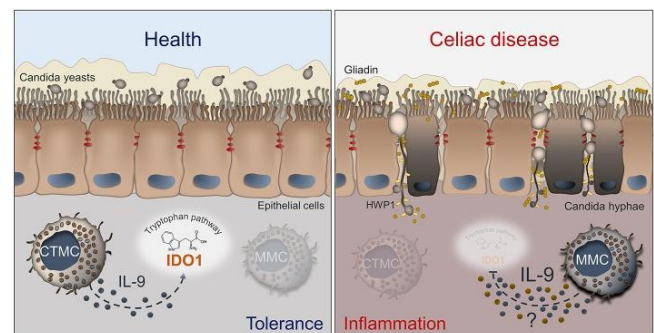


Fig. 3. Schéma des interactions entre *Candida*, Mastocytes et IL-9 dans la maladie coeliaque [26]

Ainsi, *Candida albicans*, champignon commensal du tractus gastro-intestinal humain, a été depuis longtemps lié à la MC, entre autres, sur la base de l'observation de la similitude entre le composant de la paroi fongique, la protéine «hyphal wall protein 1» (HWP1) et les épitopes des cellules T liées à la gliadine au cours de la MC [26,27]. Précisément, la transglutaminase tissulaire a été évoquée comme un dénominateur commun dans la réactivité croisée humorale entre HWP1 et la gliadine au cours d'une infection à *Candida*, et le *Candida* pourrait même déclencher une authentique MC dans la population génétiquement prédisposée [28,29].

Il est à noter que des découvertes récentes confir-

ment la relation intime entre l'infection à *Candida* et la MC et sa corrélation aux symptômes digestifs. Des différences statistiquement significatives sont rapportées entre la prévalence de la numération fécale de *Candida* chez les patients atteints de MC présentant des symptômes digestifs versus les patients non cœliaques [30].

Le résultat de la colonisation de *Candida* dans l'intestin est à l'intersection de nombreuses voies immunologiques (IL-9 / mastocytes) et métaboliques (tryptophane), indiquant finalement le rôle du commensalisme du *Candida* par rapport à la pathogénicité dans la MC, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles opportunités thérapeutiques dans la MC [26].

### Rôle des Parasites intestinaux

En dernier lieu, le rôle des parasites intestinaux paraît encore plus intéressant puisque évoqué comme inducteur et surtout comme protecteur de la MC. Ainsi, diverses études retrouvent une corrélation entre les infections parasitaires (notamment à *Giardia* spp. et à *Toxoplasma gondii*) avec le développement de la MC, tandis que de plus en plus de preuves suggèrent que certains de ces micro-organismes, en particulier les helminthes, peuvent également avoir des rôles protecteurs et même thérapeutiques au cours de la MC [30, 31].

En effet, la réorientation des propriétés immunomodulatrices des helminthes pour traiter les maladies inflammatoires humaines suscite un vif intérêt, notamment pour la MC et d'autres maladies auto-immunes [33].

Ainsi, dans une étude expérimentale humaine *Necator americanus* a favorisé la tolérance et stabilisé ou amélioré les indices testés de toxicité du gluten chez les sujets cœliaques [34].

D'autres essais restent néanmoins nécessaires et sont actuellement en cours pour établir une place propre à ces infections parasitaires dans la pathogénie (et dans le traitement éventuel) de la MC.

### Conclusion

Les études métagénomiques et métabolomiques récentes fournissent des informations sans précédents sur les changements taxonomiques et fonctionnels majeurs du microbiote intestinal au cours de la MC. Ceci permet de relier enfin les facteurs de risque génétiques et environnementaux (dysbiose intestinale et ingestion de gluten) aux différents effets immunomodulateurs et inflammatoires au cours de la MC. L'application pratique de ces connaissances ne saurait

tarder, au vu du nombre exponentiel d'essais cliniques en cours, de par le monde.

### Remerciements

Les auteurs sont soutenus par la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT), MESRS, Algérie

### Conflit d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

### Références

1. Kagnoff MF., Paterson YJ., Kumar PJ., Kasarda DD., Carbone FR., Unsworth DJ. et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *Gut* 1987 ; 28(8) :995-1001.
2. Stene LC., Honeyman MC., Hoffenberg EJ., Haas JE., Sokol RJ., Emery L. et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101(10) :2333-40.
3. Plot L., Amital H. Infectious associations of Celiac disease. *Autoimmun Rev* 2009 ; 8(4):316-9.
4. Bouziat R., Hinterleitner R., Brown JJ., Stencel-Baerenwald JE., Ikizler M., Mayassi T. et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science* 2017 07; 356(6333) : 44-50.
5. Lindfors K., Lin J., Lee H-S., Hyöty H., Nykter M., Kurppa K. et al. Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut* 2020 ; 69(8) : 1416-22.
6. Fulci V., Stronati L., Cucchiara S., Laudadio I., Carissimi C. Emerging Roles of Gut Virome in Pediatric Diseases. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22(8) : 4127.
7. Brown JJ., Jabri B., Dermody TS. A viral trigger for celiac disease. Condit RC, editor. *PLoS Pathog* 2018 ; 14(9) :e1007181.
8. Devendra D., Eisenbarth GS. Interferon alpha - a potential link in the pathogenesis of viral-induced type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Immunol* 2004 ; 111(3) :225-33.
9. Cammarota G., Cuoco L., Cianci R., Pandolfi F., Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000 ; 356(9240) :1494-5.

10. Takayama S., Iwaki K., Nishida Y., Tanaka M., Fujii M., Ohashi K. et al. Effects of oral administration of interferon-alpha on antibody production in mice with induced tolerance. *J Interferon Cytokine Res* 1999 ; 19(8) :895-900.
11. Bardella MT., Marino R., Meroni PL. Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med* 1999 ; 131(2) :157-8.
12. Vasudevan A., Lubel JS. New-onset of celiac disease during interferon-based therapy for hepatitis C. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2015 ; 3(1) :83-5.
13. Singh A., Zaeri N., Ho IK. Onset of Celiac Disease after Treatment of Chronic Hepatitis C with Interferon Based Triple Therapy. *Case Reports Hepatol* 2015 ; 2015 :763497.
14. Wapenaar MC., van Belzen MJ., Fransen JH., Sarasqueta AF., Houwen RHJ., Meijer JWR. et al. The interferon gamma gene in celiac disease: augmented expression correlates with tissue damage but no evidence for genetic susceptibility. *J Autoimmun* 2004 ; 23(2) :183-90.
15. Kumar V., Gutierrez-Achury J., Kanduri K., Almeida R., Hrdlickova B., Zhernakova DV. et al. Systematic annotation of celiac disease loci refines pathological pathways and suggests a genetic explanation for increased interferon-gamma levels. *Hum Mol Genet* 2015 ; 24(2) :397-409.
16. Chander AM., Yadav H., Jain S., Bhadada SK., Dhawan DK. Cross-talk between gluten, intestinal microbiota and intestinal mucosa in celiac disease: recent advances and basis of autoimmunity. *Front Microbiol* 2018 ; 9:2597.
17. Forsberg G., Fahlgren A., Hörstedt P., Hammarström S., Hernell O., Hammarström M-L. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99(5) :894-904.
18. Chibbar R., Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients* 2019; 11 (10) :2375.
19. Francavilla R., Cristofori F., Vacca M., Barone M., Angelis MD. Advances in understanding the potential therapeutic applications of gut microbiota and probiotic mediated therapies in celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 ; 14(5):323-33.
20. Bascuñán KA., Araya M., Roncoroni L., Doneda L., Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr* 2020 ; 11(1) :160-74.
21. Akobeng AK., Singh P., Kumar M., Al Khodor S. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications. *Eur J Nutr* 2020 ; 59(8), 3369-90.
22. Valitutti F., Cucchiara S., Fasano A. Celiac Disease and the Microbiome. *Nutrients* 2019 ; 11(10) :2403.
23. Krishnareddy S. The Microbiome in Celiac Disease. *Gastroenterol Clinics* 2019 ; 48(1) :115-26.
24. Marasco G., Cirotta GG., Rossini B., Lungaro L., Di Biase AR., Colecchia A. et al. Probiotics, Prebiotics and Other Dietary Supplements for Gut Microbiota Modulation in Celiac Disease Patients. *Nutrients* 2020 ; 12(9):2674.
25. Bibbò S., Abbondio M., Sau R., Tanca A., Pira G., Errigo A. et al. Fecal Microbiota Signatures in Celiac Disease Patients With Poly-Autoimmunity. *Front Cell Infect Microbiol* 2020 ; 10:349.
26. Renga G., Bellet MM., Stincardini C., Pariano M., Oikonomou V., Villella VR. et al. To Be or Not to Be a Pathogen: Candida albicans and Celiac Disease. *Front Immunol* 2019 ; 10 :2844.
27. Boutrid N., Amrane M., Rahmoune H. The yeast behind the sprue: is it true? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019 ; 23(23) :10182-3.
28. Nieuwenhuizen WF., Pieters RHH., Knippels LMJ., Jansen MCJF., Koppelman SJ. Is Candida albicans a trigger in the onset of coeliac disease? *Lancet* 2003 ; 361(9375) :2152-4.
29. Corouge M., Loridant S., Fradin C., Salleron J., Damiens S., Moragues MD. et al. Humoral immunity links Candida albicans infection and celiac disease. *PLoS ONE* 2015 ; 10(3) :e0121776.
30. Harnett J., Myers SP., Rolfe M. Significantly higher faecal counts of the yeasts candida and saccharomyces identified in people with coeliac disease. *Gut Pathog* 2017 ; 9 :26.
31. Yoosuf S., Makharia GK. Evolving Therapy for Celiac Disease. *Front Pediatr* 2019 ; 7 :193.
32. Shariati A., Aslani HR., Shayesteh MRH., Taghipour A., Nasser A., Safari H. et al. Are Viruses and Parasites Linked to Celiac Disease? A Question that Still has no Definite Answer. *Curr Pharm Biotechnol* 2019 ; 20(14) :1181-93.
33. Smallwood TB., Giacomini PR., Loukas A., Mulvenna JP., Clark RJ., Miles JJ. Helminth immune-modulation in autoimmune disease. *Front Immunol* 2017 ; 8 :453.
34. Croese J., Giacomini P., Navarro S., Clouston A., McCann L., Dougall A. et al. Experimental hookworm infection and gluten microchallenge promote tolerance in celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 135(2):508-16.