

Microbiote et immunité de l'hôte

Séverine Zirah

Mise à jour 03.08.2017

Le système intestinal de l'Homme est colonisé par une multitude de micro-organismes (bactéries, archées, champignons, protozoaires), formant une communauté appelée microbiote. Chez l'adulte, les bactéries intestinales représentent de l'ordre de 10^{14} cellules (soit 1 à 2 kg de biomasse), réparties en 300 à 400 espèces. **Comment ces bactéries échappent-elles à l'immunité de l'hôte et même contribuent-elles à sa mise en place ?** La co-évolution du microbiote et du système immunitaire de l'hôte a conduit à des mécanismes complexes par lesquels microbiote et hôte contribuent de façon interdépendante à l'immunité de l'hôte [1-3].

I. Immunité intestinale

Comme chez tous les vertébrés, l'immunité de l'Homme repose sur deux grandes voies : l'immunité **innée** et l'immunité **adaptative** (Figure 1). L'immunité innée est une réponse immédiate peu spécifique à la présence dans l'organisme de cellules du « non soi ». Elle constitue la première ligne de défense contre les pathogènes. L'immunité adaptative est une réponse inductible très spécifique à un pathogène. Elle a un effet retardé par rapport à l'immunité innée, et confère une protection en cas de réinfection. Ces deux voies sont interconnectées et s'accompagnent d'une **réponse inflammatoire**, qui se traduit par différents symptômes (rougeur, gonflement, chaleur, douleur) et est impliquée dans la réparation du tissu endommagé.

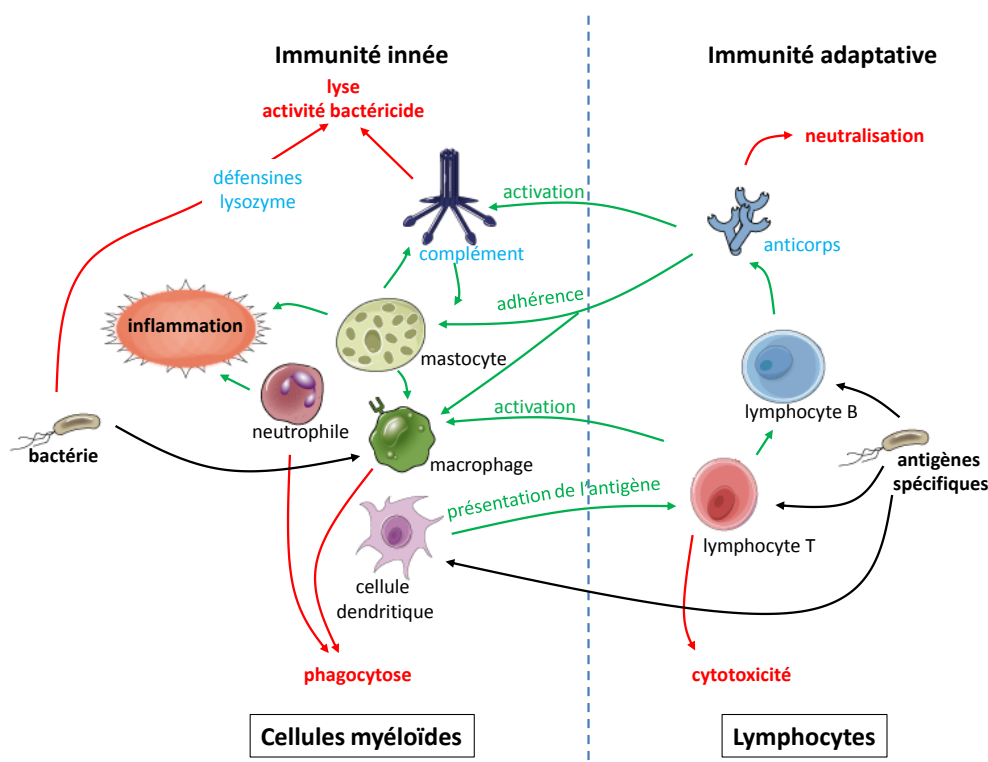


Figure 1. Immunité l'innée et immunité adaptative face à une infection bactérienne, d'après [4]. L'immunité innée repose sur plusieurs types de cellules myéloïdes (Tableau 1) et est activée lorsque des récepteurs spécialisés reconnaissent des motifs caractéristiques des bactéries présentes au sein de l'hôte. Elle conduit à la mise en œuvre de mécanismes de défense : lyse, action de peptides et protéines antibactériennes ou phagocytose. L'immunité adaptative repose sur les

lymphocytes, qui répondent sélectivement à des motifs spécifiques du pathogène : les antigènes. Les lymphocytes activés exercent en particulier deux fonctions : la production d'anticorps (lymphocytes B) et la destruction des cellules de l'hôte infectées (lymphocytes T), et génèrent un effet mémoire vis-à-vis du pathogène. Immunité innée et adaptative sont connectées. Par exemple, les cellules dendritiques ingèrent les bactéries et exposent à leur surface des antigènes puis les présentent aux lymphocytes naïfs. L'activation de l'immunité s'accompagne d'une réponse inflammatoire.

1.1. La barrière physique

La muqueuse intestinale est constituée d'une couche de **tissu conjonctif** couverte d'un **épithélium** (Figure 2). Elle joue le rôle d'interface entre l'environnement extérieur et l'organisme, avec deux fonctions majeures : **(1)** la fin de la digestion et l'absorption de nutriments et **(2)** la protection vis-à-vis d'infections par des micro-organismes pathogènes. La surface absorptive de l'épithélium est considérable (de l'ordre de 300 m² chez l'adulte), grâce à la présence de villosités et microvillosités. Cette muqueuse est au contact de la dense communauté microbienne qui peuple le système intestinal. Elle exerce donc un rôle de barrière physique, empêchant la colonisation des tissus par les micro-organismes [5]. Cette fonction de barrière est d'abord assurée par la formation de **jonctions serrées** entre cellules épithéliales. Cette connexion mécanique de cellules adjacentes implique des protéines spécifiques qui forment des systèmes complexes et dynamiques via des interactions avec le cytosquelette d'actine. Les jonctions serrées contrôlent la perméabilité paracellulaire : elles régulent le flux d'eau et de petites molécules et empêchent le passage de micro-organismes ou d'antigènes.

Cette barrière physique est consolidée par le **mucus**, produit et sécrété par les cellules mucipares, qui forme une couche protectrice visqueuse à la surface de l'épithélium [6]. Le mucus est principalement constitué de glycoprotéines, les mucines. Il réduit l'accès des micro-organismes à l'épithélium et concentre les molécules de défense sécrétées par l'hôte.

1.2. Les effecteurs cellulaires

Les mécanismes gouvernant la réponse immunitaire reposent principalement sur les globules blancs (leucocytes) : **cellules myéloïdes** pour l'immunité innée et **lymphocytes** pour l'immunité adaptative (Figures 1-2, Tableau 1). Dans l'intestin, les lymphocytes résident dans le **système lymphoïde** [7], qui comprend une partie diffuse répartie dans le tissu conjonctif appelée **lamina propria** et des structures organisées, drainées par le système lymphatique : les **ganglions mésentériques** et les **plaques de Peyer**. Les cellules myéloïdes sont abondantes dans le sang et dans la lamina propria. Toutes ces cellules de l'immunité jouent un rôle de sentinelles : elles détectent les indicateurs de présence des bactéries commensales et/ou les antigènes spécifiques des pathogènes, et adaptent la réponse immunitaire pour maintenir l'**homéostasie intestinale**, avec une tolérance vis-à-vis des bactéries commensales et au contraire une réponse active dirigée contre les pathogènes.

La reconnaissance des bactéries commensales ou pathogènes passe par des récepteurs présents dans tous les types de cellules de la muqueuse intestinale, qui reconnaissent des motifs conservés produits exclusivement par les micro-organismes. Les plus répandus de ces récepteurs sont les **récepteurs Toll-like** (ce nom vient de la protéine Toll découverte chez la drosophile), dont il existe 10 représentants chez l'Homme capables de détecter différents motifs (exemples : peptidoglycane, protéines du flagelle, lipopolysaccharides) [8]. La reconnaissance des pathogènes passe également par des motifs plus spécifiques reconnus par les lymphocytes : les **antigènes**.

Le déclenchement de l'immunité innée conduit à l'attaque locale du pathogène via différents mécanismes (**Figure 1**) : (1) la sécrétion de **peptides et protéines antibactériennes** (défensines, lysozyme,...), (2) la **lyse** des bactéries, qui implique un ensemble de protéines formant le système du complément et (3) la **phagocytose**, ingestion du pathogène conduite principalement par les **macrophages** et les **neutrophiles**. Les **mastocytes** contribuent à ces processus par la production de médiateurs chimiques impliqués dans la communication entre cellules du système immunitaire, notamment des **cytokines** et des **chimiokines**.

L'immunité innée active l'immunité adaptative grâce aux **cellules dendritiques** (et dans une moindre mesure aux macrophages), qui suite à la phagocytose, exposent à leur surface des antigènes puis les présentent aux lymphocytes naïfs. L'immunité adaptative est principalement activée au niveau des plaques de Peyer, situées dans le tissu conjonctif de l'intestin grêle, à proximité de l'épithélium. Elles renferment principalement des cellules dendritiques et des lymphocytes regroupés en follicules. Les **cellules M**, situées dans l'épithélium intestinal à proximité des plaques de Peyer, endocytent les bactéries et les transfèrent aux cellules dendritiques, qui activent les lymphocytes naïfs par présentation de l'antigène. Une autre voie d'activation se fait au niveau des ganglions mésentériques via circulation des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes dans le système lymphatique. Lymphocytes B et T sont impliqués respectivement dans la production d'anticorps et dans la destruction des cellules infectées. Leur activation génère différentes populations de lymphocytes, qui circulent dans les systèmes sanguin et lymphatique et résident dans la lamina propria et pour certains au niveau de l'épithélium, où ils jouent le rôle de sentinelles. Les anticorps produits dans l'intestin sont principalement des immunoglobulines A (IgA). Ils favorisent le maintien du microbiote commensal non invasif sans activation de réponse inflammatoire, et au contraire neutralisent les pathogènes invasifs, via différents mécanismes : blocage d'épitopes conduisant à l'inhibition de l'adhésion des pathogènes aux cellules épithéliales, association aux sucres de surface limitant la motilité bactérienne, interception de bactéries et toxines à l'intérieur des cellules épithéliales [9].

Tableau 1. Rôle des effecteurs de l'immunité intestinale [10]

Les cellules myéloïdes sont indiquées en bleu, les lymphocytes en rouge.

| Barrière physique | | Référence |
|-------------------------------|---|-----------|
| Mucus | Couche protectrice Concentration de molécules de l'immunité (IgA, peptides antimicrobiens, lysozyme...) Rôle immunomodulateur. | [6] |
| Jonctions serrées | Contrôlent la perméabilité paracellulaire au niveau de l'épithélium. | [5] |
| Effecteurs cellulaires | | |
| Cellules de Paneth | Localisées au niveau de l'épithélium dans les cryptes intestinales Contiennent des granules qui libèrent des peptides et protéines antimicrobiens (défensines, lysozyme, phospholipase A2...) Produisent des cytokines. | [11] |
| Cellules dendritiques | Abondantes dans la muqueuse intestinale Principales cellules phagocytaires présentatrices d'antigène. | [12] |
| Cellules entéroendocrines | Dispersées le long de l'épithélium sur l'ensemble du système digestif Sécrètent des hormones impliquées dans le métabolisme et la motilité intestinale. | [13] |
| Cellules M | Présentes dans l'épithélium associé aux plaques de Peyer Délivrent les antigènes de la lumière intestinale aux cellules dendritiques. | [14] |
| Cellules mucipares | Distribuées le long de l'épithélium intestinal Produisent le mucus. | [6] |
| Cellules souches épithéliales | Peuvent se différencier en différents types cellulaires : entérocytes, cellules mucipares, cellules de Paneth, cellules entéroendocrines et cellules tuft. | [15] |
| Cellules tuft | Cellules épithéliales du système intestinal, de fonction mal connue. | [16] |
| Entérocytes | Cellules majoritaires de l'épithélium intestinal. | [17] |

| | | |
|--------------------------------|--|---------|
| | Rôle majeur dans la digestion et l'absorption de nutriments Présentent des microvillosités qui maximisent la surface de la muqueuse intestinale et des jonctions serrées qui contrôlent la perméabilité paracellulaire Maintiennent un équilibre entre inflammation et tolérance > rôle dans l'homéostasie intestinale | |
| Lymphocytes B | Variété de globule blanc circulant dans le sang. Après activation peuvent se transformer (1) en plasmocytes qui sécrètent des anticorps ou en lymphocytes B mémoire : présentateurs d'antigène à leur surface. | [18,19] |
| Lymphocytes T | Variété de globule blanc circulant dans le sang. Après activation, peuvent générer les lymphocytes T cytotoxiques , qui détruisent les cellules de l'hôte infectées, et les lymphocytes T auxiliaires (ou helper), qui activent d'autres acteurs de l'immunité par production de cytokines. Pour ces deux types de lymphocytes T, il existe plusieurs sous-populations ayant des propriétés différentes. | |
| Macrophages | Abondants dans la lamina propria Exercent une activité de phagocytose et activité bactéricide sur les bactéries Produisent des chimiokines pour recruter des cellules de l'immunité sur le site d'infection Cellules présentatrices d'antigènes (occasionnellement). | [12] |
| Mastocytes | Cellules peu abondantes de la muqueuse intestinale Contiennent des granules contenant différents médiateurs chimiques relargués en réponse immédiate à un pathogène : histamine, protéases Sécrètent des cytokines et chimiokines. | [20] |
| Neutrophiles | Leucocytes polynucléaires les plus abondants dans le sang Migrent dans les tissus vers le site d'infection Phagocytent les bactéries et champignons Libèrent des granules contenant des protéines bactéricides. | [21] |
| Effecteurs moléculaires | | |
| Chimiokines | Protéine sécrétée sur les sites d'infection ou d'inflammation, capable d'y attirer par chimiotactique les cellules de l'immunitaire. | [22] |
| Cytokines | Famille de molécules produites par différentes cellules du système immunitaire (lymphocytes et macrophages), qui assurent les communications intercellulaires. Ex : interleukines, interférons, chimiokines... | [23] |
| Immunoglobulines A (IgA) | Anticorps produits par les lymphocytes B activés, isotype d'immunoglobulines spécifiques de l'intestin Contribuent à l'homéostasie intestinale en limitant les processus inflammatoires en réponse aux bactéries commensales et en neutralisant des pathogènes et toxines. | [9] |
| Peptides antimicrobiens | Activité antimicrobienne, le plus souvent via une action sur les membranes bactériennes. Ex : défensines. | [24] |
| Protéines antimicrobiennes | Lysozyme : Activité antibactérienne par destruction de la paroi des bactéries (peptidoglycane) Phospholipases A2 : Activité antibactérienne par hydrolyse des lipides des membranes. | [25] |
| Récepteurs Toll-like | Récepteurs présents chez tous les types de cellules de la muqueuse intestinale, qui reconnaissent des motifs généraux des micro-organismes. | [8] |

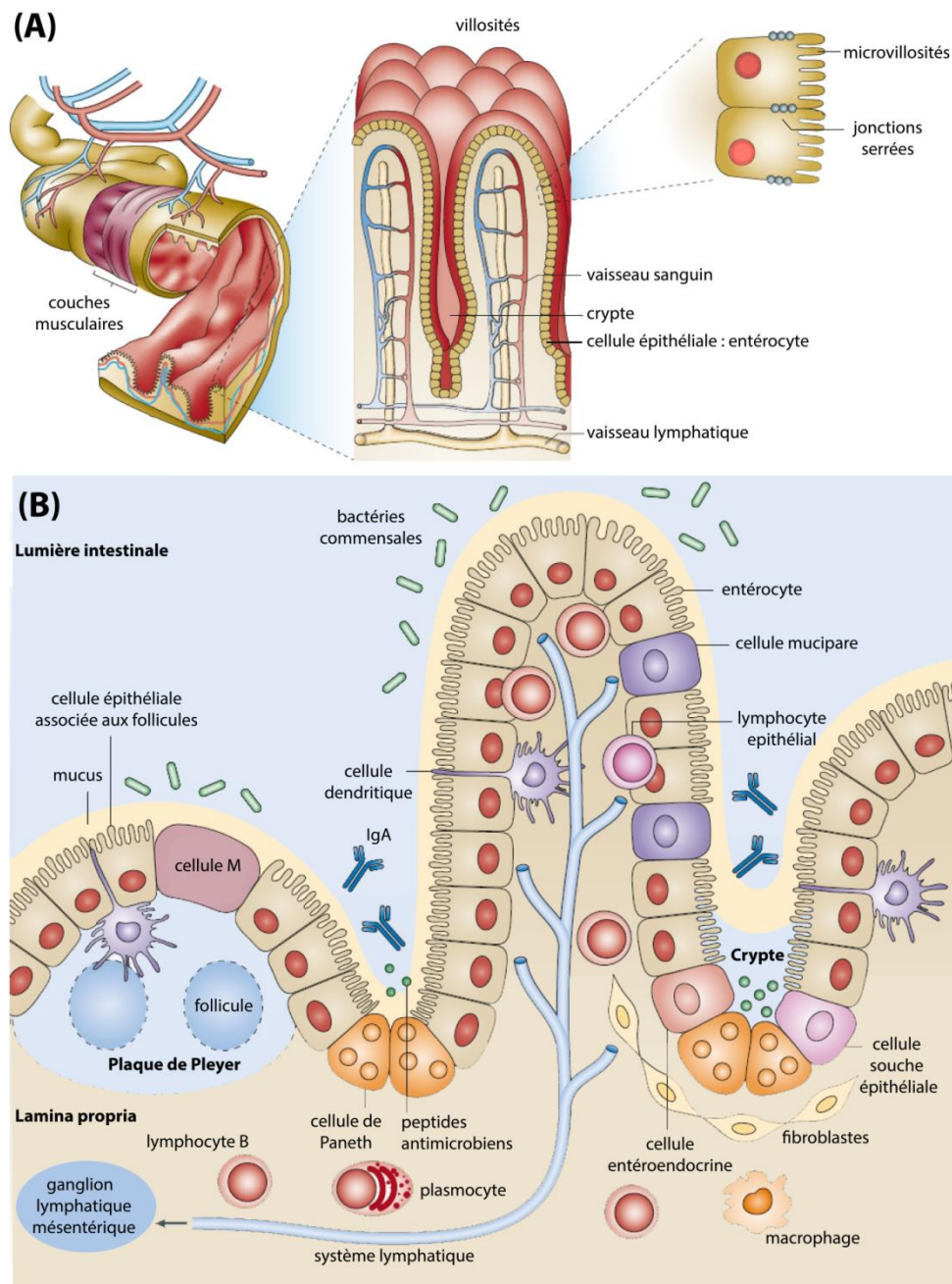


Figure 2. Système intestinal : anatomie et effecteurs de l'immunité, d'après [8,26]. (A) Représentation de la muqueuse intestinale, barrière entre la lumière intestinale et les tissus internes. La surface de l'épithélium est maximisée du fait de l'agencement en cryptes et villosités et de la présence de microvillosités sur les cellules épithéliales. La fonction barrière est assurée par des jonctions serrées entre cellules. (B) Cellules de la muqueuse intestinale et effecteurs de l'immunité. Les cellules souches épithéliales peuvent se différencier en différents types cellulaires : (1) les entérocytes, cellules épithéliales qui bordent la lumière intestinale et sont au contact des nutriments et du microbiote, (2) les cellules mucipares, qui produisent le mucus, (3) les cellules de Paneth, localisées à la base des cryptes, qui sécrètent des granules contenant des effecteurs de l'immunité et en particulier des peptides antimicrobiens, et (4) les cellules entéroendocrines, qui sécrètent des hormones. La couche de tissu conjonctif situé sous la monocouche de cellules épithéliales (chorion) contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques et est constituée principalement de fibroblastes et de cellules effectrices de l'immunité au sein de la lamina propria (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes). Les plaques de Peyer favorisent l'entrée sélective des antigènes et l'initiation de la réponse immunitaire. Les cellules M, situées dans l'épithélium intestinal au niveau des plaques de Peyer, incorporent les antigènes par endocytose puis les transfèrent aux cellules dendritiques, qui les présentent aux lymphocytes B. Les lymphocytes B après activation se transforment en plasmocytes qui sécrètent des immunoglobulines A (IgA). Les antigènes peuvent également être transmis via le système lymphatique aux ganglions lymphatiques mésentériques, lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires. Certaines cellules de l'immunité (lymphocytes, cellules dendritiques) peuvent également être localisées entre les cellules épithéliales.

II. Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est une population complexe et dynamique de micro-organismes [27]. La colonisation du système intestinal débute à la naissance. Les caractéristiques distinctives du microbiote de chaque bébé sont acquises en quelques semaines à quelques mois, avec pendant cette période une importante variabilité. Les premières bactéries intestinales ont besoin d'oxygène pour se multiplier (bactéries **aérobies** : entérocoques, staphylocoques...). En consommant l'oxygène présent dans l'intestin, elles favorisent ensuite l'implantation de bactéries qui ne prolifèrent qu'en absence de ce gaz (bactéries **anaérobies** : *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*...) [28]. La composition du microbiote est influencée par l'environnement, le mode de délivrance (voie vaginale / césarienne) et l'alimentation du nourrisson (lait maternel / préparations lactées). La diversification alimentaire conduit progressivement à la diversification et à une stabilisation du microbiote entre 1 et 2 ans. Ensuite, la composition du microbiote d'un individu sain varie peu, bien que certains facteurs environnementaux l'affectent, en particulier l'alimentation et la prise d'antibiotiques.

Les études sur la composition du microbiote ont été révolutionnées grâce au développement des méthodes de **séquençage d'ADN haut débit**. L'amplification et le séquençage de certains gènes très conservés (ex : gène codant l'ARN ribosomal 16S pour les bactéries) permet de faire un bilan des espèces présentes dans les différents compartiments de l'intestin. Le microbiote intestinal humain consiste en approximativement 1000 espèces bactériennes, 5 genres d'archées et 66 genres de champignons [29]. Les bactéries sont les plus étudiées et leur rôle sera plus particulièrement explicité dans la suite du document.

Le système intestinal abrite un **microbiote résident** (ou autochtone) qui est présent dans l'hôte de façon permanente et un **microbiote transitoire** (ou allochtone), qui peut être apporté par l'alimentation et se développer localement pendant une période de temps limitée [30]. Le microbiote varie à la fois le long de l'intestin, avec une densité croissante de l'estomac au colon (Figure 3), mais aussi de façon radiale, entre la lumière et les muqueuses. Chez l'adulte, le duodénum et le jéjunum sont colonisés principalement par des bactéries aérobie et anaérobies facultatives tandis que de l'iléum au colon abritent des bactéries anaérobies (**Figure 3**). Le microbiote de l'intestin grêle est principalement transitoire. Le colon abrite la plus importante densité bactérienne, avec une part importante de communautés résidentes. Le microbiote colique joue des fonctions importantes dans le métabolisme et l'immunité de son hôte.

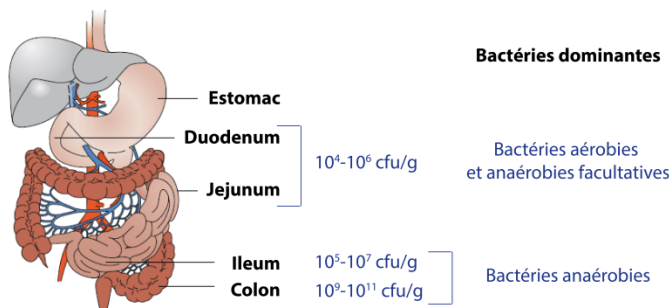


Figure 3. Densité bactérienne dans les différents compartiments du système intestinal, d'après [30,31]. L'unité cfu désigne le nombre d'unités formant une colonie. Elle permet de dénombrer les bactéries (cultivables) vivantes.

III. Rôle du microbiote intestinal dans l'immunité de l'hôte

Les compétitions microbiennes pour coloniser une niche écologique impliquent la production de molécules antimicrobiennes. Il est donc naturel de proposer que le microbiote contribue à la

protection de son hôte vis-à-vis de pathogènes via la production de telles molécules. Mais le rôle du microbiote s'est révélé bien plus considérable et intimement lié aux processus d'immunité de son hôte.

Le rôle du microbiote intestinal dans l'immunité de l'hôte a été appréhendé grâce à des modèles animaux **axéniques** (caractérisés par une absence totale de bactéries) ou **gnotobiotiques** (colonisés par une ou plusieurs espèces bactériennes déterminées) [32]. Ces animaux sont élevés dans un environnement totalement stérile (air et aliments compris). Les mammifères axéniques montrent une muqueuse intestinale faiblement vascularisée, des tissus lymphoïdes peu développés ainsi qu'un faible quantité de lymphocytes T activés, de cytokines, d'anticorps et de peptides antimicrobiens, par rapport aux animaux contrôles (**Figure 4**) [31]. Ces observations suggèrent un rôle majeur du microbiote dans la maturation du système intestinal et la mise en place de son système immunitaire (formation des tissus lymphoïdes, vascularisation).

Ce rôle s'exerce en particulier dans les premiers moments de la vie. Dès la colonisation du système intestinal chez le nouveau-né, la détection des motifs bactériens induit la production de cytokines qui vont activer différents mécanismes comme la **maturation des lymphocytes**, l'expression du gène codant la mucine (constituant principal du mucus) ou encore la sécrétion de peptides antimicrobiens [19]. Des études sur souris ont montré un déséquilibre entre les différentes populations de lymphocytes auxiliaires chez des souris axéniques par rapport aux souris contrôle. La colonisation d'une souris axénique par certaines bactéries suffit à restaurer le niveau de cytokines [33] ou encore l'équilibre des sous populations de lymphocytes T [34]. Ces résultats montrent le rôle majeur du microbiote dans la maturation des lymphocytes.

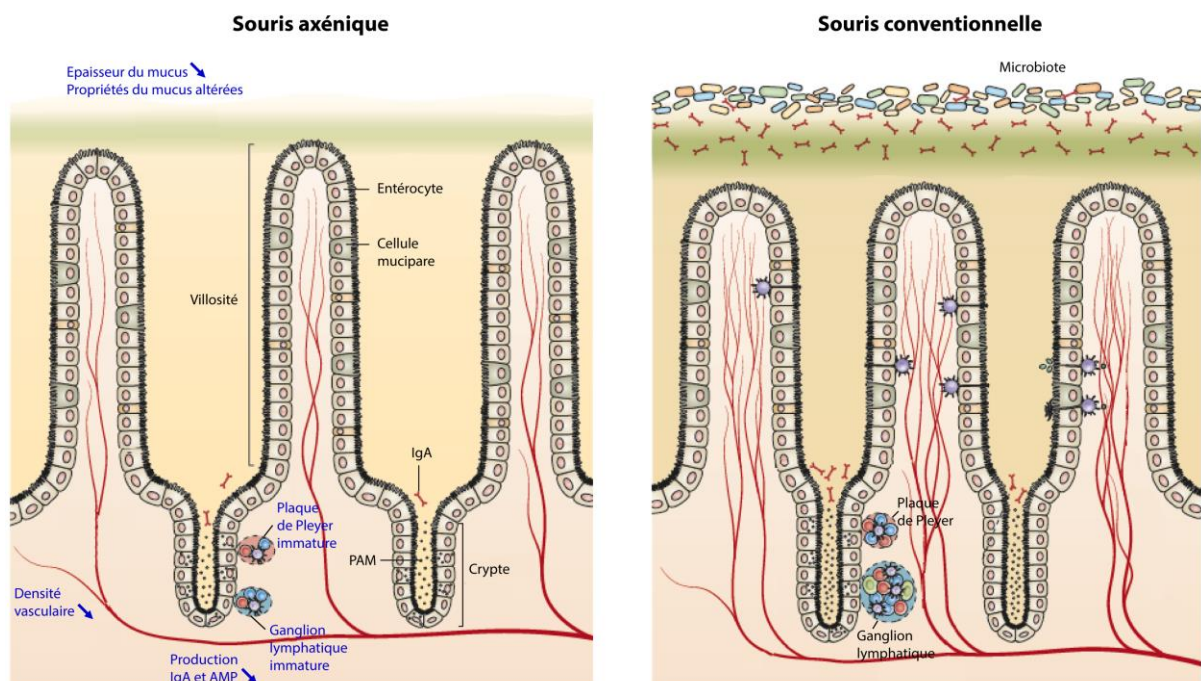


Figure 4. Rôle du microbiote dans la maturation du système intestinal, d'après [19].

IV. Microbiote intestinal, troubles fonctionnels et pathologies

L'altération soutenue de l'équilibre normal du microbiote intestinal, ou **dysbiose**, a été mise en cause dans un grand nombre de troubles fonctionnels et pathologies, et en particulier les **maladies inflammatoires chroniques** de l'intestin, le **diabète** et l'**obésité** et l'**allergie** [32].

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin par caractérisent par une inflammation récurrente du système intestinal, liée à une hyperactivité du système immunitaire. Elle se traduit par une incapacité à adapter la réponse immunitaire en distinguant bactéries commensales et pathogènes, et une altération de la barrière intestinale [5].

Le rôle crucial du microbiote intestinal et la possibilité de restaurer des fonctions biologiques via des bactéries suscitent un regain d'intérêt pour l'utilisation de **probiotiques** voire pour de nouvelles stratégies thérapeutiques comme la **transplantation fécale**.

Références

- 1 Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E. The microbiome and innate immunity. *Nature*, 535:65-74 (2016)
- 2 Thaiss CA, Levy M, Suez J, Elinav E. The interplay between the innate immune system and the microbiota. *Curr. Opin. Immunol.*, 26:41-48 (2014)
- 3 Moreau MC. Influence of the intestinal microflora on host immunity: normal physiological conditions. In: *Gut microflora: Digestive physiology and pathology*, John Libbey Eurotext, Paris, pp. 131-149 (2006)
- 4 Playfair JHL, Chain BM. In: *Immunology at a glance, 9th Edition*, Wiley-Blackwell, pp. 10-11 (2009)
- 5 Camilleri M, Madsen K, Spiller R, Greenwood-Van Meerveld B, Verne GN. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. *Neurogastroenterol. Motil.*, 24:503-512 (2012)
- 6 Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat. Rev. Immunol.*, 16:639-649 (2016)
- 7 Taylor RT, Williams IR. Lymphoid organogenesis in the intestine. *Immunol. Res.*, 33:167-181 (2005)
- 8 Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat. Rev. Immunol.*, 10:131-144 (2010)
- 9 Gutzeit C, Magri G, Cerutti A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. *Immunol. Rev.*, 260:76-85 (2014)
- 10 Chassaing B, Kumar M, Baker MT, Singh V, Vijay-Kumar M. Mammalian gut immunity. *Biomed. J.*, 37:246-258 (2014)
- 11 Clevers HC, Bevins CL. Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu. Rev. Physiol.*, 75:289-311 (2013)
- 12 Gross M, Salame TM, Jung S. Guardians of the gut - murine intestinal macrophages and dendritic cells. *Front. Immunol.*, 6:254 (2015)
- 13 Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. *Annu. Rev. Physiol.*, 78:277-299 (2016)
- 14 Corr SC, Gahan CC, Hill C. M-cells: origin, morphology and role in mucosal immunity and microbial pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 52:2-12 (2008)
- 15 Cui S, Chang PY. Current understanding concerning intestinal stem cells. *World J. Gastroenterol.*, 22:7099-7110 (2016)
- 16 Gerbe F, Jay P. Intestinal tuft cells: epithelial sentinels linking luminal cues to the immune system. *Mucosal Immunol.*, 9:1353-1359 (2016)
- 17 Miron N, Cristea V. Enterocytes: active cells in tolerance to food and microbial antigens in the gut. *Clin. Exp. Immunol.*, 167:405-412 (2012)
- 18 Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation. *Annu. Rev. Immunol.*, 27:313-338 (2009)
- 19 Sommer F, Backhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.*, 11:227-238 (2013)
- 20 Bischoff SC, Kramer S. Human mast cells, bacteria, and intestinal immunity. *Immunol. Rev.*, 217:329-337 (2007)

- 21 Segal AW. How neutrophils kill microbes. *Annu. Rev. Immunol.*, 23:197-223 **(2005)**
- 22 Kunkel EJ, Campbell DJ, Butcher EC. Chemokines in lymphocyte trafficking and intestinal immunity. *Microcirculation*, 10:313-323 **(2003)**
- 23 Bamias G, Arseneau KO, Cominelli F. Cytokines and mucosal immunity. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 30:547-552 **(2014)**
- 24 Sankaran-Walters S, Hart R, Dills C. Guardians of the gut: enteric defensins. *Front. Microbiol.*, 8:647 **(2017)**
- 25 Kim JM. Antimicrobial proteins in intestine and inflammatory bowel diseases. *Intest. Res.*, 12:20-33 **(2014)**
- 26 Viswanathan VK, Hodges K, Hecht G. Enteric infection meets intestinal function: how bacterial pathogens cause diarrhoea. *Nat. Rev. Microbiol.*, 7:110-119 **(2009)**
- 27 Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem. J.*, 474:1823-1836 **(2017)**
- 28 Burcelin R, Zitvogel L, Fond G, Sokol H. (2016). Microbiote intestinale et santé.
- 29 Kverka M, Tlaskalova-Hogenova H. Intestinal Microbiota: Facts and Fiction. *Dig. Dis.*, 35:139-147 **(2017)**
- 30 Collignon A, Butel MJ. Establishment and Composition of the Gut Microflora. In: *Gut microflora: Digestive physiology and pathology*, John Libbey, Paris, pp. 19-35 **(2006)**
- 31 O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.*, 7:688-693 **(2006)**
- 32 Fiebigler U, Bereswill S, Heimesaat MM. Dissecting the interplay between intestinal microbiota and host immunity in health and disease: Lessons learned from germfree and gnotobiotic animal models. *Eur. J. Microbiol. Immunol.*, 6:253-271 **(2016)**
- 33 Nicaise P, Gleizes A, Forestier F, Sandre C, Quero AM, Labarre C. The influence of E. coli implantation in axenic mice on cytokine production by peritoneal and bone marrow-derived macrophages. *Cytokine*, 7:713-719 **(1995)**
- 34 Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*, 122:107-118 **(2005)**