

MICROBIOTA

4

LETTRE D'INFORMATION BIOCODEx | JUIN 2018



SOMMAIRE



SYNTHÈSE
—
CIBLER LE MICROBIOTE
INTESTINAL POUR LUTTER
CONTRE LES ALLERGIES

4

**ARTICLES
COMMENTÉS**
—
RUBRIQUE ADULTE
RUBRIQUE ENFANT

8



RETOUR DE CONGRÈS
—
RETOUR SUR L'UEG WEEK
2017
FOCUS SUR LE GMFH 2018

12

REVUE DE PRESSE
—

16



ACTUALITÉS
—
APPEL À PROJET
« PRO » DU NET
RENCONTRES

18

ÉDITO



Dr Maxime Prost
*Directeur Affaires médicales
France*



Camille Aubry, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

**“ LA PRÉVALENCE
DES ALLERGIES
AUGMENTE FORTEMENT.
ELLE ATTEINT ACTUEL-
LEMENT ENTRE 20 ET
30 % DE LA POPULATION
MONDIALE ”**

Chers lecteurs, depuis une vingtaine d'années, la prévalence des allergies augmente fortement dans les pays développés et dans ceux en voie de développement. Toutes données confondues, elle atteint actuellement entre 20 et 30 % de la population mondiale. Une augmentation d'autant plus préoccupante qu'elle est observée chez les enfants en particulier. D'après la *World Allergy Organization*, un enfant européen sur quatre souffre d'une allergie. D'origine multifactorielle, les pathologies allergiques peuvent résulter à la fois de facteurs génétiques et environnementaux. C'est pourquoi les facteurs de risque et les facteurs aggravants comme la pollution ou le tabagisme sont de mieux en mieux caractérisés et pris en compte dans les traitements préventifs.

Dans ce contexte et sachant que le microbiote est impliqué dans le développement des réponses immunitaires, quel est le rôle des communautés bactériennes dans le développement des allergies ? À titre d'exemple, des données épidémiologiques récentes émanant de plusieurs études ont montré un rôle potentiel de la césarienne (donc une perturbation de la colonisation précoce du nouveau-né) dans le développement de l'asthme allergique. Pour apporter des éléments de réponse dans cette newsletter, le Pr Roberto Berni Canani (Naples, Italie) et son équipe analysent le niveau d'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie de l'allergie. Outre la mise en évidence d'une dysbiose en cas d'allergie alimentaire ou de dermatite atopique, de récents travaux montrent que la diminution des acides gras à chaîne courte produits par le microbiote en fonction de l'alimentation pourrait être impliquée dans le développement de l'allergie *via* le système immunitaire.

En complément de cette analyse détaillée est proposé un décryptage des travaux internationaux démontrant la présence de *Fusobacterium nucleatum* dans les tissus primitifs et métastatiques d'une majorité de patients atteints d'un cancer colorectal, ce qui évoque son rôle dans la progression tumorale. Dans un deuxième article commenté sont mis en évidence les mécanismes d'adaptation d'*Escherichia coli* (bactérie retrouvée en grande proportion chez les enfants atteints de mucoviscidose) à un milieu intestinal riche en graisses.

Un retour sur les points marquants du Gut Summit (10 et 11 mars à Rome, Italie) et du 25^e congrès de l'UEG week (du 28 octobre au 1^{er} novembre 2017 à Barcelone, Espagne) est une opportunité de rester informé sur les dernières avancées en matière de recherche. De même que la revue de presse, axée sur le potentiel rôle prometteur du microbiote intestinal dans l'efficacité des traitements anticancéreux par immunothérapie et sur le lien entre mode d'accouchement et microbiote de l'enfant dans la transmission intergénérationnelle du surpoids et de l'obésité.

Très bonne lecture !



Photo : Monika Wisniewska © 123RF

SYNTHÈSE

❖ CIBLER LE MICROBIOTE INTESTINAL POUR LUTTER CONTRE L'ALLERGIE

Le microbiote intestinal (MI) dysbiotique joue un rôle important dans le développement des maladies allergiques, notamment alimentaires (AA). Le MI induit la maturation et le fonctionnement du système immunitaire ; or des facteurs génétiques, environnementaux et alimentaires peuvent modifier le microbiote commensal, ce qui provoque un dérèglement de la fonction immunitaire. Plusieurs facteurs responsables de la dysbiose ont été associés à la survenue d'allergies, tels que l'accouchement par césarienne, l'absence d'allaitement maternel, l'utilisation de médicaments (surtout antibiotiques et inhibiteurs de la pompe à protons) ainsi que l'usage d'agents antiseptiques et des régimes alimentaires à faible teneur en fibres et riches en graisses. Aucun taxon bactérien spécifique n'a été relié de manière systématique aux allergies, mais il a été insinué que la dysbiose intestinale se produit avant même que les allergies ne soient présentes. Les acides gras à chaîne courte (AGCC) sont des métabolites essentiels dérivés du MI, impliqués dans les interactions avec le système immunitaire. Cibler la composition et la fonction du MI représente ainsi une stratégie prometteuse pour lutter contre les maladies allergiques, en particulier contre les AA dans l'enfance.



Par le Pr Roberto Berni Canani, MD, PhD - Département des sciences médicales translationnelles ; Laboratoire européen pour l'étude des maladies d'origine alimentaire et les biotechnologies de pointe du CEINGE ; Groupe de travail sur l'étude du microbiote intestinal, Université de Naples Federico II, Naples, Italie

Avec la collaboration de : G. Della Gatta, L. Paparo, C. Di Scala, L. Cosenza, M. di Costanzo, C. Fierro, L. Voto, A. Buono, C. Bruno et R. Nocerino, Département des sciences médicales translationnelles, Université de Naples Federico II, Naples, Italie

La prévalence, la persistance et la sévérité des maladies allergiques, notamment des AA, ont considérablement augmenté ces dernières décennies dans les pays industrialisés, sous la pression des interactions entre les gènes et l'environnement, conduisant à un dysfonctionnement du système immunitaire, médié, au moins en partie, par des mécanismes épigénétiques [1, 2]. Cette évolution a entraîné une augmentation des hospitalisations, des visites médicales, des traitements et de la charge en soins pour les familles. Tous ces facteurs, qui ont un retentissement significatif sur les coûts engendrés et la qualité de vie, imposent un lourd fardeau psychologique aux patients et à leur entourage.

Les AA sont caractérisées par une réponse immunitaire anormale vis-à-vis des peptides antigéniques alimentaires qui sont normalement tolérés. La cause de celles-ci est encore mal définie. D'après les connaissances actuelles, la susceptibilité génétique ne peut, à elle seule, expliquer l'évo-

lution des AA, et le rôle de l'environnement dans la sensibilisation aux aliments suscite un regain d'intérêt. Des études suggèrent une fonction pathogénétique clé des altérations du MI dans le développement des allergies : un MI sain a un impact crucial sur le développement du tractus gastro-intestinal et du système immunitaire ; un MI dysbiotique est lié à diverses maladies, y compris aux allergies [3].

VALEUR DE L'EXPOSITION MICROBIENNE POUR LA TOLÉRANCE IMMUNITAIRE

La manière dont les antigènes alimentaires sont normalement rendus non immunogènes, par le biais de la tolérance immunitaire, n'a pas encore été entièrement définie. Des travaux évoquent un rôle pivot

des lymphocytes T régulateurs (Treg) exprimant le facteur de transcription Foxp3 (Foxp3⁺ Treg) et de l'interaction complexe entre le MI et les cellules immunitaires ou non immunitaires. La présence de populations de cellules Treg induite par l'alimentation et par les microbes est nécessaire pour une tolérance complète des antigènes alimentaires [4].

Lors d'un accouchement par voie basse, les nourrissons reçoivent leur premier inoculum bactérien du tractus vaginal, du tissu cutané et souvent de la matière fécale de la mère, exposant le système immunitaire immature à une charge bactérienne substantielle [3]. La maturation d'un MI sain au début de la vie permet une variation de l'équilibre Th1/Th2, ce qui favorise une réponse cellulaire de type Th1, tandis que la dysbiose altère l'homéostasie du microbiote de l'hôte, ce qui déséquilibre les cytokines vers une réponse de type Th2 [5].

Le nombre de cellules Treg est réduit chez les souris dépourvues de germes et celles recevant une alimentation à base d'acides aminés [4, 6]. Les immunoglobulines de type A (IgA) sécrétées et les peptides de l'immunité innée exercent une fonction capitale dans la régulation de la composition du MI. Une déficience de l'immunité innée et adaptative (en particulier un faible taux d'IgA) a été observée chez des enfants présentant de multiples AA [7]. Un MI sain, renforçant la production d'IgA sécrétées, facilite la survie des souches bactériennes protectrices dans la lumière intestinale [8].



MI : UNE MISSION CENTRALE DANS LA PATHOGENÈSE DES ALLERGIES

Des données suggèrent que l'axe MI-épigénétique, modulé par un ensemble de facteurs alimentaires et environnementaux, joue un rôle décisif dans la survenue des allergies. Cet axe régule une pluralité de mécanismes tolérogènes immunitaires mais aussi non immunitaires et pourrait être la cible idéale de stratégies innovantes, préventives et thérapeutiques pour lutter contre les allergies.

MICROBIOTE INTESTINAL ET ALLERGIES

L'expression d'un phénotype allergique dépend de l'interaction entre deux facteurs principaux : la prédisposition génétique et les interactions gènes-environnement. Un nombre croissant d'études révèle une corrélation entre les facteurs qui perturbent le MI pendant l'enfance et le développement d'allergies plus tard dans la vie. De plus en plus de travaux montrent qu'une dysbiose du MI en début de vie représente un facteur critique qui sous-tend le développement des allergies.

Les principaux facteurs responsables de la dysbiose sont : la naissance par césarienne, l'absence d'allaitement maternel, l'usage de médicaments (principalement antibiotiques et inhibiteurs de la pompe à protons) ainsi que d'agents antiseptiques, le moment de la diversification alimentaire, et les régimes alimentaires à base de malbouffe et/ou à faible teneur en fibres/riches en graisses [3, 9]. L'utilisation d'antibiotiques par la mère avant et pendant la grossesse mais aussi de traitements anti-

biotiques au cours des premiers mois de la vie est également reliée à un risque accru d'allergies au lait de vache (ALV) chez l'enfant [10]. Les données pouvant être utilisées pour caractériser le microbiote des patients présentant des AA sont encore préliminaires. Nous avons récemment décrit la dysbiose du MI chez des enfants souffrant d'une ALV médiée par les IgE. Les nourrissons avec ALV avaient des taux fortement réduits de *Bifidobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae* et *Enterococcaceae* ainsi que des taux beaucoup plus élevés de souches sélectionnées à partir des familles de *Ruminococcaceae* et de *Lachnospiraceae*. Le MI des sujets avec ALV comprenait 73 % de taxons de Firmicutes et Bacteroidetes qui sont également connus pour dominer l'intestin adulte [11].

Bien que des preuves convaincantes d'une association entre la dysbiose du MI et les AA apparaissent, l'hétérogénéité des plans d'étude (impliquant les temps de prélèvement, les méthodes utilisées pour caractériser le microbiote et les phénotypes allergiques étudiés) rend difficile l'établissement d'une relation causale entre des

▼ TABLEAU 1

Principales caractéristiques du microbiote intestinal associé aux allergies.

Étude	N	OTU	Diversité	Principales caractéristiques
Adlerberth <i>et al.</i> 2007	324 : S, DA	NR	NR	Aucune différence
Thompson-Chagoyan <i>et al.</i> 2010	46 : AA	↑	NR	• <i>Lactobacilli</i> • <i>Bifidobacteria</i>
Thompson-Chagoyan <i>et al.</i> 2011	46 : AA	↑	NR	• <i>C. coccoides</i> , cluster <i>Atophium</i>
Van Nimwegen <i>et al.</i> 2011	1 000 : DA, asthme, S	NR	NR	• <i>C. difficile</i>
Nakayama <i>et al.</i> 2011	11 : AA	=	=	• <i>Bacteroides</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Klebsiella</i> • <i>Acinobacterium</i> , <i>Clostridium</i>
Penders <i>et al.</i> 2013	571 : DA	NR	NR	• <i>Clostridium</i> cluster I
Abrahamsson <i>et al.</i> 2013	47 : asthme, congestion nasale, DA	=	↓	Aucune différence au niveau des phyla et des genres
Ling <i>et al.</i> 2014	34 : AA	↓	=	• <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> • <i>Firmicutes</i>
Azad <i>et al.</i> 2015	12 : SAA	↓	=	• <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroidaceae</i>
Chen <i>et al.</i> 2015	23 : SAA	NR	↓	• <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i> • <i>Bacteroidetes</i>
Arrieta <i>et al.</i> 2015	223 : S, asthme	=	=	• <i>Faecalibacterium</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Rothia</i> , <i>Vellionella</i>
Tang <i>et al.</i> 2016	15 : DA	NR	NR	• <i>Campylobacter</i> • <i>Roseburia</i>
Inoue <i>et al.</i> 2017	4 : AA	NR	NR	• <i>Dorea</i> , <i>Akkermansia</i> • <i>Lachnospira</i> , <i>Vellionella</i> , <i>Suterella</i>

AA : allergie alimentaire ; DA : dermatite atopique ; OTU : *operational taxonomic unit* ; NR : non renseigné ; S : sensibilisation aux aéro-allergènes et aux allergènes alimentaires ; SAA : sensibilisation aux antigènes alimentaires.

▼ **TABLEAU 2** Résumé des données précliniques étayant l'usage des probiotiques pour lutter contre l'allergie.

Effets biologiques		Souche bactérienne	Références
Maturation de la barrière intestinale		<i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	a ; b ; c ; d
Modulation de la réponse immunitaire ; équilibre Th1/Th2	Production des Th1	<i>Bifidobacterium lactis/bifidum</i> <i>Lactobacillus acidophilus/reuteri</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	e ; f ; g
	Suppression des Th2	<i>Bifidobacterium bifidum/infantis/longum</i> <i>Lactobacillus acidophilus/reuteri</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG <i>B. clausii</i>	h ; i ; j ; k
Régulation du système immunitaire	Développement des cellules T régulatrices (Treg)	<i>Bifidobacterium bifidum/infantis/lactis</i> <i>Lactobacillus acidophilus/reuteri/casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	h ; g ; j ; l ; m ; n
	Développement des cellules dendritiques tolérogènes	<i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Lactobacillus reuteri/casei</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	h ; o ; p ; n
Immunomodulation : suppression de la production d'immunoglobulines de type E		<i>Bifidobacterium bifidum/longum</i> <i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12 <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	j ; q ; r ; s ; f
Modulation épigénétique de l'expression des gènes des Th1/Th2		<i>Bifidobacterium breve</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	t

a : Sudo *et al.* 1997 ; b : Isolauri *et al.* 1996 ; c : Malin *et al.* 1997 ; d : Kaila *et al.* 1992 ; e : Kim *et al.* 2008 ; f : Torii *et al.* 2007 ; g : Maassen *et al.* 2000 ; h : Niers *et al.* 2005 ; i : Takahashi *et al.* 2006 ; j : Kim *et al.* 2008 ; k : Ciprandi *et al.* 2004 ; l : Sistik *et al.* 2006 ; m : Hart *et al.* 2004 ; n : Smits *et al.* 2005 ; o : Mohamadzadeh *et al.* 2005 ; p : Braat *et al.* 2004 ; q : Akahashi *et al.* 2006 ; r : Gill *et al.* 2008 ; s : Borchers *et al.* 2009 ; t : Ghadimi *et al.* 2012.

taxons bactériens spécifiques et le développement d'allergies. Aucun d'entre eux n'a été associé de manière systématique aux AA, or un large éventail de microbes isolés de l'intestin humain pourrait être impliqué dans des mécanismes tolérogènes. Les principaux travaux étayant une association entre le MI et les allergies sont résumés dans le **tableau 1**.

Les AGCC sont les principaux métabolites du MI impliqués dans les interactions avec les cellules humaines. Parmi ceux-ci, le butyrate exerce un rôle central dans l'induction de la tolérance immunitaire, et un déficit en butyrate a été remarqué chez des patients allergiques [4]. On peut supposer que les différents types de dysbiose entraînent des effets similaires en termes d'AGCC et/ou que la production d'autres métabolites dérivés du microbiote peut faciliter la survenue d'allergies. Les espèces du genre *Clostridium*, qui appartiennent aux groupes IV et XIVa, sont la principale source d'AGCC dans le côlon. Les AGCC produits par les bactéries ont été impliqués

dans la régulation de la proportion et de la capacité fonctionnelle des Treg qui, dans certaines études, ont été spécifiquement attribués à la production de butyrate par les Clostridiales sporogènes. Un enrichissement des taxons de la classe des *Clostridia* et du *phylum* des Firmicutes a été observé chez des sujets humains présentant une résolution de l'ALV [9]. Les données issues de notre laboratoire ont mis en évidence qu'un traitement oral par butyrate entraîne une inhibition importante de la réponse allergique aiguë, de la peau et des scores, des symptômes anaphylactiques ainsi qu'une réduction de la température corporelle, une augmentation de la perméabilité intestinale et la production de lactoglobuline anti-βLG (BLG), d'IgE, d'interleukine 4 (IL-4) et d'IL-10 dans un modèle murin d'ALV, ce qui suggère un rôle protecteur de cet AGCC contre les AA [9]. Le butyrate présente de multiples mécanismes d'action. Toutefois, beaucoup d'entre eux impliquent une régulation épigénétique de l'expression génique *via* l'inhibition de l'histone désacétylase (HDAC). L'inhibition

des HDAC9 et 6 augmente l'expression du gène *FoxP3* ainsi que la production et la fonction suppressive des Treg [12]. Nous avons évalué les effets directs du butyrate sur les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) d'enfants souffrant d'une ALV médiée par les IgE. Les PBMC ont été stimulées par la BLG en présence ou en l'absence de cet AGCC. Les résultats préliminaires révèlent que le butyrate active la production d'IL-10 ainsi que d'interféron γ et diminue le taux de méthylation de l'ADN de ces deux cytokines. La même dose efficace de cet AGCC induit une dé-méthylation de la région du promoteur de *FoxP3* et réduit l'expression de l'HDAC6 et l'HDAC9 [2].



COMMENT MODULER LE MICROBIOTE INTESTINAL ?

De nouveaux travaux étayent l'usage de stratégies alimentaires et de souches probiotiques sélectionnées pour la prévention et le traitement des allergies (**Tableau 2**).

MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL ASSOCIÉ AUX ALLERGIES

Les enfants exposés à des environnements agricoles ont un risque plus faible de développer des allergies. Même si cela n'a pas été prouvé de manière concluante, l'une des explications plausibles de cet effet protecteur lié à une exposition tôt dans la vie est le rôle du MI car les personnes exposées à cet environnement possèdent une composition microbienne différente de celles exposées à d'autres modes de vie [3]. D'autres facteurs épidémiologiques protègent contre les AA : une fratrie plus âgée et une exposition aux animaux domestiques dès le début de la vie. Le fait d'avoir des animaux de compagnie est relié à une forte diversité microbienne dans l'environnement domestique. Une étude récente évaluant l'incidence des habitudes

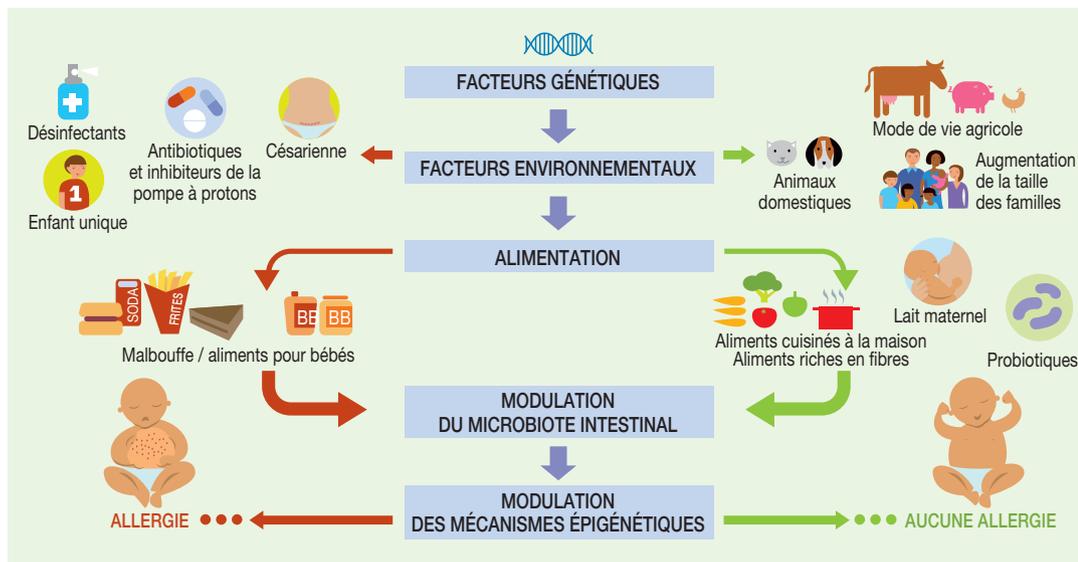


FIGURE 1
Le microbiote intestinal, une cible d'intervention contre les allergies.
 Plusieurs facteurs environnementaux et alimentaires pourraient moduler l'axe régime alimentaire-microbiote-épigénétique, qui influence la survenue d'allergies.

alimentaires sur le développement des AA à l'âge de 2 ans suggère que celles-ci peuvent influencer sur le développement des AA en modifiant la composition du MI. En particulier, un régime alimentaire ayant une forte teneur en fruits, légumes et aliments préparés à la maison a été associé à moins d'AA chez le nourrisson [9] (**Figure 1**).

Les probiotiques (microbes ingérés apportant des bienfaits sur la santé de l'hôte) peuvent être bénéfiques car ils modulent le MI [13]. Les données étayant l'usage des probiotiques pour lutter contre les allergies respiratoires sont encore préliminaires (**Tableau 2**). Néanmoins, des méta-analyses ont révélé que l'utilisation, de la grossesse jusqu'aux 6 premiers mois de la vie, de probiotiques sélectionnés pourrait réduire l'incidence de l'eczéma atopique chez les enfants ayant des antécédents familiaux de maladie allergique [14].

Nous avons précédemment démontré que l'ajout d'un probiotique, *L. rhamnosus* GG, à une formule hypo-allergénique accélère

l'acquisition de la tolérance immunitaire et protège contre l'apparition d'autres manifestations atopiques chez les enfants qui présentent une ALV [15-17]. Lors d'une comparaison du microbiote fécal des nourrissons recevant ce traitement probiotique qui induit une tolérance, nous avons trouvé des corrélations positives significatives entre l'abondance des genres qui ont un potentiel à produire du butyrate et la concentration fécale de cet AGCC [11]. Des démarcations au niveau des souches pour les genres produisant du butyrate (y compris *Roseburia*, *Coprococcus* et *Blautia*), identifiées chez des nourrissons ayant acquis une tolérance au lait de vache, suggèrent que le traitement par *L. rhamnosus* GG contribue à l'acquisition d'une tolérance en altérant la structure de la communauté au niveau des souches des taxons qui présentent un potentiel à produire de l'AGCC [11]. Il a ainsi été montré que l'immunothérapie orale complétée par une autre souche de *L. rhamnosus* (CGCCM 1.3724) était efficace pour induire une non-réactivité aux arachides chez 82 % des enfants allergiques [18].

CONCLUSION

Les trillions de bactéries qui peuplent nos intestins régulent de manière critique les fonctions physiologiques clés qui permettent de lutter contre les allergies. Les modifications de la composition et de la fonction du MI induites par l'environnement (diminution de la production de butyrate, par ex.) créent une dysbiose, liée à un risque accru d'allergie. Comprendre comment ces communautés bactériennes interagissent avec le système immunitaire ouvrira la voie à de nouvelles stratégies préventives.

Références

1. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Aller Internat* 2017; 66: 515e522.
2. Paparo L, Di Costanzo M, Di Scala C, et al. The influence of early life nutrition on epigenetic regulatory mechanism of the immune system. *Nutrients* 2014; 6: 4706-19.
3. Berni Canani R, Gilbert JA, Nagler CR. The role of the commensal microbiota in the regulation of tolerance to dietary antigens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 243-9.
4. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013; 341: 569-73.
5. Inoue Y, Shimojo N. Microbiome/microbiota and allergies. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 57e64.
6. Kim KS, Hong SW, Han D, et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine. *Science* 2016; 351: 858-63.
7. Sampath V, Sindher SB, Zhang W, et al. New treatment directions in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 254-62.
8. Bieber T, Cork M, Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. *Allergy* 2012; 67: 969-75.
9. Aitoro R, Paparo L, Amoroso A, et al. Gut microbiota as a target for preventive and therapeutic intervention against food allergy. *Nutrients* 2017; 9: E672.
10. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, et al. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant formula to cow's milk. *Epidemiology* 2013; 24: 303-9.
11. Berni Canani R, Sangwan N, Stefa AT, et al. Lactobacillus rhamnosus GG supplemented formula expands butyrate producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J* 2016; 10: 742-50.
12. Berni Canani R, Paparo L, et al. Differences in DNA methylation profile of Th1 and Th2 cytokine genes are associated with tolerance acquisition in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Clin Epigenetics* 2015; 31: 7-38.
13. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotics. *Nat Rev Gastro Hepat* 2014; 11: 506-14.
14. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Flocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 952-61.
15. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 580-2; 582.e 1-5.
16. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr* 2013; 163:771-7.e1.
17. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1906-1913.e4.
18. Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 737-44.e8.



Photo : Jarun Ontakrai © 123RF

ARTICLE COMMENTÉ RUBRIQUE ADULTE

❖ RÔLE DE *FUSOBACTERIUM* DANS LE CANCER COLORECTAL

Commentaire de l'article original de Bullman et al.
(*Science* 2017) [1]



Par le Pr Harry Sokol
Gastro-entérologie et nutrition,
Hôpital Saint-Antoine,
Paris, France

Les cancers colorectaux comprennent un mélange complexe de cellules malignes, de cellules non transformées et de micro-organismes. *Fusobacterium nucleatum* est parmi les espèces bactériennes les plus répandues dans les tissus du cancer colorectal (CCR).

Ici, les auteurs démontrent que la colonisation des CCR humains avec *Fusobacterium* et son microbiome associé (y compris les espèces *Bacteroides*, *Selenomonas* et *Prevotella*) est maintenue dans les métastases distales. Ceci démontre la stabilité du microbiome entre les tumeurs primaires et métastatiques appariées.

L'analyse par hybridation *in situ* a révélé que *Fusobacterium* est principalement associé aux cellules cancéreuses dans les lésions métastatiques. Dans des xénogreffes en souris d'adénocarcinomes colorectaux primaires humains, *Fusobacterium* et son microbiome associé restent viables malgré des passages successifs. Le traitement de souris portant une xénogreffe de cancer du côlon avec l'antibiotique métronidazole réduit la charge de *Fusobacterium*, la prolifération des cellules cancéreuses et la croissance tumorale globale.

Ces observations plaident pour une étude plus approfondie des interventions antimicrobiennes en tant que traitement potentiel pour les patients atteints d'un CCR associé à *Fusobacterium*.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

On sait que le microbiote associé au cancer influence le développement et la progression du cancer, notamment du CCR. Le microbiote des patients atteints de CCR est dysbiotique, et plusieurs études

sans *a priori* ont révélé un enrichissement en *F. nucleatum* dans le tissu cancéreux et dans les adénomes par rapport aux tissus coliques non cancéreux [2]. Ces observations ont été confirmées dans des études portant sur plusieurs cohortes de patients atteints d'un CCR à travers le monde. Des niveaux élevés de *F. nucleatum* ont été associés avec une infiltration tumorale moindre en lymphocytes T (alors que l'infiltration en lymphocyte T est un facteur de bon pronostic) [3], avec un stade avancé de la maladie et une plus faible survie des patients. Par ailleurs, les patients atteints de CCR associé à *F. nucleatum* présentaient souvent une localisation colique droite de leur cancer, une mutation BRAF et une instabilité des microsatellites. Des études reposant sur divers modèles expérimentaux ont suggéré un rôle protumorigène de *Fusobacterium*, lequel potentialise la croissance tumorale dans des modèles murins de CCR, dans des xénogreffes dérivées de lignées cellulaires de CCR et *in vitro* sur des lignées cellulaires de CCR. Les mécanismes suggérés vont de l'adhésion et de l'invasion accrues des cellules tumorales à la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte, ou à l'activation de la voie du récepteur *Toll-like 4*. Cependant, certaines études animales ou cellulaires n'ont pas démontré d'effet carcinogène de *Fusobacterium* [4].



POINTS CLÉS

- *Fusobacterium* est présent sous forme viable dans les tissus primitifs et métastatiques d'une majorité de patients avec CCR.
- *Fusobacterium*, lorsqu'il est présent, favorise la croissance tumorale.
- En modèle murin, un traitement antibiotique ciblant *Fusobacterium* réduit de manière significative la croissance des tumeurs positives pour *Fusobacterium*.

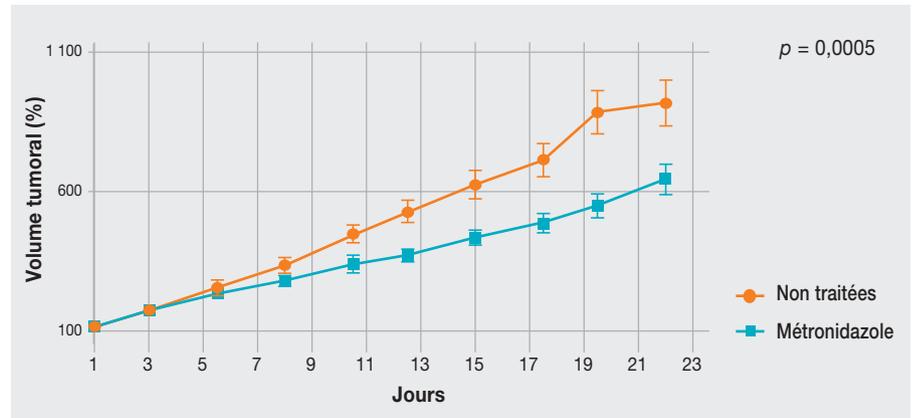
QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Pour explorer le rôle de *Fusobacterium* et de son microbiote associé dans le CCR, les auteurs ont analysé le microbiote de 5 cohortes indépendantes de patients avec CCR. À partir d'échantillons congelés (11 cas), la recherche de *Fusobacterium* par culture s'est révélée positive dans plus de 70 % des cas, démontrant que la bactérie est vivante au sein du tissu tumoral. Par ailleurs, lorsque du tissu métastatique était disponible et de bonne qualité, *Fusobacterium* y était aussi retrouvé par culture. La recherche par méthode moléculaire (qPCR) avait une sensibilité supérieure avec plus de 80 % et plus de 60 % de positivité pour les tissus primitifs et métastatiques respectivement. Les *Fusobacterium* identifiés dans les tissus métastatiques étaient les mêmes que ceux identifiés dans la lésion primitive. À côté de *Fusobacterium*, d'autres bactéries suivant le même profil étaient identifiées comme *Bacteroides fragilis* ou *Bacteroides thetaiotaomicron*. Mais contrairement à *Fusobacterium*, les souches identifiées dans les métastases étaient différentes de celles de la lésion primitive. Sur une cohorte de 77 patients, les auteurs ont observé qu'il n'existait pas de lien entre la présence de *Fusobacterium* par culture et la récurrence tumorale. Pour déterminer si la présence de *Fusobacterium*

▼ FIGURE 1

Volume tumoral (en %) de souris avec tumeur *Fusobacterium* positive traitées ou non par métronidazole (d'après [1]).

Le traitement par métronidazole de xéno greffes en souris issues de cellules de cancer colorectal humaines réduit la croissance tumorale des tumeurs colonisées par *Fusobacterium*.



joue un rôle dans la carcinogenèse ou s'il s'agit seulement d'un témoin du processus cancéreux, les auteurs ont utilisé plusieurs systèmes dont des xéno greffes de cellules tumorales humaines sur souris immunodéficientes. Ils ont observé que les tumeurs positives pour *Fusobacterium* s'implantaient sans problème chez les souris alors que cela n'était pas le cas pour les tumeurs *Fusobacterium* négatives. Enfin, un traitement par métronidazole, antibiotique hautement actif contre *Fusobacterium*, réduisait de manière significative la croissance tumorale (Figure 1).

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Le traitement des formes métastatiques de CCR reste un problème clinique très important. Ce travail montre que certaines bactéries du microbiote, particulièrement celles appartenant au genre *Fusobacterium*, persistent de manière viable à la fois dans la tumeur primitive et dans les tissus métastatiques chez une majorité de patients et jouent un rôle dans la progression du CCR. L'utilisation de traitements antimicrobiens ciblant ces bactéries est donc une stratégie à envisager tout en

essayant d'être le plus spécifique possible car d'autres bactéries pourraient avoir une fonction protectrice, voire être impliquées dans la réponse aux traitements anticancéreux classiques et aux immunothérapies [5].

CONCLUSION

Cette étude démontre dans plusieurs cohortes indépendantes que *Fusobacterium* est présent sous forme viable dans les tissus primitifs et métastatiques d'une fraction majoritaire de patients avec CCR et suggère un rôle favorisant la progression tumorale. Ces observations plaident pour une étude plus approfondie des interventions antimicrobiennes en tant que traitement potentiel pour les patients atteints d'un CCR associé à *Fusobacterium*.

Références

1. Bullman S, Pedamallu CS, Sicinska E, et al. Analysis of *Fusobacterium* persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science* 2017 ; 358 : 1443-8.
2. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012 ; 22 : 292-8.
3. Mima K, Sukawa Y, Nishihara R, et al. *Fusobacterium* nucleatum and T Cells in Colorectal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2015 ; 1 : 653-61.
4. Tomkovich S, Yang Y, Winglee K, et al. Locoregional effects of microbiota in a preclinical model of colon carcinogenesis. *Cancer Res* 2017 ; 77 : 2620-32.
5. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018 ; 359 : 91-7.



ARTICLE COMMENTÉ
RUBRIQUE ENFANT



Par le Pr Emmanuel Mas
Gastro-entérologie et nutrition,
Hôpital des Enfants, Toulouse, France

ADAPTATION DES ESCHERICHIA COLI COMMENSALES DANS LE TRACTUS INTESTINAL DE JEUNES ENFANTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE

Commentaire de l'article original de Matamouros et al. (Proc Natl Acad Sci USA 2018) [1]

Le microbiote intestinal humain mature se met en place au cours des premières années de la vie, or des altérations des microbiomes intestinaux ont été associées à plusieurs problèmes de santé chez l'homme. *Escherichia coli* représente généralement moins de 1 % du microbiome intestinal humain, alors que dans la mucoviscidose, une relative abondance (> 50 %) est fréquente et corrélée à l'inflammation intestinale et à la stéatorrhée. Malgré la prolifération d'*E. coli* et autres protéobactéries dans des conditions impliquant une inflammation chronique du tractus gastro-intestinal, on sait peu de chose sur l'adaptation de caractéristiques spécifiques liées à l'expansion clonale du microbiote.

Cette étude met en évidence qu'*E. coli* isolée à partir d'échantillons de selles de jeunes enfants ayant la mucoviscidose a adapté sa croissance à la présence de glycérol, un composant majeur des graisses. Les isolats d'*E. coli* issus de différents patients atteints de mucoviscidose révèlent un taux de croissance accru en présence de glycérol par rapport aux *E. coli* issues de sujets sains, tandis que des souches d'*E. coli* non associées à la mucoviscidose ont acquis de manière indépendante cette caractéristique de croissance. En outre, ces isolats des enfants ayant la mucoviscidose et des contrôles montrent une expression génique différentielle lorsqu'ils sont cultivés dans des milieux minimaux dont la seule source de carbone est le glycérol. Alors que les isolats des enfants ayant la mucoviscidose présentent un profil transcriptionnel favorisant la croissance, ceux des contrôles impliquent l'induction de stress et d'une phase stationnaire, ce qui peut entraîner des taux de croissance plus lents. Ces résultats mettent en évidence l'existence d'une sélection de caractéristiques uniques au sein du microbiome des personnes souffrant de mucoviscidose, qui pourrait contribuer au pronostic individuel de la maladie.

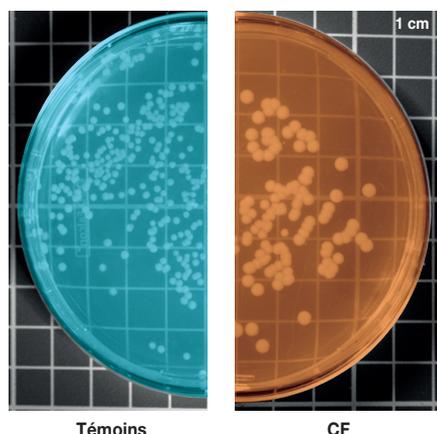
QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

La principale atteinte digestive de la mucoviscidose est l'insuffisance pancréatique exocrine. Elle est présente dans 85 % des cas et elle nécessite une supplémentation en extraits pancréatiques. Malgré cette supplémentation, une malabsorption des graisses peut persister. La proportion d'*E. coli* dans le microbiome intestinal humain est en général inférieure à 1 % mais elle peut atteindre jusqu'à 70-80 % chez les sujets atteints de mucoviscidose. Il existe une expansion clonale chez un patient mais les souches sont différentes entre les patients, ce qui suggère une adaptation d'*E. coli* à son environnement. Certaines souches d'*E. coli* sont impliquées dans l'inflammation intestinale et dans le cancer colorectal. Dans la mucoviscidose, on peut retrouver une inflammation digestive, une dysbiose, voire un risque augmenté de cancer colorectal selon des données récentes.

Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'à lieu, dans la mucoviscidose, une sélection de souches d'*E. coli*, capables de survivre dans un milieu intestinal contenant un excès de graisses et un mucus anormal.

▼ FIGURE 1

Croissance accélérée d'*Escherichia coli* en milieu minimal supplémenté en glycérol (GlyMM) dans la mucoviscidose (CF) (d'après [1]).



QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

E. coli a été isolée de selles de 6 jeunes enfants atteints de mucoviscidose et de 2 témoins. Les auteurs ont évalué la croissance de ces bactéries dans un milieu minimal dont la seule source de carbone était une supplémentation en glucose (GluMM) ou glycérol (GlyMM). La croissance d'*E. coli* était plus rapide dans des plaques GlyMM pour des souches isolées d'enfants ayant la mucoviscidose que pour celles isolées de témoins (Figure 1). Ces différences n'étaient pas observées en conditions anaérobies. Le milieu intestinal étant essentiellement anaérobie, il est possible que l'oxygène joue un rôle important. À proximité de l'épithélium, il existe un gradient minimal d'oxygène.

L'analyse génétique a montré que les souches d'*E. coli* étaient distinctes. En outre, les 8 isolats avaient plus de 11 000 SNP (*single nucleotide polymorphisms*) présents chez un ou plusieurs enfants ayant la mucoviscidose mais absents des témoins. L'analyse transcriptomique (RNA-seq), en milieu GluMM ou GlyMM, a été réalisée sur des isolats de 2 enfants souffrant de mucoviscidose et de 2 témoins ; ces isolats avaient été sélectionnés en raison de leur croissance en milieu GlyMM et de leur positionnement sur l'arbre phylogénétique. Parmi les gènes exprimés différemment, 213 gènes étaient surexprimés (absorption et métabolisme du glycérol), et 6 sous-exprimés (transport cellulaire du glucose) en milieu GlyMM de manière

identique chez les enfants ayant la mucoviscidose et les témoins. En milieu GluMM, seuls 20 gènes étaient exprimés différemment dans la mucoviscidose et chez les témoins, tandis que 405 l'étaient en milieu GlyMM (377 gènes non induits dans la mucoviscidose) (Figure 2). Ces gènes sous-exprimés dans la mucoviscidose en milieu GlyMM codaient pour des protéines impliquées dans le stress, la résistance acide et la formation de biofilm. Les gènes surexprimés dans la mucoviscidose ou sous-exprimés chez les témoins codaient pour des protéines impliquées dans des mécanismes de croissance. Dans la mucoviscidose, l'augmentation de croissance en milieu GlyMM ne serait pas liée à une reprogrammation métabolique mais à une perte de l'inhibition de croissance et de réponse au stress.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Cette étude permet de comprendre des mécanismes impliqués dans la dysbiose associée à la mucoviscidose pour ce qui concerne *E. coli*. Afin de corriger cette dysbiose et de limiter, au moins en partie, l'inflammation intestinale, il est important d'optimiser l'absorption intestinale des graisses pour réduire la quantité de glycérol.

Une amélioration de la barrière intestinale, notamment du mucus dans cette maladie, pourrait aussi réduire la disponibilité en oxygène nécessaire à la croissance de ces souches d'*E. coli*.

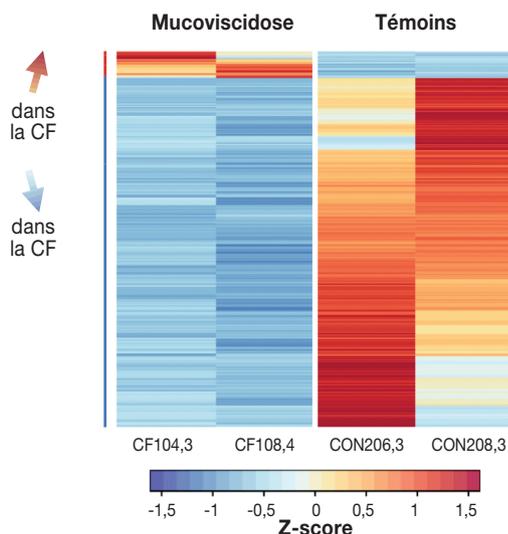


POINTS CLÉS

- Il existe une dysbiose au niveau intestinal dans la mucoviscidose. On retrouve notamment une augmentation très importante d'*E. coli*.
- En raison de la malabsorption des graisses, il existe une augmentation du glycérol au niveau intestinal. Ces souches d'*E. coli* sélectionnées dans la mucoviscidose se sont adaptées à ces conditions avec des gènes exprimés différemment et une perte de l'inhibition de croissance.

CONCLUSION

Dans la mucoviscidose, la quantité importante de glycérol présent dans l'intestin en raison de la malabsorption des graisses entraîne une adaptation des *E. coli* avec une prolifération clonale. La compréhension de ces mécanismes pourrait permettre de développer de nouvelles approches thérapeutiques et d'améliorer la prise en charge des malades.



◀ FIGURE 2

Gènes exprimés différemment en milieu minimal supplémenté en glycérol (GlyMM) entre des *Escherichia coli* isolées de selles d'enfants atteints de mucoviscidose (CF) et de témoins (d'après [1]).

© PNAS.

Référence

1. Matamouros S, Hayden HS, Hager KR, et al. Adaptation of commensal proliferating *Escherichia coli* to the intestinal tract of young children with cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018 ; 115 : 1605-10.



RETOUR DE CONGRÈS

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY
ueg week

❖ RETOUR SUR L'UEG WEEK 2017

UNITED EUROPEAN GASTRO- ENTEROLOGY BARCELONE

Barcelone a accueilli du 28 octobre au 1^{er} novembre 2017 la 25^e édition de l'UEG week. Le programme scientifique a notamment montré l'intérêt croissant et l'importance du microbiote intestinal (MI) dans les troubles gastro-intestinaux, un thème qui a fait l'objet de nombreuses sessions et de multiples posters. Ce fut un succès compte tenu du grand nombre de participants aux sessions programmées.

COMPOSITION ET FONCTIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL

Le Dr Ralijic-Stojanovic a souligné que l'utilisation de l'analyse de la séquence de l'ARNr 16S a permis de déterminer que la position taxonomique de nombreux micro-

organismes intestinaux mis en culture était incorrecte. À titre d'exemple, on peut citer *Clostridium difficile*, qui n'appartient pas au genre *Clostridium butyricum*, et qui est en fait un parent éloigné de *Clostridium perfringens*, contrairement à ce que l'on a toujours pensé [1]. Elle a rappelé qu'entre l'âge de 7 et 12 ans, le MI est encore différent de celui observé à l'âge adulte et a conclu son intervention en soulignant que la composition du MI est individuelle, spécifique, stable et susceptible de varier en fonction de l'âge, du régime alimentaire et du mode de vie.

De son côté, le Dr Bäckhed a mentionné que, si le rôle du MI dans le métabolisme est bien connu (optimisation de la disponibilité calorifique, apport d'enzymes ab-



Par le Dr Aldo Maruy Saito

Gastro-entérologie pédiatrique, Hôpital Cayetano Heredia, Université péruvienne Cayetano Heredia, Lima, Pérou



OCTOBRE-NOVEMBRE 2017



BARCELONE

sentes chez l'homme et rôle dans la synthèse de la vitamine K et la production d'acides gras à chaîne courte), certaines publications plus récentes ont rapporté que les taux de bactéries productrices de butyrate sont réduits chez les patients atteints de diabète de type 2, qu'une augmentation des taux de *Prevotella* améliore le métabolisme du glucose et que les bactéries *Christensenellaceae* peuvent constituer un probiotique anti-obésogène [2]. Il a conclu que le MI doit être considéré comme un facteur environnemental qui contribue à la physiologie et au métabolisme de l'hôte.

❖ Le MI est très complexe et, malgré les avancées de ces dernières années, il n'a pas encore révélé tous ses secrets.

MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIES HÉPATIQUES

Le rôle du MI dans les maladies hépatiques est de mieux en mieux connu, et certains vont jusqu'à évoquer l'existence d'un « axe intestin-foie ». Le Dr Gasbarrini a débattu du rôle du MI dans l'inflammation et la fibrose hépatique, en montrant que des altérations sévères du MI ont été observées chez des patients cirrhotiques, notamment une augmentation des taux d'*Enterobacteriaceae*, de *Veillonellaceae* et de *Streptococcaceae* et une diminution des taux de *Clostridiaceae*, de *Lachnospiraceae* et d'*Eubacteriaceae*. Il a émis l'hypothèse qu'une résilience insuffisante, entraînant une adaptation par le biais de l'acquisition d'un microbiote dysbiotique, peut contribuer à l'apparition de maladies chroniques associées au MI. Une rupture de la barrière intestinale constitue la pierre angulaire de la progression de la fibrose et de la sévérité des cirroses hépatiques.

Un autre point intéressant a été abordé : selon le mécanisme sous-jacent aux lésions hépatiques, le MI peut induire ou prévenir la fibrose hépatique. Les alternatives pour restaurer un MI sain sont la modulation (régime alimentaire, rifaximine, probiotiques ou prébiotiques) ou une « réinitialisation » grâce à une transplantation de microbiote fécal.

Pour sa part, le Dr Kobylak a présenté un poster [3] sur une étude menée chez des patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (NASH) ayant reçu un probiotique combiné à de l'huile de lin et des germes de blé ou un placebo pendant 8 semaines. Les résultats ont montré que l'administration concomitante de probiotiques et d'oméga 3 permet de réduire les graisses hépatiques, les lipides sériques, d'améliorer le profil métabolique et de réduire l'état inflammatoire chronique. Il a conclu que la modulation du MI à l'aide de probiotiques représente une nouvelle option dans la prise en charge de la NASH.

✚ Cela confirme l'influence du MI sur les maladies hépatiques et l'existence de thérapies complémentaires reposant sur l'utilisation de probiotiques.

MICROBIOTE INTESTINAL ET MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentent un groupe hétérogène de maladies inflammatoires chroniques affectant le tractus gastro-intestinal. Les deux formes principales des MICI sont la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC). La relation entre le microbiote intestinal (MI) et les MICI fait l'objet d'un nombre croissant de publications.

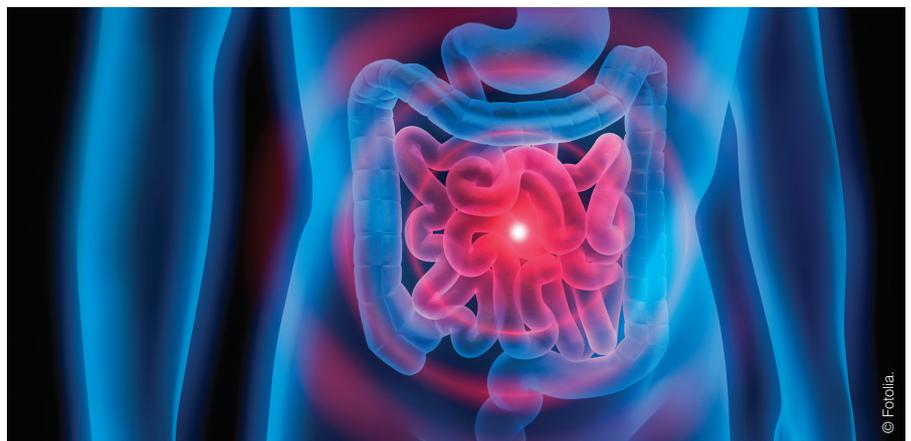
Le Pr Sokol a évoqué la pathogenèse des MICI via l'activation du système immunitaire par le biais du MI chez des hôtes sensibles sous l'influence de l'environnement. On sait que les patients atteints de MICI ont un microbiote anormal, avec une perte de diversité, d'autant plus sévère en cas de maladie active. Il a souligné qu'il existe une augmentation des protéobactéries et une diminution des Firmicutes, qui pourraient ou non être corrélées avec l'apparition de la maladie. Ainsi, le taux d'*Escherichia coli* adhérentes/invasives (protéobactéries) est significativement augmenté chez les patients atteints de MC mais pas de RCH ou chez les sujets sains. Par ailleurs, le taux de *Faecalibacterium prausnitzii* (Firmicutes), qui a des effets anti-inflammatoires, est diminué chez les patients atteints de MICI.

L'impact environnemental sur le MI est bien connu (type d'accouchement, alimentation, antibiotiques, etc.) et pourrait également avoir une incidence sur les MICI. Ainsi, au Danemark, Hviid *et al.* [4] ont observé dans une cohorte une corrélation entre le nombre de cycles d'antibio-

tiques reçus par un enfant et le risque de développer une MICI, celui-ci étant plus important pour la MC que pour la RCH.

Pour en revenir à la pathogenèse, la controverse actuelle porte sur le fait de savoir si les modifications du MI entraînent l'inflammation ou inversement. Le Pr Sokol considère qu'ils sont tous les deux sur le même plan dans la mesure où les manifestations cliniques des MICI se produisent en raison de l'installation d'un cercle vicieux entre le MI et l'inflammation, l'un comme l'autre pouvant en être à l'origine. Les données apportées confirment donc le rôle important des bactéries du MI dans la pathogenèse des MICI. Cependant, les connaissances sur le rôle du MI fongique dans la pathogenèse de ces maladies sont limitées. Pour y remédier, Qiu *et al.* ont analysé les 15 principaux genres de champignons présents chez des patients atteints de RCH et des sujets sains (contrôles), résultats présentés sur poster [5]. Pour les genres *Wickerhamomyces*, *Sterigmatomyces* et *Penicillium*, une corrélation positive a été observée avec l'expression de cytokines pro-inflammatoires dans la muqueuse colique, tandis que la corrélation était négative dans le cas de *Nigrospora*. Ils ont conclu que le microbiote fongique du côlon des patients atteints de RCH est différent de celui des sujets contrôles et que ses altérations peuvent être associées à une inflammation de la muqueuse et à la pathogenèse de la RCH.

✚ Les différences entre la pathogenèse de la MC et celle de la RCH pourraient s'expliquer, dans certains cas, par la présence d'une altération bactérienne ou fongique du MI.



Références

1. Lawson PA, *et al.* Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* 2016 ; 40 : 95-9.
2. Goodrich J, *et al.* Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014 ; 159 : 789-799.
3. Kobylak T, *et al.* Co-administration of probiotic with omega-3 fatty acids in nafld management: evidence from animals to randomized clinical studies. OP343 N.
4. Hviid A, *et al.* Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011 ; 60 : 49-54.
5. Qiu X, *et al.* Alterations in the mucosa-associated fungal microbiota in patients with ulcerative colitis. [*Oncotarget* 2017 ; 8 : 107577-88].

GUT MICROBIOTA FOR HEALTH

World Summit 2018



**SATURDAY 10 AND SUNDAY 11
MARCH, 2018**

ROME (ITALY)
BARCELÓ ARAN MANTEGNA HOTEL

RETOUR DE CONGRÈS



Par le Dr Julien Scanzi
*Hépatogastro-entérologie,
CHU Estaimont de Clermont-Ferrand et
CH de Thiers, UMR INSERM/UdA U1107
Neuro-Dol, Faculté de médecine
de Clermont-Ferrand, France*

FOCUS SUR LE GMFH 2018

GUT MICROBIOTA FOR HEALTH SUMMIT

La 7^e édition du GMFH summit s'est déroulée à Rome du 9 au 11 mars 2018. Cette année encore, médecins et chercheurs de renommée internationale se sont réunis pour partager les dernières avancées scientifiques en matière de microbiote. « Un domaine de recherche de premier plan », rappelle Francisco Guarner, président du comité scientifique et porteur d'un programme ambitieux.

ANTIBIOTIQUES ET MICROBIOTE INTESTINAL

Le congrès a débuté par un symposium Biocodex consacré à l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal. Le Dr L. Armand-Lefevre a rappelé que les antibiotiques entraînaient une altération

majeure du microbiote, d'autant plus importante que le spectre de l'antibiotique est large et que la concentration intestinale en antibiotique est élevée. De plus, la résilience du microbiote après une antibiothérapie peut être lente et incomplète. Outre ses effets secondaires bien connus à court terme tels que la diarrhée, la prise d'antibiotiques dans la petite enfance est associée à une augmentation du risque d'obésité, d'allergies et même de pathologies auto-immunes, a précisé le Dr A. Mosca. **Comment diminuer ces risques ?** Tout d'abord en essayant de moins (et mieux) prescrire d'antibiotiques, mais si cela s'avère nécessaire, en associant aux antibiotiques un probiotique. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 est de loin celui qui a le plus fort niveau de preuve

dans cette indication, en limitant la dysbiose et en facilitant la résilience du microbiote après l'arrêt des antibiotiques. Le Pr C. Kelly a aussi montré que *S. boulardii* CNCM I-745 diminuait le taux d'acides biliaires primaires au profit des acides biliaires secondaires, diminuant ainsi le risque d'infection à *Clostridium difficile*.

NOTRE MUCUS A BESOIN DE FIBRES POUR NOUS DÉFENDRE

Notre consommation de fibres diminue de décennie en décennie, du moins en Occident, passant de plus de 150 g par jour il y a quelques générations à une dizaine de grammes par jour actuellement, et cela impacte directement la compo-



MARS 2018



ROME, ITALIE

tion de notre mucus intestinal. L'équipe luxembourgeoise du Pr M. Desai a en effet montré sur modèle murin que lors d'un régime pauvre en fibres, le microbiote intestinal utilisait les glycoprotéines du mucus comme substrat énergétique. Il en résulte un mucus intestinal érodé qui ne joue plus son rôle de barrière vis-à-vis de bactéries pathogènes telle *Citrobacter rodentium*, entraînant chez ces souris des colites létales [1].

NOUVEAUX BIOMARQUEURS DANS LE CANCER COLORECTAL

Nous connaissons le rôle potentiel du microbiote dans la carcinogenèse colorectale. Le Dr M. Arumugam a montré, dans une étude métagénomique menée en collaboration avec l'équipe chinoise du Pr J. Wang, l'existence d'une « signature microbienne » du cancer colorectal (CCR), avec 4 biomarqueurs identifiés et significativement retrouvés chez des patients atteints de CCR comparativement aux sujets sains, dans des populations géographiquement différentes (Chine, Danemark, France, Autriche). Parmi ces biomarqueurs, deux gènes bactériens de *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*) et *Parvimonas micra* (*Pm*) sont nettement surexprimés en cas de CCR [2]. Une autre étude récente a d'ailleurs confirmé l'intérêt de *Fn* comme biomarqueur des CCR, augmentant nettement la sensibilité du dépistage par test immunologique (FIT) et permettant de déceler 75 % des CCR non dépistés par le test immunologique classique [3]. Avec cette avancée dans la reconnaissance d'une « signature microbienne » des CCR, nous pouvons imaginer dans un futur proche un dépistage du CCR chez des sujets asymptomatiques associant une recherche immunologique de sang dans les selles couplée à une analyse du microbiote.

IMPACT DU MICROBIOTE SUR LA RÉPONSE À L'IMMUNOTHÉRAPIE

On sait depuis quelques années que le microbiote intestinal a un impact sur l'efficacité des chimiothérapies. Depuis peu, des études montrent également que le microbiote joue un rôle majeur dans la réponse à l'immunothérapie. L'équipe du

Pr F. Carbonnel a montré sur 26 patients atteints de mélanome métastatique que le type de microbiote était corrélé à la réponse à l'ipilimumab (anti-CTLA-4) : en effet, ceux avec un microbiote riche en *Faecalibacterium* et autres Firmicutes avaient un taux de réponse élevé à l'ipilimumab et une survie significativement augmentée. La survenue d'une colite induite par l'ipilimumab était également plus fréquente dans ce groupe [4]. De la même manière, une autre étude récente a montré sur 112 patients atteints de mélanome métastatique que la réponse aux anti-PD-1 variait selon le microbiote avec, comme principaux facteurs prédictifs de réponse, l'alphadiversité et l'abondance relative en *Ruminococcaceae* (famille dont le genre principal est *Faecalibacterium*) [5].

LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL À L'HONNEUR

Comme l'an dernier, la transplantation de microbiote fécal (TMF) a fait l'objet d'un workshop et a été souvent mise en avant dans les différentes présentations. Le Dr G. Ianiro et le Dr Z. Kassam sont revenus sur les résultats très prometteurs de la TMF dans la rectocolite hémorragique (2 essais contrôlés randomisés positifs, 1 essai avec tendance en faveur de la TMF sans atteindre la significativité), le syndrome métabolique, l'encéphalopathie hépatique, le syndrome de l'intestin irritable, la GVH (réaction du greffon contre l'hôte) digestive post-allogreffe. En dehors de l'infection récidivante à *Clostridium difficile*, la répétition de la TMF semble être indispensable dans la « prise de greffe » et

l'efficacité du traitement. L'administration par capsules semble être l'avenir de cette technique mais des questions persistent notamment sur la quantité et la fréquence de prise, ces paramètres étant d'ailleurs susceptibles de varier en fonction de l'indication. L'accès à la TMF est de plus en plus facilité par l'émergence de « banques de selles », notamment dans les pays ayant attribué au transplant de microbiote un statut d'organe/tissu et non de médicament. Par exemple, aux États-Unis, 98 % de la population est à moins de 2 heures de voiture d'un centre pratiquant la TMF. Cette pratique s'est donc largement répandue ces dernières années mais il reste à l'harmoniser et probablement à l'adapter au patient en fonction de sa pathologie et de son microbiote.

AKKERMANSIA MUCINIPHILA : PROBIOTIQUE DE NOUVELLE GÉNÉRATION ?

Découverte en 2004, *A. muciniphila* est une bactérie dominante dans le mucus intestinal. Elle dégrade la mucine, stimule la production de butyrate et produit une protéine pili-like Amuc1100 qui semble jouer un rôle important dans la réponse immunitaire et la fonction barrière du mucus intestinal. Elle semble avoir des propriétés bénéfiques, sa présence étant inversement corrélée à l'obésité, au syndrome métabolique et à certaines maladies cardiovasculaires [6, 7]. Chez la souris, son administration a des effets bénéfiques sur le syndrome métabolique, et les premières données cliniques chez l'homme ne devraient plus tarder...



Photo : Svetlana Kolpakova © 123RF.

Références

1. K1. Desai MS, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016 ; 167 : 1339-53.e21.
2. Yu J, et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards non-invasive biomarkers for colorectal cancer. *Gut* 2017 ; 66 : 70-8.
3. Wong SH, et al. Quantitation of faecal *Fusobacterium* improves faecal immunochemical test in detecting advanced colorectal neoplasia. *Gut* 2017 ; 66 : 1441-8.
4. Chaput N, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017 ; 28 : 1368-79.
5. Gopalakrishnan V, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018 ; 359 : 97-103.
6. Plovier H, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017 ; 23 : 107-13.
7. Ottman N, et al. Pili-like proteins of *Akkermansia muciniphila* modulate host immune responses and gut barrier function. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0173004.



© Fotolia

REVUE DE PRESSE

LE MICROBIOTE INTESTINAL MODULE LA RÉPONSE TUMORALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER

Le 4 février 2018, à l'occasion de la Journée mondiale contre le cancer, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré sur son site Internet que « Pratiquement toutes les familles dans le monde sont touchées par le cancer, qui est maintenant responsable de près d'un décès sur 6 dans le monde. À l'occasion de la Journée mondiale contre le cancer (4 février), l'OMS souligne que le cancer ne doit plus être considéré comme une condamnation à mort car il est possible de réduire son fardeau et d'améliorer la survie et la qualité de vie des personnes vivant avec la maladie » [1].

Au cours des dix dernières années, des progrès remarquables ont été réalisés pour les patients atteints de cancer grâce à de nouvelles stratégies de traitement, notamment les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires ciblant les antigènes associés aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et la protéine PD-1. Toutefois, les réponses thérapeutiques à ces nouvelles modalités de traitement sont souvent hétérogènes, et il a été signalé que certains patients n'y répondaient pas. Il a été suggéré que le microbiome intestinal était un facteur important de l'hôte chez les

patients non répondeurs, de même que la génomique tumorale. Les études antérieures sur le microbiote et le cancer ont principalement porté sur les modifications du microbiote intestinal (MI) des patients atteints de cancer (« oncobiome ») ou des précurseurs du microbiote afin de définir les cancers à un stade précoce, en particulier les cancers colorectaux. Cependant, de nouveaux résultats prometteurs concernant l'influence du MI sur les réponses immunitaires antitumorales ont émergé. Deux nouvelles études ont été publiées dans le premier numéro de la revue *Science* cette année.

• Gopalakrishnan *et al.* [2] ont évalué les microbiomes oraux et intestinaux chez 112 sujets atteints de mélanome malin, recevant une immunothérapie anti-PD-1, et ont comparé la composition initiale du microbiote entre patients répondeurs et non répondeurs. Ils ont relevé des différences importantes en termes de diversité et de composition du MI entre ces deux catégories de patients. Une diversité alpha significativement plus élevée et une abondance relative des *Ruminococcaceae*/*Faecalibacterium* ont été observées chez les répondeurs, et il a été proposé que



Par le Pr Ener Cagri Dinleyici
Pédiatrie, Faculté de médecine
de l'Université Eskişehir
Osmangazi, Eskişehir, Turquie

cette composition favorable du MI renforçait l'immunité systémique et antitumorale chez les sujets atteints de mélanome. Les patients présentant une faible diversité et une abondance relativement élevée des *Bacteroidales* (microbiome intestinal défavorable) ont des réponses immunitaires antitumorales altérées.

• Matson *et al.* [3] ont évalué la composition du MI initial chez des sujets atteints de mélanome métastatique avant de recevoir un traitement anti-PD-L1. Parmi les répondeurs au traitement, il a été montré que *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* et *Enterococcus faecium* étaient des membres prédominants du microbiote. Ces auteurs ont évoqué que le microbiome commensal pourrait avoir un impact mécanique sur l'immunité antitumorale chez les patients atteints de mélanome métastatique.

Sur la base des résultats de ces deux études cliniques antérieures, on estime que **le MI initial pourrait jouer un rôle essentiel dans la médiation de la réponse immunostimulante chez les personnes atteintes de mélanome recevant une immunothérapie** telle qu'un traitement

anti-PD-L1. D'autres études prospectives sont nécessaires pour identifier les interactions précises entre microbiome et cancer, non seulement chez les sujets atteints de mélanome, mais également en termes de pertinence potentielle pour tout type de cancer et les différentes stratégies de traitement.

Références

1. World Cancer Day 2018. <http://www.who.int/cancer/world-cancer-day/2018/en/>
2. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, *et al.* Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103.
3. Matson V, Fessler J, Bao R, *et al.* The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359: 104-8.
4. Humphries A, Daud A. The gut microbiota and immune checkpoint inhibitors. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 1-14.



❖ TYPE D'ACCOUCHEMENT ET OBÉSITÉ MATERNELLE PENDANT LA GROSSESSE

ILS FAÇONNENT LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INFANTILE ET LE STATUT PONDÉRAL À L'ÂGE DE 1 ET 3 ANS

L'obésité est un problème de santé mondial chez l'enfant et chez l'adulte, or la composition et les altérations du microbiote ont été évaluées chez des personnes atteintes d'obésité. Il y a une tendance croissante à l'accouchement par césarienne dans le monde entier. Un poids maternel excessif ou une obésité pendant la grossesse sont associés à des taux plus élevés d'accouchement par césarienne, et les enfants nés par césarienne sont plus susceptibles de développer une obésité que ceux nés par voie basse.

• Microbiome et statut pondéral à l'étude chez 935 couples mère-nourrisson

La composition et les altérations du microbiote chez des sujets obèses et des nouveau-nés venus au monde par césarienne ont été évaluées précédemment [1]. L'étude *Canadian Healthy Infant Lon-*

gitudinal Development (CHILD) est une étude longitudinale prospective de cohorte de naissance conçue pour recueillir des informations à des moments considérés comme particulièrement critiques pour la santé et le développement des enfants en termes de définition de l'influence de la génétique, de l'épigénétique et du microbiome au début de la vie [2]. Hein Tun *et al.* [1] ont inclus 935 couples mère-nourrisson dans l'étude et ont évalué le statut pondéral maternel durant la grossesse, la composition du MI des nourrissons (y compris le séquençage de l'ARN ribosomique 16S) après une durée médiane d'1 mois, et les scores Z de l'indice de masse corporelle ajustés en fonction de l'âge et du sexe à l'âge de 1 et 3 ans.

Leurs résultats ont révélé que 7,5 % des nourrissons étaient en surpoids à l'âge de 1 an, et que 10,4 % étaient en surpoids à l'âge de 3 ans. Les nourrissons nés par voie basse de mères en surpoids ou obèses étaient 3 fois plus susceptibles d'être en surpoids à l'âge de 1 an, tandis que les nourrissons nés par césarienne de mères en surpoids avaient un risque 5 fois plus élevé d'être en surpoids au même âge.

Un risque similaire était observé à l'âge de 3 ans. Une abondance des espèces de Firmicutes dans le MI des nourrissons, en particulier les *Lachnospiraceae*, est associée à un poids maternel excessif avant la grossesse et à un poids excessif dans l'enfance aux âges de 1 et 3 ans. Les genres de *Lachnospiraceae* impliqués différaient entre les nourrissons nés par voie basse et ceux nés par césarienne.

• Une transmission intergénérationnelle du surpoids et de l'obésité en cas d'accouchement par césarienne ?

Cette étude de 935 couples mère-nourrisson a révélé une nouvelle voie médiatrice séquentielle impliquant le type d'accouchement et une plus grande abondance des *Lachnospiraceae* en ce qui concerne la transmission inter-générationnelle du surpoids et de l'obésité, en particulier en cas d'accouchement par césarienne. La prévention de l'obésité chez les femmes en âge de procréer est largement reconvenue comme importante à la fois pour leur propre santé et pour celle de leur progéniture.

Hanson *et al.* [3] ont souligné que les interventions visant à réduire ou à prévenir l'obésité avant la conception et pendant la grossesse pourraient contribuer de manière substantielle à l'atteinte des objectifs mondiaux de développement durable, en termes de santé, de bien-être, de productivité et d'équité dans les générations actuelles et futures. À ce titre, la compréhension du microbiome jouera, quant à elle, un rôle important.

Références

1. Tun HM, Bridgman SL, Chari R, *et al.*; Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study Investigators. Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 368-77.
2. <http://childstudy.ca/>
3. Hanson M, Barker M, Dodd JM, *et al.* Interventions to prevent maternal obesity before conception, during pregnancy, and post-partum. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 65-76.

ACTUALITÉS

APPEL À PROJET

❖ BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

Le Comité scientifique international de la Fondation s'est réuni le 11 mars dernier à Rome en marge du VII^e Gut Microbiota for Health World Summit. C'est le projet du Pr Bernd Schnabl, professeur associé dans le département de médecine de l'université de Californie à San Diego (La Jolla, États-Unis), intitulé "*A precision medicine approach to treat alcoholic hepatitis*", qui a été retenu. Le Dr Marie-Emmanuelle Le Guern, présidente de la Fondation, et le Pr Harry Sokol, président du Comité scientifique international, lui ont officiellement remis une bourse de 200 000 € lors d'une cérémonie le 14 avril dernier.

Les appels à projets nationaux lancés dans certains pays ont également commencé à porter leurs fruits (Tableau). Des appels à projets en Belgique, Turquie, Maroc et au Mexique sont toujours en cours.

• Rendez-vous sur www.biocodexmicrobiotainstitute.com pour en savoir plus.



Pays	Thème de l'appel à projet	Montant	Lauréat	Projet retenu
CANADA	Interactions alimentaires avec le microbiome gastro-intestinal dans les troubles gastro-intestinaux	25 000 €	Dr Alberto Camminero Fernandez, Université Mc Master, Hamilton	Rôle du microbiote commensal dans les implications du métabolisme du tryptophane alimentaire dans les maladies inflammatoires de l'intestin
FRANCE	Microbiote intestinal et santé humaine	25 000 €	Dr Paul McLellan, Hôpital Saint-Antoine, Paris	Utilisation de la protéine bactérienne MAM comme biomarqueur de l'inflammation intestinale au cours de la maladie de Crohn
FINLANDE	Le microbiote intestinal et ses interactions avec diverses maladies	12 500 €	Dr Anne Salonen, Université d'Helsinki	Relation entre le microbiote intestinal et la croissance précoce et le développement de l'obésité infantile
		12 500 €	Dr Verra Kainulainen, Université d'Helsinki	Bactéries commensales dans l'atténuation de l'inflammation intestinale : mécanismes moléculaires des fonctions des nouvelles souches isolées
UKRAINE	Microbiote intestinal et maladies des voies biliaires	10 000 €	Dr Stepanov Yuriy, Institut de gastro-entérologie de l'Académie nationale des sciences médicales d'Ukraine, Dnipro	Recherche d'une association entre les troubles de la microbiocénose intestinale et les troubles fonctionnels des voies biliaires chez les enfants en surpoids et obèses
ÉTATS-UNIS	Interactions alimentaires avec le microbiome gastro-intestinal dans les troubles gastro-intestinaux	50 000 \$	Dr Rashim Singh, Université de Houston	Interactions entre les flavonoïdes et le microbiome par le biais du triple recyclage et rôles dans le cancer colorectal induit par des carcinogènes d'origine alimentaire
RUSSIE	Le microbiote intestinal	25 000 €	Pr Irina Grigoreva, Institut de recherche de thérapie et de médecine préventive, Novosibirsk	Analyse métagénomique des modifications du microbiote intestinal chez les patients présentant une cholélithiase avant et après cholécystectomie

Devant le succès rencontré, l'opération dans son ensemble sera renouvelée en 2019.

Sur le plan international, un nouveau thème a été retenu : "*Gut microbiota and drug metabolism*".

Les projets en lien avec les sujets suivants seront pris en considération :

- métabolisme du microbiote / transformation chimique des médicaments avec impact sur leur efficacité ou profil d'effets indésirables ;
- influence du microbiote intestinal sur la pharmacocinétique des médicaments (indépendamment de leur transformation directe) avec impact sur leur efficacité ou leur profil d'effets indésirables.

« PRO » DU NET

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

Après un an d'existence, **le site de l'Institut évolue** pour mieux répondre à vos attentes. Vous avez désormais la possibilité de télécharger des dossiers thématiques depuis les *home pages* dédiées au grand public et aux professionnels de santé.

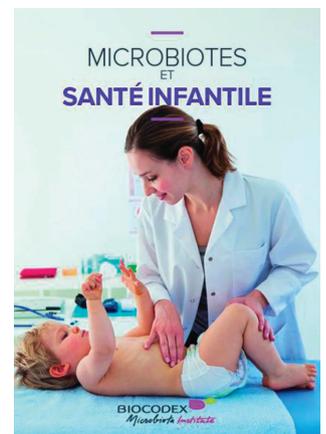
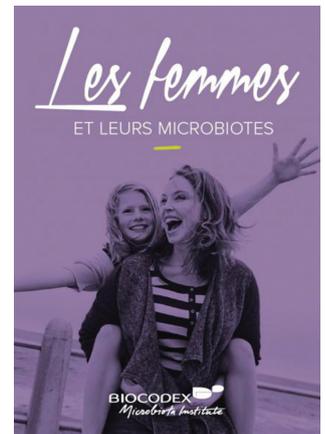
POUR LE GRAND PUBLIC

- Déjà disponible :
Les femmes et leurs microbiotes
- À paraître :
Pathologies allergiques : le rôle des microbiotes

POUR LES PROFESSIONNELS

- Déjà disponible :
Microbiotes et santé infantile
- À paraître :
Troubles fonctionnels intestinaux, de l'enfant à l'adulte

• Rendez-vous sur www.biocodexmicrobiotainstitute.com



RENCONTRES

RETROUVEZ BIOCODEX SUR LES CONGRÈS SUIVANTS :



ESNM

29 AOÛT AU 1^{ER} SEPTEMBRE 2018

AMSTERDAM, PAYS-BAS

UEGW

20 AU 24 OCTOBRE 2018

VIENNE, AUTRICHE

APDW

15 AU 18 NOVEMBRE 2018

SÉOUL, CORÉE

Rédacteurs en chef :

Dr Maxime Prost
Directeur Affaires médicales France

Camille Aubry, PhD
Responsable Affaires médicales internationales

Synthèse :

Pr Roberto Berni Canani
Groupe de travail sur l'étude du microbiote intestinal, Université de Naples Federico II, Naples, Italie

Rubrique Adulte :

Pr Harry Sokol
Gastro-entérologie et nutrition, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

Rubrique Enfant :

Pr Emmanuel Mas
Gastro-entérologie et nutrition, Hôpital des Enfants, Toulouse, France

Compte-rendu de congrès :

Dr Aldo Maruy Saito
Gastro-entérologie pédiatrique, Hôpital Cayetano Heredia, Université péruvienne Cayetano Heredia, Lima, Pérou

Dr Julien Scanzi
Hépatogastroentérologie, oncogénétique digestive, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France

Revue de presse :

Pr Ener Cagri Dinleyici
Pédiatrie, Faculté de médecine de l'Université Eskisehir Osmangazi, Eskisehir, Turquie

Réalisé par :

Éditeur :
*John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge
www.jle.com*



Création graphique :
Agence Wellcom

Réalisation :
Scriptoria-crée

Crédits photographiques :
*Photo de couverture :
Escherichia coli, computer artwork,
Science Photo Library – PASIEKA
© Getty Images*

BIOCODEX 
Microbiota Institute