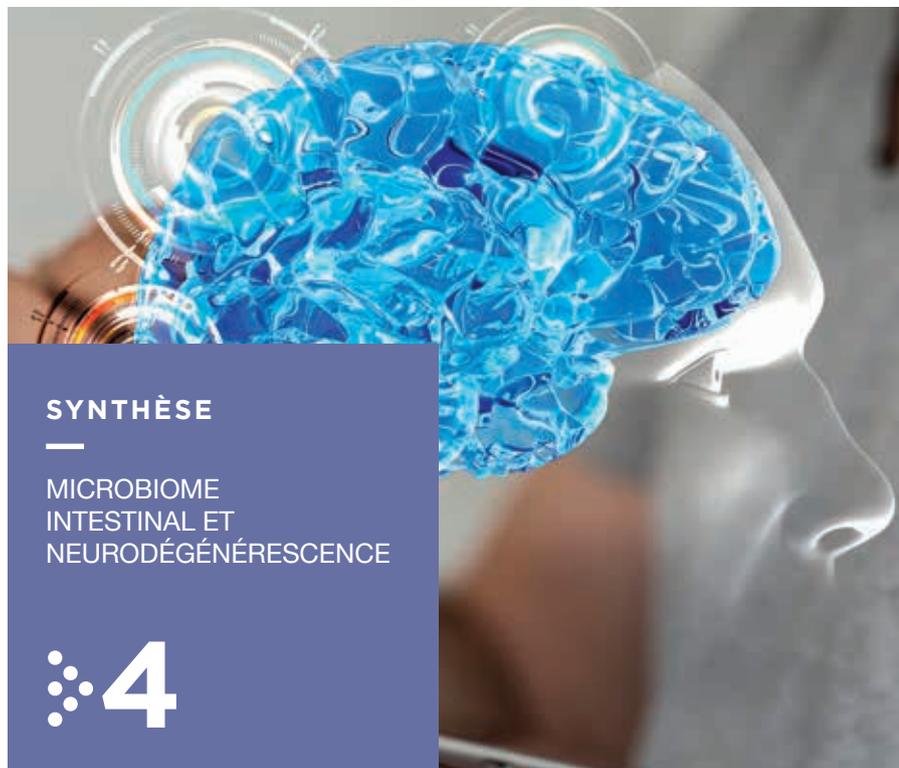


MICROBIOTA

5 ■ LETTRE D'INFORMATION BIOCODEX | OCTOBRE 2018



SOMMAIRE



SYNTHÈSE

MICROBIOME
INTESTINAL ET
NEURODÉGÉNÉRESCENCE

4

ARTICLES COMMENTÉS

RUBRIQUE ADULTE
RUBRIQUE ENFANT

8



RETOUR DE CONGRÈS

51^E RÉUNION ESPGHAN
3^E RÉUNION DE LA FNM

12

REVUE DE PRESSE

16



ACTUALITÉS

APPEL À PROJET
« PRO » DU NET

18

ÉDITO



Dr Maxime Prost
*Directeur Affaires médicales
France*



Camille Aubry, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

“ LES MALADIES DE PARKINSON ET D’ALZHEIMER POURRAIENT PROVENIR DE L’INTESTIN. ”

Chers lecteurs, nous savons depuis longtemps que le microbiote intestinal a la capacité d’agir sur notre cerveau. Néanmoins, c’est seulement depuis une dizaine d’années qu’un système de communication bidirectionnelle entre le cerveau et l’intestin auquel participe notre microbiote intestinal a été identifié et étudié comme un « axe microbiote - intestin - cerveau ». Plus récemment, des études ont suggéré que des dysbioses pourraient contribuer à la physiopathologie de maladies du système nerveux central comme les troubles anxieux et dépressifs, les troubles du spectre autistique, la maladie d’Alzheimer ou encore la maladie de Parkinson, alors que ces deux dernières pathologies ont tendance à être spontanément reliées à une atteinte du cerveau.

En 2017, des chercheurs américains ont baptisé du nom de « mapranose » (pour Microbiota Associated PRoteopathy And Neuroinflammation) un concept reliant le microbiote aux maladies de Parkinson et d’Alzheimer. Leurs recherches ont mis en lumière l’implication de bactéries intestinales productrices de protéines amyloïdes susceptibles d’augmenter la production d’ α -synucléine au niveau de l’intestin. Cette protéine, dans une mauvaise conformation, pourrait être véhiculée *via* l’axe intestin-cerveau et favoriserait la formation d’agrégats dans le cerveau, entraînant une atteinte neurodégénérative.

Inscrit dans ce courant scientifique, le Pr. John F. Cryan (APC Microbiome Institute, Cork, Irlande) s’intéresse particulièrement au rôle du microbiote dans le développement neurologique, la neuroinflammation et les processus de vieillissement. Dans cette newsletter, il explique comment les maladies de Parkinson et d’Alzheimer pourraient provenir de l’intestin et décrit les dysbioses associées à ces maladies neurodégénératives, de même que le rôle possible du nerf vague.

Pour sa part, le Pr. Emmanuel Mas (Hôpital des enfants, Toulouse, France) revient sur le rôle de l’axe microbiote - intestin- cerveau dans les maladies psychiatriques : il commente les résultats d’une récente étude chinoise mettant en évidence une dysbiose intestinale chez des enfants présentant un trouble du déficit de l’attention avec hyperactivité (TDAH). Selon ces travaux, l’abondance de *Faecalibacterium* au niveau du microbiote intestinal pourrait être négativement corrélée à la sévérité du TDAH.

Comme en témoignent ces contributions, les perspectives de recherche et d’application semblent prometteuses, même si les mécanismes par lesquels le microbiote influence – ou est corrélé – à ces maladies restent encore à approfondir.

Très bonne lecture.



Photo : Fotolia

SYNTHÈSE

❖ MICROBIOME INTESTINAL ET NEURODÉGÉNÉRESCENCE

Au cours des dix dernières années, la recherche portant sur le rôle du microbiote intestinal dans la modulation de l'état de santé et des maladies du cerveau a connu un grand engouement. Bien que la plupart des travaux aient porté sur les troubles liés au stress tels que l'anxiété, la dépression et le syndrome de l'intestin irritable, de plus en plus d'études, en grande partie précliniques, impliquent également le microbiote en tant que modérateur dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. En parallèle, les recherches ont montré que le microbiome joue un rôle essentiel dans les principaux processus cérébraux impliqués dans le développement neurologique, la neuro-inflammation et le vieillissement. Actuellement, elles sont fortement orientées vers une meilleure compréhension des mécanismes précis qui permettent à l'intestin de communiquer avec le cerveau et d'entraîner une augmentation de la susceptibilité aux troubles neurologiques.



Par le Pr John F. Cryan
*Département d'anatomie
et de Neurosciences,
University College Cork, Cork, Irlande*

En médecine, la neurologie et la microbiologie ont largement évolué en suivant des trajectoires parallèles distinctes, ne se croisant que dans des situations pathologiques, lors d'infections directes du système nerveux central. Cependant, au cours de la dernière décennie, la découverte du fait que le microbiote intestinal (les trillions de bactéries présentes dans l'intestin) joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie et dans la programmation des principaux systèmes corporels, y compris le cerveau, a constitué une révolution en biomédecine.

De plus en plus de recherches se concentrent sur la compréhension des voies de communication bidirectionnelle entre les bactéries intestinales et le système nerveux central, l'axe microbiote-intestin-cerveau ; cependant, ce domaine n'en est qu'à ses balbutiements [1]. Des modifications du microbiome, de ses métabolites et de son interaction avec l'axe intestin-cerveau sont

associées à un large éventail de maladies, y compris à des troubles neurologiques. L'étude du microbiome nécessite des efforts de collaboration étroite entre cliniciens, chercheurs fondamentaux et bio-informaticiens et fonctionne mieux lorsque les barrières des disciplines traditionnelles entre la neurologie, la gastro-entérologie et la microbiologie sont levées.

Dans la recherche préclinique, un certain nombre de modèles expérimentaux se sont révélés essentiels pour évaluer l'effet du microbiome sur le cerveau et le comportement, et ces modèles incluaient l'usage de prébiotiques et probiotiques, l'administration d'antibiotiques, la transplantation fécale et l'utilisation d'animaux dépourvus de germes et gnotobiotiques [1]. Dans la recherche clinique, la plupart des données, en particulier dans le domaine de la neurologie, reposent sur des études transversales du microbiome chez des patients par rapport à des individus sains du même âge.

► FIGURE 1

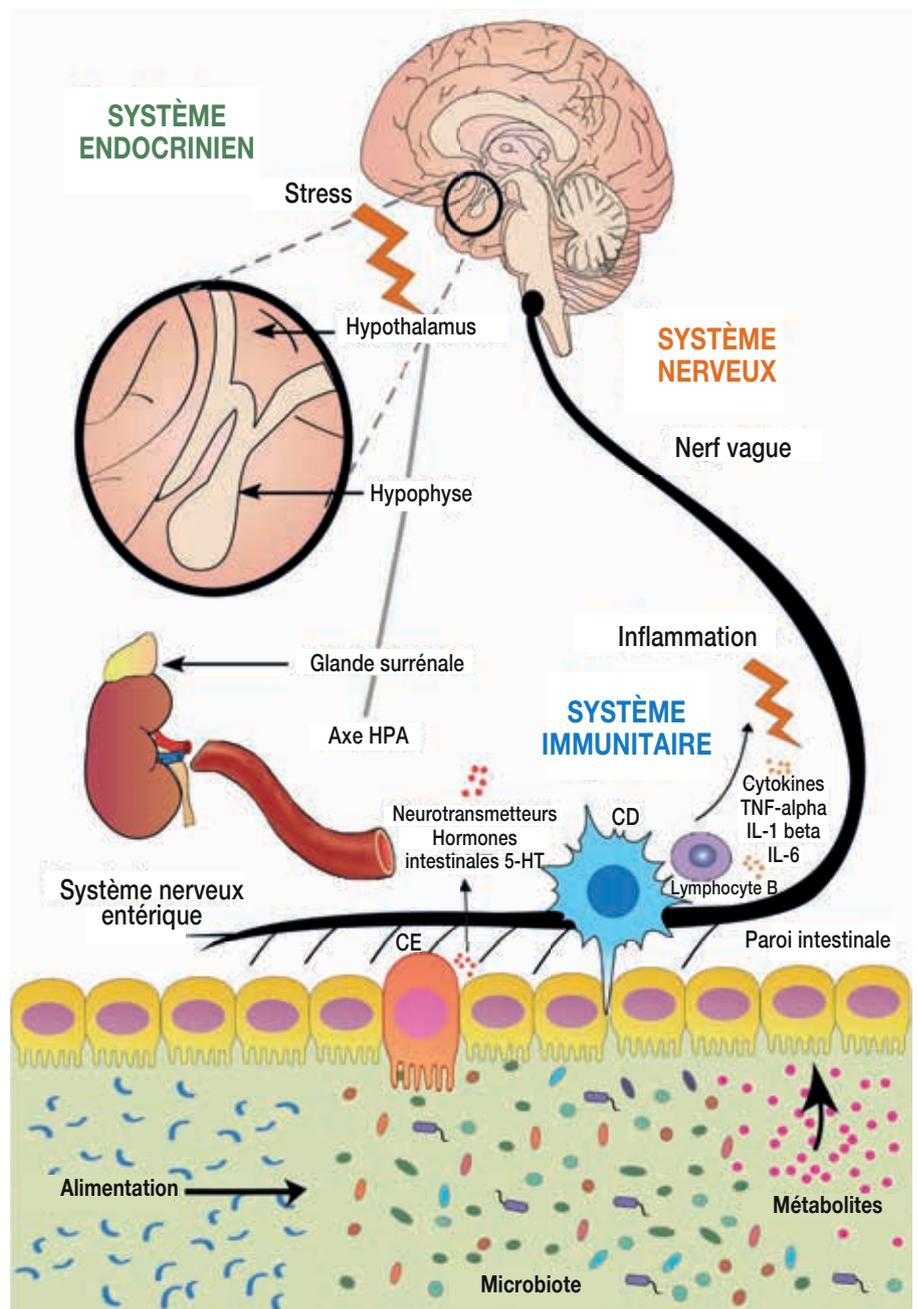
Voies de communication entre le microbiome et le cerveau.

Il existe plusieurs voies directes et indirectes par lesquelles le microbiote intestinal peut moduler l'axe intestin-cerveau. Elles comprennent les voies endocriniennes (cortisol), immunitaires (cytokines) et neurales (nerf vague et système nerveux entérique). Les métabolites bactériens neuroactifs peuvent également moduler le cerveau et le comportement. Figure produite par le Dr Kiran Sandhu.

L'AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU : MÉCANISMES DE COMMUNICATION

D'importants efforts expérimentaux sont déployés pour essayer de comprendre finement les voies de communication entre l'intestin et le cerveau. Les bactéries intestinales influencent les processus centraux via divers mécanismes (Figure 1). Premièrement, la capacité du microbiote à synthétiser des neurotransmetteurs (i.e. l'acide γ -aminobutyrique [GABA], la noradrénaline et la dopamine) est une voie de communication importante. Deuxièmement, les microbes ont une importance capitale dans l'activation du système immunitaire qui peut jouer un rôle fondamental dans le vieillissement, les troubles neurologiques et la neurodégénérescence. Enfin, les microbes produisent des métabolites, notamment des acides gras à chaîne courte (AGCC), qui sont essentiels à l'intestin, au système immunitaire et, potentiellement, à l'état de santé du cerveau. De plus, le microbiote intestinal et le cerveau sont liés par le nerf vague et par la modulation des principaux acides aminés alimentaires tels que le tryptophane.

Étant donné l'étroite association entre le microbiote intestinal et le cerveau, il n'est pas étonnant que les bactéries intestinales aient un rôle essentiel dans les maladies neurologiques et psychiatriques. Les données les plus probantes confirmant un rôle du microbiome dans la fonction cérébrale proviennent de souris dépourvues de germes. Les études menées par un certain nombre de groupes de recherche au Canada, en Suède et en Irlande ont montré que, chez les animaux dépourvus de germes, le cerveau ne se développe pas normalement en l'absence de micro-



Axe HPA : axe hypothalamique pituitaire surrénalien ; CD : cellule dendritique ; CE : cellule entéroendocrine

biome intestinal [2]. En outre, il a également été montré que des processus cérébraux fondamentaux tels que la myélinisation, la neurogenèse chez l'adulte et l'activation de la microglie dépendent fortement de la composition du microbiote.

MICROBIOTE ET VIEILLISSEMENT

La relation entre le microbiome et le vieillissement du cerveau suscite également beaucoup d'attention, ce qui présente

un intérêt particulier dans le domaine de la neurologie car de nombreux troubles neurologiques et neurodégénératifs surviennent à un âge avancé. Une fois de plus, l'idée de relier le microbiome au vieillissement sain n'est pas nouvelle ; elle a été soutenue il y a plus de 100 ans par un immunologiste ayant reçu un prix Nobel, Elie Metchnikoff. Celui-ci a observé que les villageois vivant dans une région de la Bulgarie avaient une vie exceptionnellement longue, un fait qu'il a attribué à la présence de bactéries produisant de l'acide lactique dans leur alimentation. Nous avons récemment revisité l'étude initiale menée



par Metchnikoff [3] et montré que les déficits comportementaux chez les animaux âgés coïncident avec des modifications du microbiome. De plus, l'étude ELDERMET a montré que la composition des bactéries intestinales chez les personnes âgées était corrélée avec leur état de santé général, leur fragilité et avec leur système immunitaire [4]. Un microbiome riche est le signe d'une meilleure santé. Ces investigateurs sont allés encore plus loin pour étudier ce qui induit un tel microbiome et ils ont montré qu'il s'agissait d'une alimentation variée. Lorsque les gens mangent des aliments fades transformés (souvent dans des maisons de retraite), la diversité de leurs microbiomes est réduite, tandis que ceux ayant une alimentation riche en fruits et en légumes ont de meilleurs résultats [4]. Une diminution de la diversité microbienne est associée à une augmentation concomitante de l'activation microgliale qui est corrélée avec des différences de masse cérébrale chez la souris. Cela contribue à une réponse inflammatoire associée à l'âge appelée "*inflammaging*", qui à son tour a été associée à des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP). Par ailleurs, il a été montré que le microbiome régule l'activation de la

microglie ; mais également que des cerveaux de souris dépourvues de germes exprimaient une microglie défectueuse, partiellement rétablie après restauration de la communauté microbienne à des taux contrôlés [5].

MALADIE DE PARKINSON (MP)

On est en train de se rendre compte que la MP pourrait en fait provenir de l'intestin [6]. En effet, l' α -synucléine, l'agrégat de protéines caractéristique de la MP dans le cerveau, a également été identifiée dans les fibres nerveuses de la sous-muqueuse et de la muqueuse et dans les ganglions de patients parkinsoniens. Des données précliniques suggèrent même que l' α -synucléine présente dans l'intestin peut être transportée au cerveau par le nerf vague. En outre, des symptômes intestinaux fonctionnels tels que la constipation sont souvent des symptômes prodromiques se produisant des années avant l'apparition des symptômes moteurs.

Depuis que Scheperjans *et al.* ont montré pour la première fois qu'il existait des altérations spécifiques de la composition du microbiome dans la MP [7], bien d'autres études ont été menées [8]. Cependant, à

ce jour, il n'y a pas de consensus concernant l'existence d'une signature microbienne spécifique. Lorsque des souris ont été colonisées par le microbiote de patients atteints de la MP via une transplantation de microbiote fécal, elles ont développé des déficits moteurs et une neuro-inflammation, deux symptômes caractéristiques de la MP [9]. De plus, les symptômes se sont améliorés lorsque les souris ont été traitées par des antibiotiques. Ces études ont impliqué des acides gras à chaîne courte pour activer les processus neuro-inflammatoires dans la MP [9].

Le nerf vague est particulièrement bien placé pour conduire des signaux provenant de l'intestin vers le cerveau, soit d'origine bactérienne, soit via une translocation, similaire à celle du prion, de l' α -synucléine. En effet, des études épidémiologiques basées sur des registres de patients danois et suédois ont montré qu'une vagotomie tronculaire protège de la MP. Malgré un fort enthousiasme dans ce domaine, la prudence reste de mise lors de l'examen des données disponibles car elles sont en grande partie issues de petites cohortes et elles n'ont pas de perspective longitudinale. De nombreuses autres études mécanistiques sont nécessaires pour com-

prendre comment les modifications du microbiote peuvent modérer les symptômes moteurs et non moteurs de la MP et de ses comorbidités [10].

MALADIE D'ALZHEIMER (MA)

Le concept selon lequel les microbes peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie de la MA n'est pas nouveau et l'idée que l'amyloïde, dont l'agrégation est une des principales caractéristiques de la MA, pourrait agir comme peptide antimicrobien dans le cerveau est un concept fascinant [11]. Cependant, selon le postulat de Koch, il est éthiquement difficile de prouver s'il existe une cause infectieuse de neuro-inflammation et de neurodégénérescence. Comme dans la MP, la relation entre les protéines intestinales et l'état de santé du cerveau fait l'objet d'une attention particulière. Il a été découvert que des protéines de type amyloïde produites par des bactéries pourraient augmenter les maladies associées à l' α -synucléine [12]. D'autres travaux sont nécessaires pour valider ces stratégies chez l'homme.

Récemment, des études transversales ont identifié que les taxons bactériens d'*Escherichia/Shigella*, qui sont associés à la médiation de l'inflammation, étaient augmentés dans les échantillons de selles de patients atteints de la MA par rapport aux sujets contrôles. En outre, les modifications du microbiote étaient corrélées avec les taux de cytokines pro-inflammatoires dans le sang [13]. Ces résultats suggèrent une relation causale entre la dysbiose du microbiote intestinal et l'inflammation systémique, qui peut initier ou exacerber la neurodégénérescence cérébrale dans la MA. Cependant, ces études sont encore relativement modestes et beaucoup d'autres recherches sont nécessaires sur de grandes cohortes pour

évaluer la relation causale entre le microbiome intestinal et la MA.

En parallèle, il a été montré qu'un certain nombre de modèles de MA chez des souris transgéniques présentaient un microbiome altéré [14]. Des études pionnières menées chez des souris dépourvues de germes ont mis en évidence une absence marquée d'accumulation de plaques amyloïdes et de neuro-inflammation [14]. De même, le traitement chronique des souris transgéniques APP/PS1 par un cocktail d'antibiotiques réduisait l'accumulation de microglie et d'astrocytes entourant les plaques amyloïdes dans l'hippocampe et entraînait une diminution des plaques amyloïdes insolubles [15]. Toutes ces études montrent clairement que le microbiome régule les composants moléculaires clés de la MA.

PERSPECTIVES D'AVENIR

Il est clair que le microbiome est d'une importance cruciale pour le développement et le maintien appropriés de la fonction cérébrale. Par ailleurs, comme indiqué ci-dessus, de nombreuses données issues d'études précliniques et cliniques impliquent le microbiome dans un spectre de maladies neurologiques et neurodégénératives. Compte tenu des effets marqués du microbiote dans la régulation de la fonction cérébrale, il est plausible que sa composition affecte la progression, la susceptibilité et le traitement de presque tous les troubles neurologiques. Néanmoins, nos connaissances concernant le rôle du microbiome dans d'autres maladies neurodégénératives telles que la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie de Huntington présentent des lacunes importantes, et

il faut rester prudent afin de ne pas surinterpréter ces études. Le domaine doit s'éloigner des études corrélatives pour adopter des approches causales mécanistiques. De plus, davantage d'études interventionnelles utilisant des souches probiotiques et des prébiotiques sont nécessaires ; les transplantations de microbiote fécal pourraient même être importantes dans ce domaine. Il est possible que des approches similaires puissent cibler des troubles différents ; par exemple, la modulation de la signalisation des lymphocytes T dans le cerveau peut être utile pour atténuer l'état neuro-inflammatoire chez les patients après un accident vasculaire cérébral, de même que chez les patients atteints de la MA et au cours du vieillissement.

En ce qui concerne la neurologie clinique, de nombreux patients sont polymédicamentés et la relation entre le microbiome et l'action des médicaments est de mieux en mieux comprise. Ainsi, toutes les études devraient viser à faire la différence entre l'impact des médicaments et celui de la maladie sur le microbiome. En outre, des études temporelles menées chez des individus présymptomatiques seront importantes pour déterminer le rôle potentiel du microbiome en tant que biomarqueur de la maladie.

L'alimentation est peut-être l'un des plus importants facteurs influençant le microbiome. Comme de nombreux troubles neurologiques affectent l'appétit, la déglutition et l'alimentation en général, il est essentiel d'avoir des données nutritionnelles de bonne qualité pour toutes les études menées chez l'homme à l'avenir. Par ailleurs, cela permettra de mieux comprendre la relation entre l'alimentation, le microbiome et le cerveau, qui est essentielle dès le début de la vie et à mesure que nous vieillissons.

Références

1. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012 ; 13 : 701-12.
2. Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Growing up in a Bubble: Using Germ-Free Animals to Assess the Influence of the Gut Microbiota on Brain and Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016 ; 19.
3. Scott KA, Ida M, Peterson VL, et al. Revisiting Metchnikoff: Age-related alterations in microbiota-gut-brain axis in the mouse. *Brain Behav Immun* 2017 ; 65 : 20-32.
4. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012 ; 488 : 178-84.
5. Erny D, Hrabec de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neurosci* 2015 ; 18 : 965-77.
6. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006 ; 396 : 67-72.
7. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord* 2015 ; 30 : 350-8.
8. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015 ; 30 : 1351-60.
9. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016 ; 167 : 1469-80 e12.
10. Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, et al. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol* 2018 ; 135 : 1-12.
11. Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, et al. Microbes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2016 ; 51 : 979-84.
12. Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015 ; 45 : 349-62.
13. Cattaneo A, Cattaneo N, Galluzzi S, et al. Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiol Aging* 2017 ; 49 : 60-8.
14. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 41802.
15. Minter MR, Zhang C, Leone V, et al. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 30028.



Photo : iStock

ARTICLE COMMENTÉ RUBRIQUE ADULTE

LE TRÉHALOSE ALIMENTAIRE AUGMENTE LA VIRULENCE DU CLOSTRIDIUM DIFFICILE ÉPIDÉMIQUE

Commentaire de l'article original de Collins et al. (Nature 2018) [1]



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

L'incidence de l'infection à *Clostridium difficile* a récemment augmenté. Cette bactérie est devenue un pathogène nosocomial dominant en Amérique du Nord et en Europe, bien que l'on sache peu de choses sur ce qui a conduit à cette émergence. Ici, les auteurs montrent que deux ribotypes épidémiques (RT027 et RT078) ont acquis des mécanismes uniques pour métaboliser de faibles concentrations du disaccharide tréhalose qui est utilisé comme additif alimentaire. Le ribotype 027 (RT027) contient une seule mutation ponctuelle dans le répresseur transcriptionnel* du tréhalose qui augmente sa sensibilité à la substance de plus de 500 fois. En outre, le tréhalose alimentaire augmente la virulence des souches RT027 dans un modèle murin d'infection à *Clostridium difficile*. Le ribotype 078 (RT078) a acquis un groupe de 4 gènes impliqués dans le métabolisme du tréhalose. Parmi eux, une perméase de type PTS (phosphotransférase) est à la fois nécessaire et suffisante pour la croissance des souches, même à de faibles concentrations de tréhalose. Les auteurs proposent que la mise en œuvre du tréhalose comme additif alimentaire dans l'alimentation humaine, peu de temps avant l'émergence de ces deux ribotypes épidémiques, a participé à leur émergence et contribue à leur hypervirulence.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

L'analyse par séquençage du génome entier de souches de *C. difficile* ribotype 027 (RT027) a démontré que deux lignées indépendantes ont émergé en Amérique du Nord entre 2000 et 2003 [2]. La comparaison avec des souches RT027 historiques pré-épidémiques a montré que les lignées épidémiques ont acquis une mutation dans le gène *gyrA*, qui a conduit

à une résistance accrue aux antibiotiques du groupe des fluoroquinolones. Alors que le développement de cette résistance a certainement joué un rôle dans la propagation des souches RT027, elle a également été observée dans des ribotypes de *C. difficile* non épidémiques et identifiées dans des souches datant du milieu des années 1980. Ainsi, d'autres facteurs ont probablement contribué à l'émergence de souches épidémiques RT027. La prévalence d'un deuxième ribotype de *C. difficile*, RT078, a été décuplée dans les hôpitaux et les cliniques entre 1995 et 2007 et a été associée à une sévérité accrue [3]. Cependant, les mécanismes impliqués dans l'augmentation de la virulence restent inconnus. Les lignées RT027 et RT078 étant phylogénétiquement éloignées l'une de l'autre, il est possible que les changements qui ont conduit de manière simultanée à une augmentation de la prévalence et de la gravité de l'infection puissent provenir de mécanismes indépendants.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Il a été montré que les souches du ribotype RT027 ont un avantage compétitif comparé aux autres souches *in vitro* et dans des modèles murins d'infection à *C. difficile*. Pour investiguer les mécanismes impliqués, les auteurs ont examiné l'utilisation de différentes sources de carbones par les

* Un répresseur est une protéine régulant négativement un ou plusieurs gènes en se liant à une séquence spécifique sur l'ADN. Cette fixation empêche la transcription de l'ARN messager par l'ARN polymérase, et donc l'expression des gènes en aval.



POINTS CLÉS

- Les foyers d'infection à *C. difficile* par des souches épidémiques hypervirulentes (ribotypes RT027 et RT078) sont apparus au début des années 2000.
- Le tréhalose est un disaccharide très résistant utilisé dans l'industrie agroalimentaire depuis 2000.
- Les souches RT027 et RT078 ont acquis un avantage compétitif leur permettant d'utiliser le tréhalose, même à de faibles concentrations, ce qui augmente leur virulence.

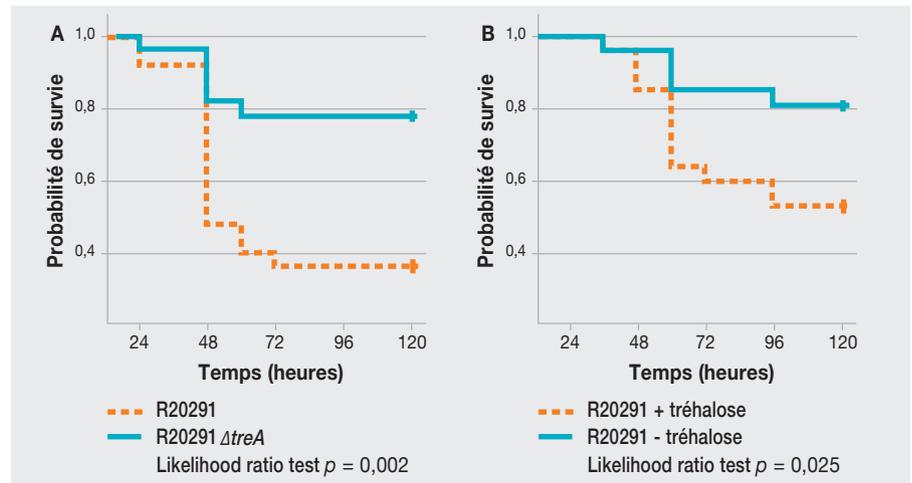
différentes souches et ont mis en évidence une capacité accrue à utiliser le disaccharide tréhalose par les souches du ribotype RT027. En comparant les génomes de nombreuses souches de *C. difficile*, les auteurs ont identifié une potentielle enzyme phosphotrehalase (TreA) qui métabolise le trehalose-6-phosphate en glucose et glucose-6-phosphate. Les auteurs ont ensuite observé que les souches du ribotype RT027 activaient ce gène à une concentration 500 fois plus faible de tréhalose que les autres souches de *C. difficile*. Des analyses plus fines ont permis d'identifier un polymorphisme dans le répresseur transcriptionnel (TreR) de TreA dans toutes les souches du ribotype RT027 et dans d'autres souches proches à l'origine d'épidémies en Europe et en Australie. Pour évaluer si la capacité de métaboliser le tréhalose avait un impact sur la virulence, les auteurs en ont administré oralement à des souris transplantées avec un microbiote humain et infectées soit par une souche du ribotype RT027 (R20291), soit par la même souche mais délétée pour le gène TreA (R20291Δ TreA), donc incapable de métaboliser le tréhalose. La mortalité était bien moindre avec cette dernière souche R20291Δ TreA (Figure 1).

Dans une seconde expérience, les auteurs ont infecté des souris ayant un microbiote humain avec la souche du ribotype RT027 (R20291) en présence ou en absence de tréhalose dans l'eau de boisson (donné à une dose équivalente à celle reçue dans un repas humain). La mortalité était bien supérieure en présence de tréhalose. Les deux expériences cumulées confirment

▼ FIGURE 1

Le métabolisme du tréhalose augmente la virulence

A : les souris infectées par la souche RT027 R20291Δ *treA* incapable d'utiliser le tréhalose ont un risque de mortalité significativement atténué comparativement aux souris infectées par le R20291. **B** : les souris infectées par R20291 ont un risque de mortalité plus élevé lorsque le tréhalose est ajouté à l'alimentation.



l'hypothèse selon laquelle le tréhalose alimentaire contribue à la sévérité des souches du ribotype RT027.

L'analyse génétique des souches du ribotype RT078 a montré l'insertion de 4 gènes encodant une 2^e copie de la phosphotrehalase (TreA2) et de son répresseur (TreR2) et 2 autres gènes reliés. Une approche par mutation et surexpression a permis de confirmer que cette insertion était responsable de la capacité des souches du ribotype RT078 à pousser en présence de tréhalose.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Le tréhalose est un sucre extrêmement stable, résistant à la fois aux hautes températures et à l'hydrolyse. Considéré comme idéal pour une utilisation dans l'industrie agro-alimentaire, son usage ne s'est répandu qu'à partir de 2000, date à laquelle un nouveau procédé de production à bas coût a été découvert [3]. Son utilisation a été autorisée dans l'alimentation par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine en 2000 et par les institutions européennes en 2001. L'adoption large du tréhalose coïncide avec l'émergence des foyers d'infections par les souches RT027

et RT078. L'ensemble de ces résultats suggère un rôle causal du tréhalose alimentaire dans l'émergence de ces souches épidémiques hypervirulentes de *C. difficile*.

CONCLUSION

L'adoption large du tréhalose dans l'industrie agro-alimentaire coïncide avec l'émergence des foyers d'infections par les souches RT027 et RT078 de *C. difficile*. Ces souches ont acquis la capacité d'utiliser le tréhalose à faible concentration, leur donnant un avantage sélectif par rapport aux autres souches dans un écosystème dans lequel le tréhalose a été introduit. Cette capacité à métaboliser le tréhalose augmente leur virulence. L'ensemble de ces résultats suggère un rôle causal du tréhalose alimentaire dans l'émergence de ces souches épidémiques hypervirulentes de *C. difficile*.

Références

1. Collins J, Robinson C, Danhof H, Knetsch, *et al.* Dietary trehalose enhances virulence of epidemic *Clostridium difficile*. *Nature* 2018 ; 553 : pp. 291-5.
2. He M, Miyajima F, Roberts P, *et al.* Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 109-13.
3. Jung MA, Thompson AD, Killgore GE, *et al.* Toxinotype V *Clostridium difficile* in humans and food animals. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 : 1039-045.
4. Higashiyama T. Novel functions and applications of trehalose. *Pure Appl Chem* 2002 ; 74 : 1263-69.



Photo : 123RF

ARTICLE COMMENTÉ RUBRIQUE ENFANT

PROFILS DU MICROBIOTE INTESTINAL D'ENFANTS NON TRAITÉS POUR TROUBLES DU DÉFICIT DE L'ATTENTION AVEC HYPERACTIVITÉ

Commentaire de l'article original de Jiang et al. (Behavioural Brain Research 2018) [1]



Par le Pr Emmanuel Mas

Gastro-entérologie et nutrition,
Hôpital des Enfants, Toulouse, France

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Au cours de ces dernières années, l'intestin et le microbiote intestinal ont pris une place essentielle chez l'homme, devenant même pour certains un 2^e et 3^e cerveau. L'axe intestin-cerveau est étudié plus précisément, et des altérations de son fonctionnement recherchées dans diverses pathologies neurologiques et psychiatriques. Des altérations du microbiote intestinal ont été mises en évidence dans l'autisme et dans d'autres pathologies psychiatriques. Aucune étude n'a analysé précisément le microbiote intestinal dans le TDAH mais certaines suggèrent l'existence d'une dysbiose (amélioration des symptômes sous probiotiques et aggravation sous antibiotiques ; naissance par césarienne comme facteur de risque de la maladie).

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Les auteurs ont inclus 51 enfants âgés de 6 à 10 ans avec TDAH et 32 témoins appariés dans un hôpital chinois de mai 2015 à décembre 2016. Le diagnostic de TDAH était basé sur le questionnaire Kiddie-SADS-PL qui figure dans le manuel diagnostique des troubles mentaux (DSM-IV). Les parents ont rempli un questionnaire pour évaluer la sévérité des symptômes du TDAH (*Conners Parent Rating Scales*). Ont été exclus les enfants ayant des régimes spécifiques, traités par probiotiques ou

Bien qu'un nombre croissant de données suggère un rôle du microbiote intestinal dans le développement neurologique, la structure et la composition réelles du microbiote intestinal chez les enfants atteints de troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) restent obscures.

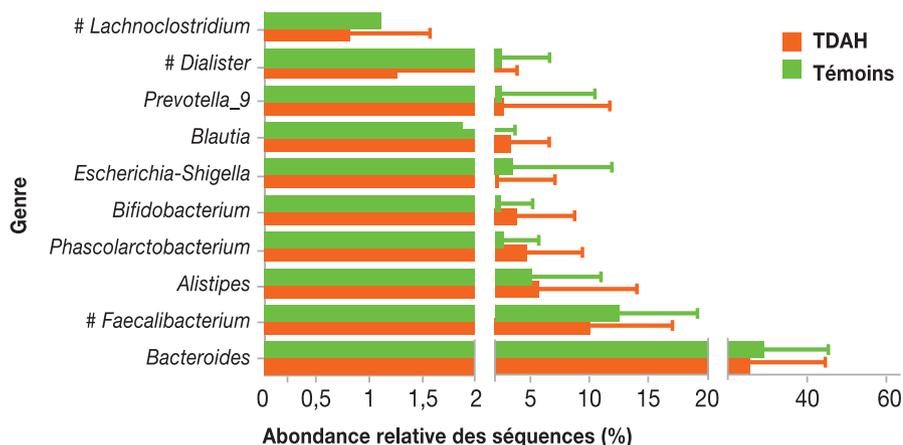
Ainsi, cette étude visait à définir les caractéristiques du microbiote intestinal chez des enfants atteints de TDAH naïfs de traitement et à évaluer leur relation avec la gravité des symptômes de TDAH. Un pyroséquençage à haut débit a été utilisé pour étudier la composition du microbiote fécal de 51 enfants atteints de TDAH et de 32 contrôles sains (CS).

Une analyse au niveau des unités taxonomiques opérationnelles (OTU) a révélé une diminution significative de la représentation fractionnelle de *Faecalibacterium* chez les enfants atteints de TDAH par rapport aux CS. Chez les personnes atteintes de TDAH, l'abondance de *Faecalibacterium* était négativement associée aux symptômes rapportés par les parents. Cependant, il n'y avait pas de différence significative en termes de diversité alpha (indices de Shannon, Simpson, ACE et Chao1) entre le groupe atteint de TDAH et le groupe contrôle.

Ces observations étayaient l'implication d'une altération du microbiote intestinal dans les maladies psychiatriques, et *Faecalibacterium* peut représenter un nouveau marqueur potentiel du microbiote intestinal dans les TDAH. D'autres études sont nécessaires pour valider ces observations et déterminer les relations causales et temporelles entre ces variables.

▼ FIGURE 1

Répartition des genres bactériens (# $p < 0,05$).



antibiotiques dans les 2 mois précédents, ayant des troubles digestifs, des symptômes dépressifs ou anxieux, une obésité, un terrain atopique et/ou traités par des médicaments pour leur TDAH.

On ne retrouvait pas de différence entre les deux groupes pour l'âge, le sexe, l'IMC, le mode de naissance et d'alimentation (allaitement). L'analyse du microbiote intestinal, réalisée par pyroséquençage de l'ARN 16S et analyse des OTU (*operational taxonomic units*), n'a pas montré de différence en termes de diversité bactérienne (alpha et bêta). Les quatre principaux phyla dans tous les échantillons étaient Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria et Actinobacteria, mais sans différence entre enfants ayant un TDAH et témoins. Au niveau des genres en revanche, les taux de *Faecalibacterium*, *Lachnospirillum* et *Dialister* étaient diminués chez les enfants ayant un TDAH (Figure 1). L'abondance de *Faecalibacterium* était corrélée négativement à la sévérité du TDAH, de même qu'à l'index d'hyperactivité (Figure 2).

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Si une perturbation du microbiote intestinal est impliquée dans le TDAH (comme dans d'autres pathologies), il faut tout d'abord être prudent et avoir une prescription réfléchie d'antibiotiques chez l'enfant, *a fortiori* chez le nourrisson, pour prévenir le développement ultérieur de ces maladies.

Dans le cadre du TDAH, il pourrait être utile de cibler *Faecalibacterium* en assurant une augmentation au niveau intestinal. Au niveau diététique, ceci est favorisé par une alimentation de type méditerranéen et probablement réduit par une alimentation de type occidental. Outre cette approche diététique ciblée sur *Faecalibacterium*, il s'agit aussi de réduire l'inflammation intestinale à laquelle contribue la diminution de *Faecalibacterium*.



POINTS CLÉS

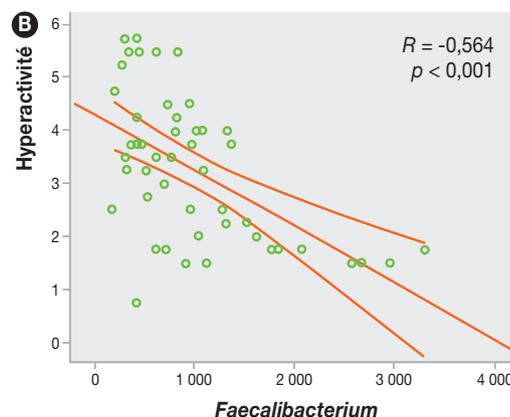
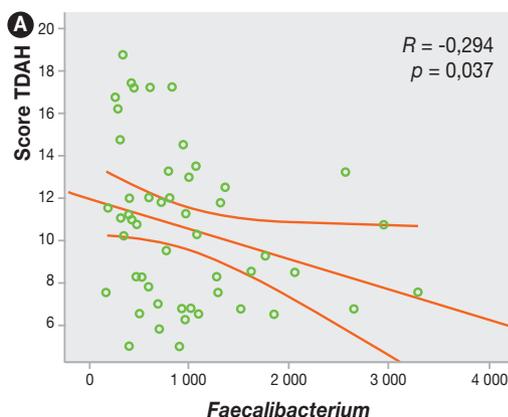
- L'axe intestin-cerveau joue un rôle important dans diverses pathologies neurologiques et psychiatriques.
- Une perturbation du microbiote intestinal (diminution des *Faecalibacterium* notamment) est suggérée par cette étude pilote.
- D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat et évaluer si la correction de cette dysbiose est susceptible d'améliorer les symptômes de TDAH.

CONCLUSION

Cette étude pilote a montré qu'il existait une perturbation du microbiote intestinal dans les TDAH. Cette dysbiose concernait plus particulièrement *Faecalibacterium*, genre qui était corrélé négativement à la sévérité des symptômes de TDAH.

▼ FIGURE 2

Corrélation entre *Faecalibacterium* et symptômes de TDAH (A) et d'hyperactivité (B).



Référence
1. Jiang HY, Zhou YY, Zhou GL *et al.* Gut microbiota profiles in treatment-naïve children with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2018 ; 347: 408-13.



RETOUR DE CONGRÈS



RETOUR SUR LA 51^E RÉUNION ANNUELLE ESPGHAN

MICROBIOTE GASTRIQUE ET *HELICOBACTER PYLORI*

Les protéobactéries, les *Firmicutes*, les actinobactéries, les *Bacteroidetes* et les fusobactéries sont les phyla les plus abondants chez les patients positifs et négatifs pour *H. pylori*, et ce microbiote gastrique pourrait jouer un rôle dans la cancérogénicité associée à *H. pylori* [1]. Alarcón [2] a caractérisé le microbiote gastrique chez des enfants positifs et négatifs pour *H. pylori* ; lorsqu'elle était présente, *H. pylori* dominait la communauté microbienne, mais en son absence, la richesse et la diversité bactériennes étaient plus importantes.

MICROBIOTE INTESTINAL EN DÉBUT DE VIE

Le développement du microbiote intestinal en début de vie est influencé par le mode d'accouchement, l'alimentation (lait

maternel ou lait infantile), le recours aux antibiotiques, le moment de l'introduction des aliments solides et l'arrêt de l'alimentation lactée. Le microbiote intestinal d'un nouveau-né est dominé de manière transitoire par les entérobactéries et les staphylocoques et très rapidement par les *Bifidobacterium* et les bactéries lactiques. Les *Bifidobacterium* sont majoritaires jusqu'à l'introduction d'une alimentation complémentaire [3].

- Dukanovic [4] a montré qu'on retrouvait peu de *Bacteroides* dans les selles des nourrissons nés par césarienne et exclusivement allaités. Les espèces de *Bacteroides* ont été détectées dans respectivement 73 % et 16 % des échantillons obtenus lors d'un accouchement par voie basse et par césarienne.

- Collado [4] a démontré que le microbiote du couple mère-enfant et le microbiote du lait maternel présentaient des caractéris-



Par le Dr Solange Heller Rouassant
*Gastroentérologie et nutrition
pédiatriques, Mexico City, Mexique
Conseiller mexicain de la NASPGHAN*



MAI 2018



GENÈVE, SUISSE

tiques communes, ce qui suggère une transmission microbienne pendant l'allaitement. Certaines souches des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus* et *Enterococcus* ont été isolées de l'intestin des mères et des nourrissons, et certaines souches de *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterobacter* et *Acinetobacter* ont été isolées du lait maternel apparié à l'âge de 2 mois.

SUPPLÉMENTATION EN PROBIOTIQUES ET EN SYMBIOTIQUES EN DÉBUT DE VIE

- Il a été prouvé qu'un lien entre la composition du microbiote intestinal en début de vie et le développement de maladies existait [5]. Des études menées sur le microbiote intestinal de nourrissons en tout début de vie ont montré que le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques est acquis précocement et peut laisser des séquelles à long terme.

- Des nourrissons exclusivement allaités ont reçu une supplémentation avec *Bifidobacterium longum subsp. infantis* EVC001 (Casaburi [4]), un probiotique ciblé capable de remodeler le microbiote intestinal avec une réduction potentielle des réservoirs de gènes de résistance aux antibiotiques. Il a été conclu que la colonisation par des taux élevés de cette souche est une méthode sûre et non invasive pour réduire un réservoir de gènes qui confèrent une résistance aux antibiotiques.

- Les taux élevés de *Bifidobacterium longum subsp. infantis* chez les nourrissons allaités, quel que soit le mode d'accouchement, restaient stables au cours de la première année de vie si l'allaitement était poursuivi [4].

SUPPLÉMENTATION DU LAIT MATERNISÉ EN PRÉBIOTIQUES ET EN PROBIOTIQUES

Les oligosaccharides contenus dans le lait maternel (OLM) sont des composés du lait maternel non conjugués, solides et abondants. Le spectre des OLM contenus dans le lait maternel, principalement lié au statut sécréteur de la mère, module la composition bifidobactérienne de l'intestin des nourrissons.

On retrouve moins de bifidobactéries dans l'intestin de nouveau-nés nourris au lait maternisé mais une plus grande diversité microbienne. L'utilisation de prébiotiques dans le lait maternisé augmente la fraction bifidobactérienne dans l'intestin des nourrissons. Actuellement, les prébiotiques disponibles (les galacto- (GOS) et les fructo-oligosaccharides (FOS)) sont métabolisés par les bifidobactéries, mais pas par l'hôte humain [5].

- Puccio [6] a supplémenté du lait maternisé avec du 2'-O-fucosyllactose et du lacto-N-néotétraose, qui sont généralement contenus dans le lait maternel, et a obtenu de bons résultats. Le lait maternisé supplémenté en GOS, FOS et en *Bifidobacterium breve* M-16V compense le retard de colonisation par *Bifidobacterium* chez les nourrissons nés par césarienne, module le microbiote intestinal et reproduit les conditions observées chez les nourrissons nés par voie basse [6].

- La comparaison de deux laits maternisés différents supplémentés en prébiotiques seuls ou en prébiotiques et probiotiques a montré des profils du microbiote intestinal similaires à ceux de nourrissons allaités (Tims & Phavichir [4]).

PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES ALLERGIES AU LAIT DE VACHE (ALV)

- Les probiotiques sont recommandés pour prévenir les ALV, mais davantage de données seraient bienvenues. *Lactobacillus rhamnosus* HN001 ou *Bifidobacterium lactis* HN019 ont été administrés à des mères tous les jours entre la 35^e semaine de grossesse et 6 mois après l'accouchement et à des nourrissons de la naissance à l'âge de 2 ans. Les enfants ayant reçu *Lactobacillus rhamnosus* ont présenté une réduction significative de la prévalence de l'eczéma dans l'enfance (Wickens [4]).

- Des laits infantiles fortement hydrolysés ont été supplémentés en *L. rhamnosus* GG pour traiter les ALV à médiation de type IgE et favoriser le développement de la tolérance immunitaire. Les études cliniques menées chez des nourrissons en bonne santé et des nourrissons présentant une ALV ont montré que les laits infantiles à base d'acides aminés (LMAA) supplémentés en symbiotiques sont hypoallergéniques, bien tolérés, et garantissent une croissance normale.

- Les résultats d'un essai multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé mené chez des nourrissons présentant

des ALV à médiation de type non IgE ont été présentés (Candy [7]). Les nourrissons ont reçu du LMAA hypoallergénique contenant un mélange prébiotique d'oligo-fructose neutre dérivé de la chicorée et de *Bifidobacterium breve* M-16 V à chaîne longue. À la 8^e semaine, des différences importantes au niveau de la composition du microbiote intestinal étaient présentes entre les groupes, les pourcentages de bifidobactéries étant plus élevés dans le groupe ayant reçu du LMAA supplémenté en symbiotiques. La modulation du microbiote intestinal en utilisant ces symbiotiques spécifiques pourrait améliorer les symptômes chez les nourrissons présentant une ALV.

COLIQUES INFANTILES

Des données suggèrent qu'une altération du microbiote intestinal affecte la motilité intestinale et induit une production de gaz chez les nourrissons, ce qui entraîne des douleurs abdominales/coliques. La modulation du microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans la gestion et la prévention des coliques infantiles.

- Une revue systématique Cochrane [4] des probiotiques prophylactiques dans les coliques infantiles a inclus des études portant sur *Lactobacillus reuteri*, des probiotiques issus de plusieurs souches *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* et *Bifidobacterium animalis*. Cette méta-analyse n'a montré aucune différence liée à l'utilisation de plusieurs probiotiques. Cependant, une analyse plus large a suggéré que les probiotiques étaient efficaces pour traiter les coliques infantiles (Ong [4]).



Références

1. Llorca L, Pérez-Pérez G, Urruzuno P, et al. Characterization of the gastric microbiota in a pediatric population according to helicobacter pylori status. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 173-8.
2. Alarcón T, Llorca L, Perez-Perez G. Impact of the microbiota and gastric disease development by Helicobacter pylori. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 400: 253-75.
3. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int* 2017; 66: 515-22.
4. 51st ESPGHAN Annual Meeting. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2018; 66 (Supl 2): 1-1177.
5. Jensen ET, Bertelsen RJ, Ringel-Kulka T. Microbiota of the gastrointestinal tract in infancy. In: Floch MH, Ringel Y, Walker WA (eds). *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology*. Amsterdam: Elsevier, 2017, pp. 27-35.
6. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: A randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2017; 64: 624-31.
7. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res* 2018; 83: 677-86.



RETOUR DE CONGRÈS



Par le Dr Jari Punkkinen

Département de médecine,
Hôpital de Porvoo,
Porvoo, Finlande

3^E RÉUNION DE LA FNM SUR LA MOTILITÉ GASTRO-INTESTINALE



SEPTEMBRE 2018



AMSTERDAM, PAYS-BAS

Extraits choisis sur le syndrome de l'intestin irritable et le microbiote intestinal.

DYSBIOSE DU MICROBIOTE INTESTINAL ET SII

La dysbiose du microbiote et son lien avec le syndrome de l'intestin irritable (SII) ont été discutés au cours de différentes sessions de la conférence. En particulier, les Professeurs Magnus Simrén et Uday Ghoshal ont mis en évidence certaines caractéristiques liées à la composition du microbiote chez des patients atteints de SII. Plusieurs études ont montré que la richesse microbienne des patients at-

teints de SII était moindre que celle des sujets sains, que les *Methanobacteriales* pouvaient ne pas être détectées et que la production de méthane était faible chez ces patients [1]. De plus, un sous-groupe de patients atteints de SII présentait une dysbiose associée à une augmentation des entérotypes *Firmicutes* et *Bacteroides* par rapport aux sujets sains qui présentaient une augmentation des entérotypes *Clostridiales* et *Prevotella*. Cependant, il apparaît important de déterminer quelles bactéries sont associées au SII, mais aussi la raison de leur présence dans l'intestin et comment elles interviennent dans les mécanismes d'hypersensibilité viscérale, de dysfonctionnement neuromoteur,

d'augmentation de la perméabilité intestinale et d'inflammation de bas grade. Une prolifération bactérienne de l'intestin grêle (PBIG, en anglais, SIBO : *Small Intestinal Bacterial Overgrowth*) peut être à l'origine du SII chez certains patients. Le défi actuel consiste à améliorer le dépistage de ces PBIG car la culture bactérienne à partir d'un échantillon de liquide d'aspiration de l'intestin grêle obtenu par endoscopie est difficile à réaliser et n'est pas toujours possible [2]. Le test respiratoire à l'hydrogène (après ingestion de glucose) peut être utilisé pour identifier ces patients ; il semble être plus précis que le test respiratoire à l'hydrogène (après ingestion de lactulose).

MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LE SII

Le microbiote intestinal peut-il être modifié à des fins thérapeutiques ? Cela pourrait-il soulager les symptômes du SII ? Le microbiote intestinal peut être modulé en utilisant des antibiotiques, des probiotiques, des symbiotiques, en modifiant la motilité intestinale, en agissant sur le régime alimentaire, et par le biais de la transplantation fécale ou des bactériophages. Ces possibilités ont été discutées lors des présentations des Professeurs Uday Ghoshal et Giovanni Barbara. L'impact des antibiotiques est meilleur chez les patients atteints de SII présentant une PBIG. En effet, la norfloxacine et la rifaximine sont significativement plus efficaces pour réduire les symptômes du SII chez les patients positifs pour une PBIG que chez ceux négatifs pour une PBIG.

Chez les patients atteints de SII ne présentant pas de constipation, conformément aux études Target 1 et 2, la rifaximine soulage les symptômes globaux du SII et les ballonnements. L'étude Target 3 et d'autres études ont montré que la rifaximine pouvait être utilisée de manière répétée en cas de récurrence du SII-D (SII à diarrhée prédominante) sans perte d'effet ni de survenue d'une résistance bactérienne [3, 4]. De plus, la rifaximine réduit de manière transitoire le nombre de bactéries dans les selles mais semble également avoir un effet eubiotique, en augmentant l'abondance des *Lactobacillaceae*.

Un régime pauvre en FODMAP semble réduire les symptômes chez certains patients atteints de SII, mais il entraîne également une réduction du nombre de bifidobactéries dans les selles. Chez les patients atteints de SII répondant à un régime pauvre en FODMAP, la dysbiose augmente, et la sensibilité au régime alimentaire peut donc être prédite par les profils bactériens fécaux. L'efficacité de la transplantation fécale dans le SII reste controversée car elle n'a été démontrée que dans l'une des deux grandes études contrôlées randomisées [5, 6].

Comme indiqué par le Professeur Giovanni Barbara et sur la foi de 53 essais contrôlés randomisés, l'*American College of Gastroenterology* a conclu que les probiotiques réduisaient les symptômes globaux du SII ainsi que les ballonnements et les flatulences [7]. Pour être consolidée, cette recommandation mériterait d'être fondée sur de nouvelles données dont la qualité serait renforcée.

Cependant, tous les probiotiques ne sont pas équivalents. Le Professeur Eamonn Quigley a montré que *Bifidobacterium infantis* 35624 soulageait les douleurs abdominales, les ballonnements et les troubles du transit et qu'il améliorerait la qualité de vie des patients atteints de tous les sous-types de SII. La souche semble également avoir des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, puisqu'elle réduit les taux de CRP et de TNF α dans le psoriasis, le syndrome de fatigue chronique

et la rectocolite hémorragique. De plus, les résultats préliminaires suggèrent que, en association avec *Bifidobacterium longum* 1714, *Bifidobacterium infantis* 35624 pourrait également soulager les symptômes dépressifs associés au SII.

MICROBIOTE ET AXE INTESTIN-CERVEAU

Les résultats d'études précliniques ont montré que certains métabolites bactériens étaient susceptibles de modifier la réponse cérébrale à certains stimuli. Cependant, le défi consiste à transposer ces études sur le plan clinique. Le Dr Huiying Wang a montré dans sa récente étude que la souche *Bifidobacterium longum* 1714 modulait l'activité cérébrale au cours d'un stress social observé lors d'une partie de Cyberball chez des volontaires sains en se basant sur une évaluation réalisée à l'aide de la magnétoencéphalographie et de questionnaires sur la qualité de vie. En plus d'un effet sur les oscillations neuronales, la souche améliore également la sensation de vitalité et réduit la fatigue mentale par rapport au placebo sur une période de suivi de quatre semaines. Le Pr Paul Enck a décrit la relation entre le stress ou l'anxiété et le SII comme étant à double sens car les symptômes peuvent être à la fois la cause et la conséquence du SII. Une étude menée chez des patients atteints de SII a montré que la présence de *Bifidobacterium longum* était corrélée à une réduction des scores de dépression et d'anxiété ; cependant, à l'entrée dans l'étude, ces scores n'étaient pas suffisamment élevés pour établir un diagnostic de dépression ou d'anxiété [8]. Ainsi, il semble plus approprié de dire que ce probiotique affecte l'humeur plutôt que la dépression ou l'anxiété. À l'instar de *Bifidobacterium longum*, la rifaximine modulerait l'activité cérébrale, augmenterait la relaxation et réduirait l'anxiété au cours d'un stress social. C'est ce qu'a montré un essai randomisé en double aveugle mené chez des volontaires sains évalués à l'aide de la magnétoencéphalographie [9].

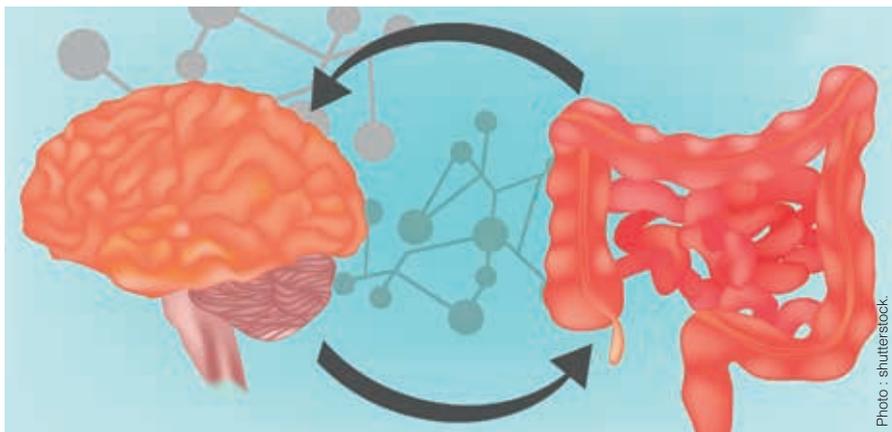


Photo : shutterstock.

Références

1. Tap J, Derrien M, Törnblom H *et al.* Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 111-23.
2. Ghoshal UC, Sukla R, Ghoshal U. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: a bridge between functional organic dichotomy. *Gut Liver* 2017; 11: 196-208.
3. Lembo A, Pimentel M, Rao SS *et al.* Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel. *Gastroenterology* 2016;151;1113-21
4. Pimentel M, Cash BD, Lembo A *et al.* Repeat rifaximin for irritable bowel syndrome: no clinically significant changes in stool microbial antibiotic sensitivity. *Dig Dis Sci* 2017;62:2455-2463
5. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, *et al.* Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 17-24.
6. Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS *et al.* Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* 2018 [Epub ahead of print].
7. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, *et al.* American College of Gastroenterology Monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1-18.
8. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, *et al.* Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 153: 448-59.
9. Wang H, Braun C, Enck P. Effects of rifaximin on central responses to social stress – a pilot experiment. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 807-8.



Photo : shutterstock

REVUE DE PRESSE



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

❖ INTERACTIONS ENTRE MICROBIOTE ET MÉDICAMENTS (HORS ANTIBIOTIQUES) : DE QUOI ÊTRE AMIS OU ENNEMIS ?

La plupart des études récentes évaluant les effets des médicaments sur la composition du microbiote intestinal ont porté sur l'usage des antibiotiques dans différentes tranches d'âge.

Des études antérieures ont montré que la metformine, les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antipsychotiques atypiques ont un effet sur la composition du microbiote intestinal. Cependant, ces études ont présenté des résultats généraux pour des classes de médicaments et non pour des médicaments spécifiques. Lisa Maier et son équipe ont publié les résultats de leur nouvelle étude dans la revue *Nature* en 2018 [1]. Ils avaient pour but de répertorier plus de 1 000 médicaments agissant sur le microbiome (40 souches de bactéries intestinales représentatives). Le but ? Faciliter la réalisation d'études cliniques et mécanistiques plus approfondies afin d'améliorer le traitement et la conception des médicaments. Maier *et al.* ont montré que 24 % de ces 1 000 médicaments inhibaient la croissance d'au moins une souche *in*

vitro. De récentes études ont suggéré que les effets des médicaments sur les bactéries intestinales se traduisent par des effets secondaires qui sont similaires à ceux des antibiotiques chez l'homme.

L'étude de Maier a montré que la sensibilité aux antibiotiques et aux médicaments ciblés est corrélée entre les espèces bactériennes, ce qui suggère des mécanismes de résistance communs. De plus, un risque potentiel que les médicaments autres que les antibiotiques favorisent une résistance aux antibiotiques a été mis en évidence. L'usage généralisé des médicaments dans le monde pourrait être lié à la dysbiose, en particulier dans les sociétés occidentales modernes. Cet essai récent a par ailleurs montré que la composition du microbiote intestinal peut également moduler l'efficacité et la toxicité des médicaments et pourrait constituer une nouvelle base pour le développement ultérieur de molécules. Cependant, d'autres essais cliniques *in vivo* sont nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action. Une identification globale des interactions entre agents thé-

rapeutiques et microbiote intestinal aidera à comprendre avec précision les mécanismes sous-jacents à ces interactions et permettra de s'assurer de l'innocuité et de l'efficacité des traitements [2].

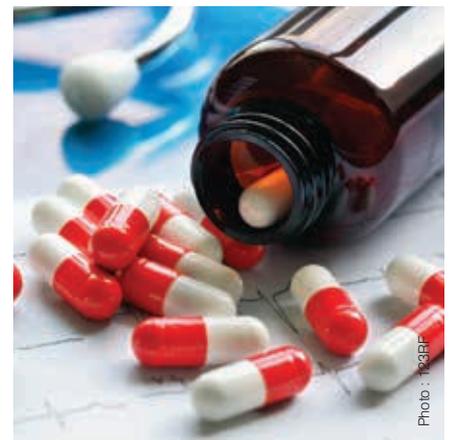


Photo : iStock

Références

1. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, *et al.* Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018 ; 555 : 623-8.
2. Maier L, Typas A. Systematically investigating the impact of medication on the gut microbiome. *Curr Opin Microbiol* 2017 ; 39 : 128-35.

❖ MICROBIOTE ET MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose est une maladie génétique progressive entraînant des infections persistantes des voies respiratoires inférieures et qui est associée à différents signes et symptômes systémiques. Plus de 70 000 personnes en sont atteintes dans le monde [1].

Les types et la sévérité des symptômes peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre. Ils sont principalement liés à l'âge du patient ainsi qu'à son âge au moment du diagnostic. Les enfants et les adolescents atteints de mucoviscidose présentent un large éventail de symptômes et de signes, y compris des manifestations gastro-intestinales. Des études récentes ont montré que la dysbiose est une caractéristique de la mucoviscidose, ce qui a donné lieu à des travaux portant sur la relation entre la composition du microbiote des voies aériennes, les caractéristiques cliniques et la fonction pulmonaire chez les malades [2].

La dysbiose du microbiote intestinal associée à la mucoviscidose peut être liée à l'évolution naturelle de la maladie (y com-

pris une atteinte gastro-intestinale ou des altérations du microbiote respiratoire). Cependant, les patients ont besoin de plusieurs cycles de traitement antibiotique, lesquels peuvent modifier la composition du microbiote.

Des études ont montré que les patients atteints de mucoviscidose présentent généralement des taux moins élevés de *Bifidobacterium spp.*, du groupe *Bacteroides-Prevotella*, du cluster XIVa de *Clostridium*, de *Fecalibacterium prausnitzii* et d'*Eubacterium rectale*, tandis que les taux d'*Enterobacteriaceae* et de *Clostridia* sont augmentés. De Freitas et ses collaborateurs ont récemment publié, dans la revue *Plos One*, une étude visant à évaluer l'effet de la mucoviscidose et d'une antibiothérapie sur la composition du microbiote intestinal chez 19 enfants et adolescents malades par rapport à 17 contrôles du même âge et du même sexe [3]. Le taux de calprotectine fécale (un marqueur de l'inflammation intestinale) était plus élevé dans le groupe atteint de mucoviscidose (indépendamment du traitement antibiotique) par rapport aux contrôles sains. Les auteurs ont

montré que les taux de *Bacteroides*, de Firmicutes, d'*Eubacterium rectale* et de *Fecalibacterium prausnitzii* étaient réduits de manière significative, tandis que les taux de *Clostridium difficile*, d'*Escherichia coli* et de *Pseudomonas aeruginosa* étaient significativement augmentés dans le groupe malade par rapport aux contrôles sains. Les principales différences de composition du microbiote entre les patients atteints de mucoviscidose et les contrôles, indépendamment du traitement antibiotique, ont été observées pour les *Eubacterium rectale*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, Firmicutes, *Pseudomonas aeruginosa* et *Clostridium difficile*. Les résultats de cette étude montrent donc que la composition du microbiote intestinal chez les patients atteints de mucoviscidose est différente de celle des contrôles sains et que l'usage fréquent d'antibiotiques n'a pas d'effets supplémentaires sur ces altérations.



Références

1. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org>
2. Lynch SV. The Lung Microbiome and Airway Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016 ; 13 (Suppl 5) : S462-S465.
3. de Freitas MB, Moreira EAM, Tomio C, et al. Altered intestinal microbiota composition, antibiotic therapy and intestinal inflammation in children and adolescents with cystic fibrosis. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0198457.

ACTUALITÉS

APPEL À PROJET

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

Le site de la Fondation vous permet de découvrir – ou redécouvrir – les appels à projets de recherche actuellement ouverts :

- L'appel à projets international 2019 porte sur le thème "Gut microbiota and drug metabolism". La date limite de dépôt des dossiers est fixée au 30 novembre 2018.
- Deux appels à projets nationaux (réservés aux scientifiques travaillant dans les pays concernés) sont également toujours en cours :

Pays	Thème	Dossier de candidature à retourner avant le
FRANCE	Microbiote intestinal & santé humaine	31 décembre 2018
FINLANDE	Gut microbiota in human health and diseases	13 janvier 2019

- Rendez-vous sur www.biocodexmicrobiotafoundation.com pour en savoir plus.



« PRO » DU NET

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

Le site de l'Institut met à la disposition du grand public deux nouveaux dossiers thématiques :

- **Alimentation et santé** : le rôle du microbiote intestinal dans les maladies métaboliques
- **Allergies** : le rôle des microbiotes

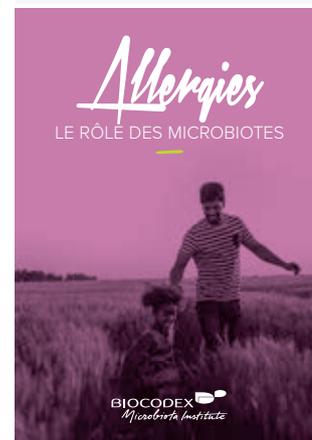
Il s'est également enrichi d'une nouvelle rubrique intitulée « pour en savoir + ». Elle permet d'approfondir les connaissances sur l'ensemble des thèmes abordés. Sans oublier, bien sûr, les actualités, qui viennent étoffer chaque semaine un corpus déjà riche.

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

Et sur les réseaux sociaux :

 @Mycrobiota

 Mycrobiota – Biocodex Microbiota Institute





**BIOCODEX
MICROBIOTA
FOUNDATION**

INTERNATIONAL CALL FOR RESEARCH PROJECTS 2019

❖ GUT MICROBIOTA AND DRUG METABOLISM

Amount
of the grant:
€200,000

Submission
deadline:
30 November 2018

Decision of
the International
Scientific
Committee:
March 2019

**Please send the application
form by email to :**
apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com

Further information available on:
www.BiocodexMicrobiotaFoundation.com

Rédacteurs en chef :

Dr Maxime Prost
Directeur Affaires médicales France

Camille Aubry, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

Synthèse :

Pr John F. Cryan
*Département d'anatomie et de
Neurosciences, University College Cork,
Cork, Irlande*

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 Solange Heller Rouassant
*Gastroentérologie et nutrition pédiatriques,
Mexico City, Mexique
Conseiller mexicain de la NASPGHAN*

Dr Jari Punkkinen
*Département de médecine,
Hôpital de Porvoo,
Porvoo, Finlande*

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-créa

Crédits photographiques :
*Photo de couverture :
Clostridium difficile,
Shutterstock 703823515*