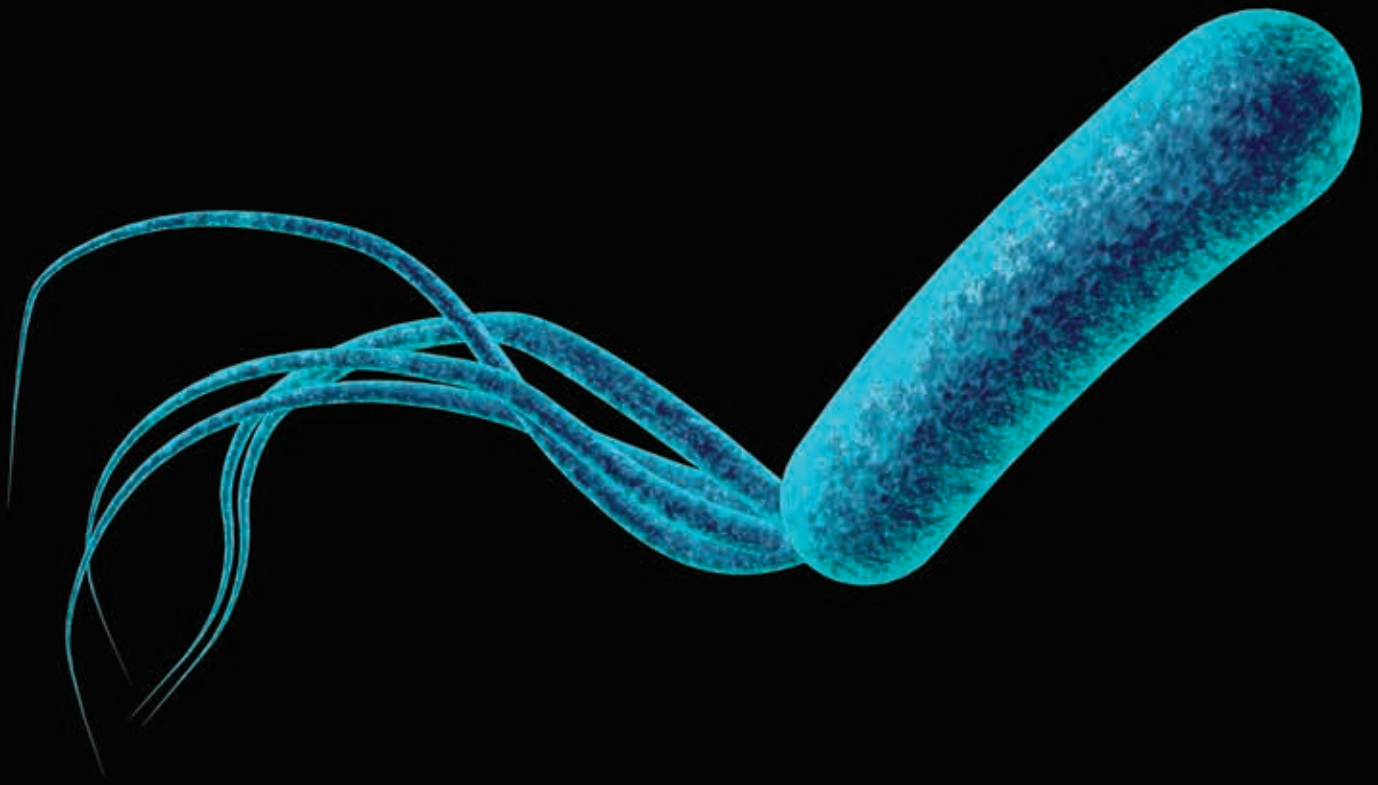


# MICROBIOTA

6 NEWSLETTER BIOCODEX | MARS 2019



# SOMMAIRE

---



## SYNTHÈSE

---

MICROBIOTE  
ET MALADIE CŒLIAQUE

4

## ARTICLES COMMENTÉS

---

RUBRIQUE ADULTE  
RUBRIQUE ENFANT

8



## RETOUR DE CONGRÈS

---

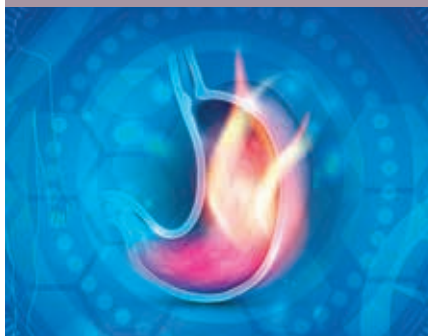
UEG WEEK 2018  
5<sup>E</sup> CONGRÈS  
INTERNATIONAL  
DE NUTRITION 2018

12

## REVUE DE PRESSE

---

16



## ACTUALITÉS

---

JOURNÉE MAROCAINE  
DU MICROBIOTE  
APPEL À PROJET  
« PRO » DU NET

18

# ÉDITO

---



---

**Dr Maxime Prost**  
*Directeur Affaires médicales  
France*



---

**Camille Aubry, PhD**  
*Responsable Affaires médicales  
internationales*

---

## « QUID DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA PERTE DE TOLÉRANCE AU GLUTEN ET DANS LA SURVENUE DE LA MALADIE CŒLIAQUE ? »

---

**C**hers lecteurs, connue et décrite depuis plus de 100 ans par le pédiatre anglais Samuel Jones Gee, la maladie cœliaque a évolué en termes de statut. Initialement considérée comme une pathologie exclusivement pédiatrique caractérisée par des malabsorptions et associée à certaines pratiques alimentaires, elle a ensuite été qualifiée de maladie auto-immune chronique affectant tous les âges et caractérisée par des manifestations systémiques. L'antigène activant la réaction inflammatoire – le gluten – de même que la physiopathologie de la maladie, sont désormais connus. Pour autant, deux constats posent question aujourd'hui et méritent d'être étudiés. Le premier concerne la récente et rapide augmentation de la prévalence mondiale de la maladie sur les 50 dernières années ; le second porte sur le fait que seuls 2 à 5 % des personnes génétiquement susceptibles développent la maladie, que ce soit dès le plus jeune âge ou après plusieurs décennies de consommation de gluten.

Par ailleurs, le risque de développer la maladie est probablement majoré par d'autres facteurs génétiques qui restent encore à identifier. Majoré également par des facteurs environnementaux comme le fait d'être né en été ou les infections gastro-intestinales, réputées augmenter la perméabilité intestinale et le passage des peptides immunogéniques du gluten à travers la muqueuse. À l'inverse, l'âge d'introduction du gluten, la quantité ingérée, la prise d'antibiotiques ou le mode d'accouchement n'auraient pas d'impact sur la survenue de la maladie cœliaque.

Pourquoi une partie des individus génétiquement prédisposés sont asymptomatiques ? Quid du microbiote intestinal dans la perte de tolérance au gluten et dans la survenue de la pathologie ? Expert reconnu du domaine, le Pr Elena Verdú (Université McMaster, Hamilton, Canada) propose des pistes de réponse et explique dans cette édition qu'une altération des micro-organismes intestinaux est détectée chez les enfants à risque ou souffrant de la maladie cœliaque sans qu'aucune signature microbienne spécifique n'ait pourtant été déterminée à ce jour. Des pistes qui restent à explorer pour compléter la compréhension de la maladie cœliaque, et potentiellement retarder sa survenue – voire la prévenir.

Le lien entre alimentation et microbiote intestinal est également étudié sous un autre angle dans ce numéro : le Pr Emmanuel Mas (Hôpital des enfants, Toulouse, France) commente l'impact, dès la naissance, de l'alimentation et de la supplémentation en lait maternisé sur le microbiote intestinal infantile ainsi que leurs conséquences à court terme en matière de surpoids chez le jeune enfant. Enfin, le Pr Harry Sokol (Hôpital Saint-Antoine, Paris, France) partage les résultats d'une étude parue dans *Nature Microbiology* concernant la résilience du microbiote intestinal post-antibiothérapie chez l'adulte jeune et en bonne santé.

Bonne lecture.





Photo : Shutterstock

## SYNTHÈSE

# ❖ MICROBIOTE ET MALADIE CŒLIAQUE

Des facteurs environnementaux seraient impliqués dans la pathogenèse de la maladie cœliaque (MC), une maladie auto-immune déclenchée par l'ingestion de gluten. Des études cliniques montrent des altérations de la composition du microbiote chez les patients atteints de MC. Même si certaines caractéristiques constantes ont été mises en évidence dans les différentes études réalisées, aucune signature microbienne de cette maladie n'a été identifiée. À l'aide de modèles animaux gnotobiotiques\* et réductionnistes, une récente étude a suggéré que les souches bactériennes provenant de patients ayant une MC pouvaient avoir un potentiel pathogène ou inflammatoire plus important. La modulation du microbiote avec des probiotiques spécifiques, permettant de modifier certains mécanismes pathogènes essentiels à la maladie cœliaque, pourrait constituer une approche thérapeutique intéressante en complément du régime sans gluten.



Par le Pr **Elena F. Verdu**  
*Farncombe Family Digestive Health  
Research Institute, Université McMaster,  
Hamilton, Canada*

Auteure collaboratrice :  
**Dr Heather J. Galipeau**  
*Farncombe Family Digestive Health  
Research Institute, Université McMaster,  
Hamilton, Canada*

La maladie cœliaque est une réaction inflammatoire auto-immune fréquente, survenant chez les personnes génétiquement prédisposées, suite à la consommation de gluten (**Figure 1**). La lésion caractéristique est la destruction des villosités de la muqueuse de l'intestin grêle (entéropathie). Les manifestations cliniques de la maladie sont variées et incluent des symptômes intestinaux et extra-intestinaux. La MC est la seule maladie auto-immune dans laquelle l'antigène déclenchant (le gluten) est identifié. On connaît bien les mécanismes qui expliquent le risque génétique HLA et les étapes provoquées par le facteur alimentaire conduisant au développement de lymphocytes T pro-inflammatoires spécifiques au gluten et d'auto-anticorps (**Figure 2**). En revanche, on ignore pourquoi la prévalence de la maladie a rapidement augmenté ces dernières années et pourquoi la MC ne se développe que chez une fraction de personnes génétiquement prédisposées, suggérant l'implication d'autres facteurs génétiques ou environnementaux dans l'activation de la cascade inflammatoire. Le rôle des facteurs microbiens dans le développement de la maladie cœliaque fait notamment l'objet d'un intérêt croissant [1]. Dans cette revue, nous nous concentrons sur les altérations bactériennes et

cherchons à déterminer leur rôle dans les mécanismes pathologiques ainsi que la manière dont elles pourraient constituer des cibles thérapeutiques potentielles.

## CORRÉLATION ENTRE DYSBIOSE ET MALADIE CŒLIAQUE : LEÇONS DES ÉTUDES CLINIQUES

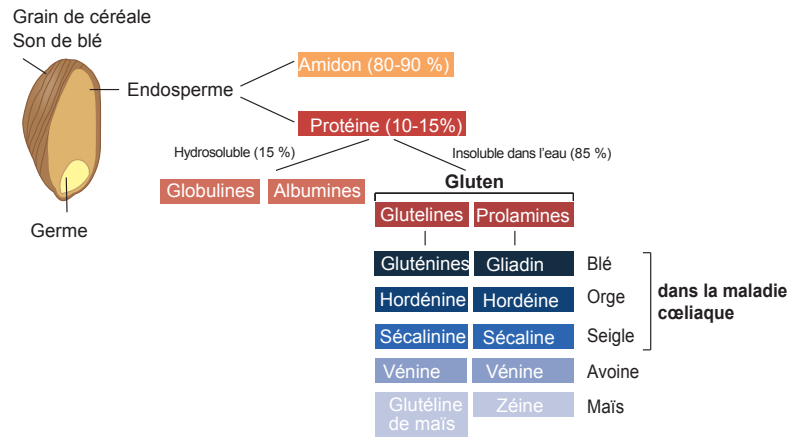
L'une des premières études à suggérer une contribution microbienne dans la MC décrivait la présence de bactéries en forme de bâtonnet dans les biopsies duodénales d'enfants nés pendant une « épidémie » de MC en Suède. Ces bactéries n'ont pas été observées chez les enfants non atteints ni chez ceux nés après l'épidémie. On a alors pensé que leur présence pouvait avoir contribué à l'augmentation de l'incidence de la maladie observée en Suède [2]. Cependant, on ignore toujours les mécanismes sous-tendant cette association.

Un certain nombre d'études publiées depuis ont analysé la composition du microbiote présent dans le côlon et au niveau de l'intestin grêle chez des patients atteints

\* Se dit des animaux de laboratoire obtenus dans des conditions qui permettent le contrôle parfait de leur flore microbienne.

► **FIGURE 1**

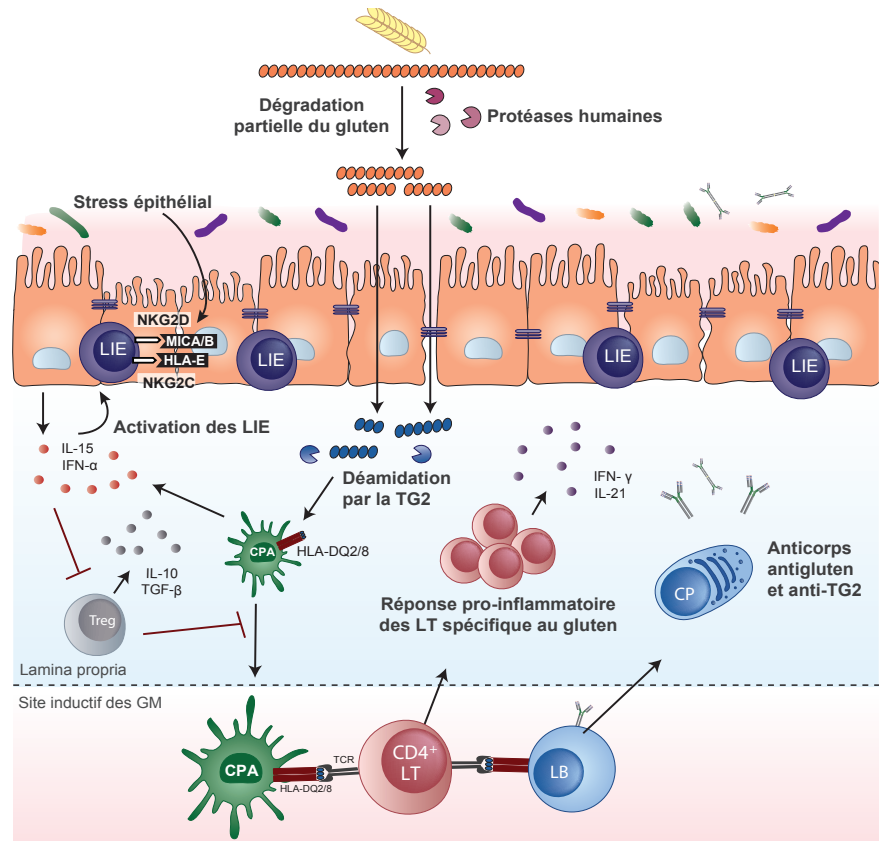
« **Gluten** » est le terme utilisé pour décrire le mélange de protéines de stockage retrouvées, avec l'amidon, au sein de l'endosperme des grains de céréales. Le gluten est composé de glutélines et de prolamines, que l'on retrouve dans le blé, l'orge, le seigle, l'avoine et le maïs. Cependant, en raison de leur structure d'acides aminés, seules les glutélines et les prolamines présentes dans le blé, l'orge et le seigle sont immunogènes pour les patients atteints de la maladie cœliaque.



de MC par rapport à des témoins sains. Certaines caractéristiques relativement constantes ont été mises en évidence dans les différentes études réalisées : des augmentations des proportions de *Bacteroides* et de membres du phylum des Proteobacteria, et des diminutions de *Lactobacillus* et de *Bifidobacteria* chez les patients cœliaques par rapport aux témoins [1]. Une abondance accrue de Proteobacteria a également été retrouvée chez des patients souffrant de symptômes persistants malgré un régime sans gluten [3]. Plus récemment, il a été montré que la composition du microbiote d'enfants présentant un risque génétique élevé de développer la maladie était différente de celle d'enfants présentant un risque génétique faible [4-6]. Enfin, il a été suggéré que les enfants à risque ayant développé la MC avaient une diversité microbienne initiale plus importante mais qui n'a pas augmenté avec l'âge, ce qui indiquerait une « maturation prématurée » du microbiote intestinal [7]. Les résultats laissent supposer que les modifications précoces du microbiote pourraient prédisposer à la maladie, mais des essais plus vastes portant sur des échantillons plus importants sont nécessaires pour confirmer ces observations. Néanmoins, aucune « signature microbienne » cœliaque n'a été établie. Les différences au niveau de la localisation des populations d'étude, du statut des sujets témoins, de l'origine des échantillons (selles vs intestin grêle) et de la méthodologie pourraient avoir contribué aux divergences constatées entre les études. Des observations contradictoires ont également été rapportées concernant les associations entre les événements pouvant altérer le développement du microbiote et le développement de la MC. Alors que les premières études suggéraient que l'utilisation d'antibiotiques et l'accouchement par césarienne pouvaient augmenter le risque de MC, des études cliniques plus récentes menées à plus grande échelle n'ont pas confirmé ces associations [8].

▼ **FIGURE 2**

La physiopathologie de la maladie cœliaque comporte une réponse immunitaire innée impliquant l'activation de lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) cytotoxiques et une réponse des lymphocytes T inflammatoires spécifiques au gluten. Adapté de [8].



LIE : lymphocytes intra-épithéliaux ; CPA : cellule présentatrice d'antigènes ; LT : lymphocytes T ; LB : lymphocytes B ; GM : ganglions mésentériques ; TG : transglutaminases ; CP : cellule plasmatique

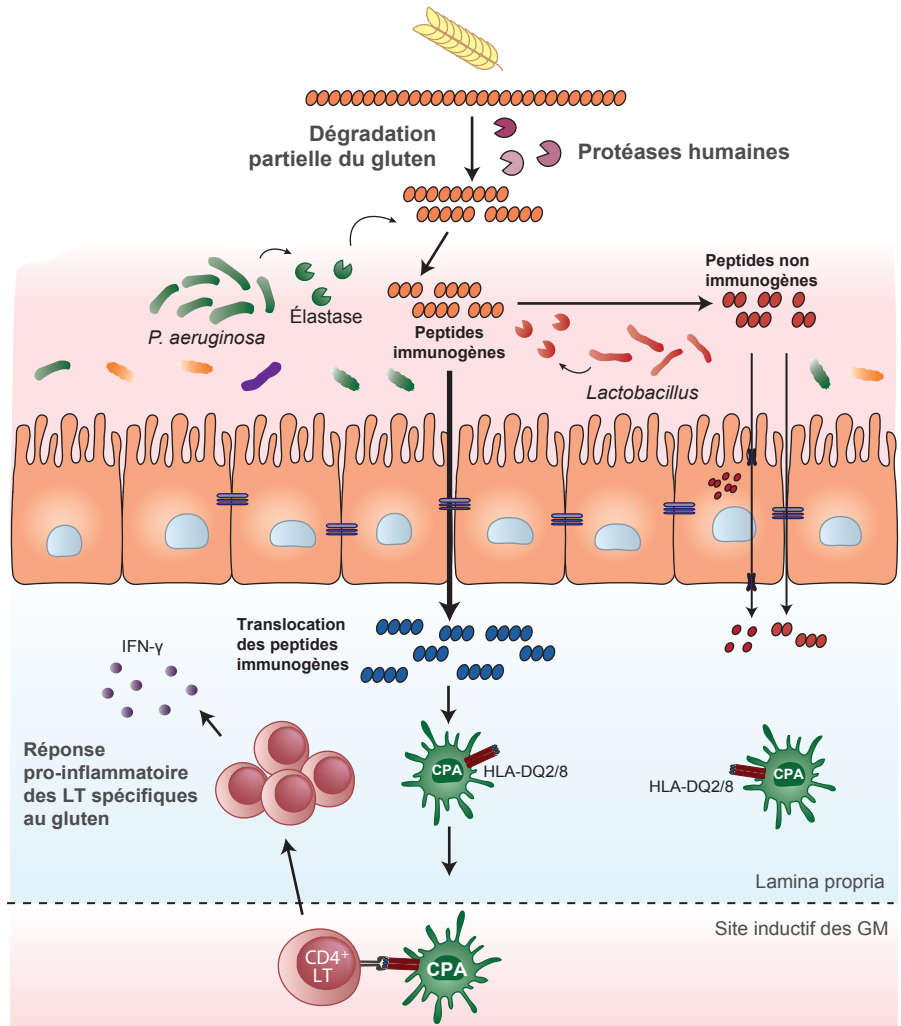
Le suivi à long terme des enfants à risque pourrait permettre de mieux comprendre les facteurs susceptibles de contribuer au déclenchement de la maladie. Malgré l'absence d'élément permettant d'établir un lien de causalité, ces associations cliniques ont stimulé l'étude des mécanismes fondamentaux en cause dans des systèmes réductionnistes et des modèles animaux.

## MÉCANISMES MICROBIOTE-MALADIE CŒLIAQUE : QUE DIT LA RECHERCHE ?

Pour mieux comprendre comment les bactéries peuvent être impliquées dans la pathogenèse ou le développement de la MC,

▼ FIGURE 3

Les micro-organismes peuvent moduler la pathogénèse de la maladie cœliaque par la digestion du gluten. Les peptides du gluten partiellement digérés par les enzymes humaines peuvent encore être digérés par des enzymes dérivées de bactéries, produisant des peptides dotés de différentes propriétés immunogènes. Adapté de [12].



CPA : cellule présentatrice d'antigènes ; LT : lymphocytes T ; GM : ganglions mésentériques

il faut étudier la fonction de la communauté microbienne chez des patients atteints de MC vs des sujets sains. L'isolement de bactéries provenant de l'intestin grêle humain permet une traduction en modèles réductionnistes. Par exemple, les souches d'*Enterobacteriaceae* isolées chez des patients cœliaques étaient plus virulentes que celles isolées chez les témoins sains [9]. De plus, les souches d'*Escherichia coli* isolées chez des enfants cœliaques avaient une plus grande capacité pro-inflammatoire *in vitro* que les souches de *Bifidobacterium* isolées chez les enfants sains [10]. L'introduction d'un microbiote d'origine hu-

maine chez des souris axéniques\* permet une comparaison *in vivo* des phénotypes induits. En outre, ces souris peuvent exprimer les caractéristiques du système immunitaire humain (expression de la classe II du CMH par exemple) qui sont essentielles au développement de la maladie cœliaque. Des souris transgéniques exprimant *HLA-DQ8*, le gène du risque cœliaque chez l'homme, étaient protégées de la pathologie induite par le gluten quand elles étaient colonisées de façon minimale avec un microbiote dépourvu d'agents pathogènes ou de bactéries opportunistes. Cependant, si une souche adhérente

d'*E. coli*, isolée dans l'intestin cœliaque, était ajoutée aux bactéries protectrices, les souris développaient la pathologie induite par le gluten. De manière similaire, le traitement antibiotique par vancomycine de souris possédant un microbiote murin diversifié a entraîné une augmentation de Proteobacteria, notamment d'*E. coli*, et une aggravation de la pathologie induite par le gluten [11].

De récents travaux translationnels conduits chez la souris ont réitéré l'observation selon laquelle des bactéries sont capables de dégrader le gluten (Figure 3). Cette étude a été réalisée avec des souris gnotobiotiques colonisées avec des agents pathogènes opportunistes, comme *Pseudomonas aeruginosa*, ou avec des commensaux, comme *Lactobacillus*. Les auteurs ont montré que différentes bactéries peuvent dégrader le gluten *in vivo*, mais que les fragments protéiques qu'elles produisent sont distincts. Cette étude a également démontré que les enzymes issues de *P. aeruginosa*, isolée chez un patient cœliaque, pouvaient dégrader le gluten. Ce processus de digestion a produit des fragments de gluten qui ont stimulé une réponse immunitaire inflammatoire dans les cellules isolées chez les patients atteints de la MC et qui étaient davantage capables de franchir la barrière de l'intestin grêle, siège de l'interaction avec les cellules immunitaires. Plusieurs peptides générés par la digestion de *P. aeruginosa* et ultérieurement digérés avec des lactobacilles, isolés chez un sujet sain et constituant un élément central du microbiome sain, n'induisaient plus de réponses immunitaires inflammatoires *in vitro*. Cette étude a mis en évidence le fait que les agents pathogènes opportunistes, mais aussi les commensaux, peuvent modifier le répertoire et les propriétés immunitaires des peptides du gluten dans l'intestin, impactant ainsi la prédisposition à la maladie [12].

## LES MICRO-ORGANISMES PEUVENT-ILS ÊTRE UTILISÉS POUR TRAITER OU PRÉVENIR LA MALADIE CŒLIAQUE ?

Un diagnostic de MC implique l'éviction stricte à vie de tout aliment contenant du gluten parce qu'une exposition à des quantités, même faibles, peut déclencher toute une variété de symptômes et une entéropathie chez les personnes touchées. Le gluten est omniprésent dans les ali-





## MÉTABOLISME DU GLUTEN PAR LES BACTÉRIES

- Le gluten est très résistant à la dégradation par les enzymes digestives de l'hôte dans l'intestin grêle en raison de sa structure d'acides aminés
- Il reste alors de gros fragments de gluten capables d'induire des réponses immunitaires une fois qu'ils ont franchi la barrière épithéliale chez les personnes génétiquement prédisposées
- Le tractus gastro-intestinal contient des bactéries capables de dégrader le gluten, et ces bactéries peuvent différer entre les patients atteints de la maladie cœliaque et le sujet sain [17]

ments transformés, d'où la difficulté d'une observance stricte et le développement de recherches visant à trouver des traitements alternatifs ou adjuvants. Compte tenu du rôle clé des micro-organismes dans la régulation de l'immunité et de l'association entre MC et altération de la composition et de la fonction du microbiote, le potentiel thérapeutique de différents probiotiques a été testé. Une souche de *Bifidobacterium longum*, qui a précédemment démontré des effets anti-inflammatoires *in vitro* [10-13], a été testée chez des enfants suivant un régime sans gluten dans le cadre d'un essai contrôlé vs placebo en double aveugle. L'administration du probiotique

a produit des modifications immunitaires, ainsi que des taux plus faibles de bactéries potentiellement nocives (*B. fragilis*). Cependant, aucune modification des symptômes n'a été observée chez les enfants qui ont reçu le probiotique par rapport à ceux ayant reçu le placebo [14]. Comme le probiotique a été administré avec le régime sans gluten, il est difficile de faire la distinction entre les effets induits par la restriction alimentaire et ceux provoqués par le probiotique. Deux autres études ont testé les effets d'une souche de *Bifidobacterium infantis*. Le premier essai randomisé contrôlé vs placebo en double aveugle a démontré que les patients recevant le probiotique présentaient une amélioration significative des symptômes après 3 semaines, mais aucune différence n'a été constatée au niveau de la perméabilité intestinale [15]. Un essai de suivi visait à déterminer si le même probiotique pouvait moduler les réponses immunitaires innées, qui pourraient être responsables de l'amélioration des symptômes précédemment observée. L'administration d'une souche de *B. infantis* a produit une diminution du nombre de cellules de Paneth dans l'intestin grêle, en parallèle à une diminution des peptides antimicrobiens. Ces effets du probiotique étaient indépendants du régime sans gluten [16]. Compte tenu du faible nombre de patients inclus à ces études, aucun élément à ce jour ne permet de recommander un probiotique en particulier dans la MC. De plus, les probiotiques consommés par les patients cœliaques doivent être rigoureusement certifiés sans gluten, ce qui n'est pas le cas de toutes les préparations en vente libre. Avant toute consommation par le patient, nous devons mieux comprendre les mécanismes d'action, et ceux choisis en vue de tests complémentaires doivent être sélectionnés sur la base de leur implication dans les voies de la MC. Par exemple, les bactéries qui aident à la détoxification du gluten pourraient être sélectionnées et utilisées pour complé-

ter le régime sans gluten. Cependant, à ce jour, aucune des bactéries testées n'a montré une digestion optimale du gluten *in vitro*. Les études réalisées se sont concentrées sur les souches bactériennes produisant des enzymes capables de dégrader le gluten, mais des espèces fongiques comme *Aspergillus niger* produisent également des enzymes dégradant le gluten, et des combinaisons rationnelles d'organismes fongiques et bactériens pourraient offrir un axe intéressant de recherche thérapeutique dans la MC.

## CONCLUSION

**Le rôle du microbiote intestinal dans la MC est désormais évident. Au-delà des associations cliniques, des systèmes réductionnistes et des modèles animaux gnotobiotiques ont montré que des micro-organismes spécifiques pouvaient moduler des étapes clés dans la pathogenèse de la maladie cœliaque. L'utilisation de ces systèmes pour étudier les interactions spécifiques micro-organismes-hôte et micro-organismes-gluten et des études cliniques plus vastes impliquant le suivi des personnes à risque sont essentielles pour comprendre comment les micro-organismes peuvent déclencher la maladie. Cela pourrait permettre de mettre au point des stratégies préventives ciblées sur les micro-organismes ou des traitements adjuvants au régime sans gluten.**

\* dépourvues de microbiote

### Références

1. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12 : 497-506.
2. Ou G, Hedberg M, Hörstedt P, et al. Proximal small intestinal microbiota and identification of rod-shaped bacteria associated with childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 3058-67.
3. Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 1933-41.
4. Olivares M, Neef A, Castillejo G, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut* 2015 ; 64 : 406-17.
5. Sellitto M, Bai G, Serena G, et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One* 2012 ; 7 : e33387.
6. Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study. *Gut Microbes* 2018 ; 9 : 551-8.
7. Olivares M, Walker AW, Capilla A, et al. Gut microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease. *Microbiome* 2018 ; 6 : 36.
8. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Frontiers in Pediatrics* 2018 ; 6 : 350.
9. Sánchez E, Nadal I, Donat E, et al. Reduced diversity and increased virulence-gene carriage in intestinal enterobacteria of coeliac children. *BMC Gastroenterol* 2008 ; 8 : 50.
10. De Palma G, Kamanova J, Cinova J, et al. Modulation of phenotypic and functional maturation of dendritic cells by intestinal bacteria and gliadin: relevance for celiac disease. *J Leukoc Biol* 2012 ; 92 : 1043-54.
11. Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, et al. Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. *Am J Pathol* 2015 ; 185 : 2969-82.
12. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL, et al. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. *Gastroenterology* 2016 ; 151 : 670-83.
13. Laparra JM, Olivares M, Gallina O, Sanz Y. *Bifidobacterium longum* CECT 7347 modulates immune responses in a gliadin-induced enteropathy animal model. *PLoS One* 2012 ; 7 : e30744.
14. Olivares M, Castillejo G, Varea V, Sanz Y. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *Br J Nutr* 2014 ; 112 : 30-40.
15. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013 ; 47 : 139-47.
16. Pinto-Sánchez MI, Smecuol EC, Temprano MP, et al. *Bifidobacterium infantis* NLS super strain reduces the expression of  $\alpha$ -defensin-5, a marker of innate immunity, in the mucosa of active celiac disease patients. *J Clin Gastroenterol* 2017 ; 51 : 814-7.
17. Caminero A, Nistal E, Herrán AR, et al. Differences in gluten metabolism among healthy volunteers, coeliac disease patients and first-degree relatives. *Br J Nutr* 2015 ; 114 : 1157-67.

## ARTICLE COMMENTÉ

### RUBRIQUE ADULTE

# RÉSILIENCE DU MICROBIOTE INTESTINAL D'ADULTES EN BONNE SANTÉ SUITE À L'EXPOSITION À UN ANTIBIOTIQUE

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



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

Pour minimiser l'impact des antibiotiques, les micro-organismes intestinaux ont et échangent des gènes de résistance aux antibiotiques appelés leur résistome. En utilisant une méthode de séquençage métagénomique par shotgun, les auteurs ont analysé l'éradication partielle du microbiote intestinal et sa résilience chez 12 hommes en bonne santé sur une période de 6 mois à la suite d'une intervention de 4 jours avec un cocktail de 3 antibiotiques de dernier recours : méropénème, gentamicine et vancomycine. Les changements initiaux comprenaient la prolifération d'entérobactéries et d'autres pathobiontes, comme *Enterococcus faecalis* et *Fusobacterium nucleatum*, et la disparition des bactéries du genre *Bifidobacterium* et des producteurs de butyrate. Le microbiote intestinal des sujets étudié est revenu à un état proche de l'état initial en 1,5 mois, bien que 9 espèces, qui étaient présentes chez tous les sujets avant le traitement, soient restées indétectables chez la plupart des sujets après 180 jours. Les espèces porteuses de gènes de résistance aux  $\beta$ -lactamines ont été sélectionnées positivement pendant et après l'intervention. Le portage de gènes de résistance aux glycopeptides ou aux aminoglycosides augmentaient les chances de colonisation *de novo*. Les changements de composition du microbiote induits par une intervention antibiotique *in vivo* étaient concordants avec les résultats obtenus par des tests *in vitro*. Malgré une empreinte légère mais durable à la suite de l'exposition aux antibiotiques, le microbiote intestinal de jeunes adultes en bonne santé est résilient à une intervention antibiotique à large spectre à court terme, et leur portage de gène de résistance aux antibiotiques module leur processus de récupération.

d'obésité, de diabète et pathologies inflammatoires et neurologiques. Il est estimé qu'une augmentation de l'espérance de vie de 2 à 10 ans est attribuable aux antibiotiques. Cependant, l'exposition précoce aux antibiotiques a également été associée à des effets métaboliques, inflammatoires et neurologiques délétères, à la fois dans les modèles animaux et chez l'homme. Lorsqu'elles sont exposées à des antibiotiques, les communautés microbiennes réagissent non seulement en modifiant leur composition, mais aussi en évoluant, optimisant et diffusant les gènes de résistance aux antibiotiques (GRA), formant collectivement le résistome [2]. Le microbiote intestinal humain est considéré comme un réservoir pour les GRA, ses membres échangent ces gènes, propageant ainsi la résistance [3]. Le développement et la diffusion de la résistance microbienne aux antibiotiques est un grave problème de santé publique. Seules quelques études ont caractérisé les effets d'antibiotiques particuliers sur les écosystèmes intestinaux vis-à-vis des résistomes associés. Plusieurs études précédentes ont montré que l'administration d'antibiotiques induisait une diminution de la diversité et une augmentation du portage de GRA [4, 5]. Cependant, les effets d'une combinaison d'antibiotiques sur le microbiote et le rôle des GRA dans la persistance microbienne intestinale n'ont pas encore été étudiés. Dans la présente étude, 12 hommes en



Photo : Shutterstock.

## QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Le microbiote intestinal humain forme un écosystème complexe et équilibré. Les perturbations de cet écosystème peuvent jouer un rôle dans la survenue d'infections,





## POINTS CLÉS

- Le microbiote intestinal de jeunes adultes en bonne santé est résilient à quatre jours de traitement antibiotique à large spectre avec une récupération sur approximativement 6 mois de la plupart des communautés bactériennes
- La récupération individuelle des espèces est modulée par le portage de GRA
- L'effet de traitements antibiotiques prolongés ou itératifs reste à étudier, particulièrement en population pédiatrique

bonne santé (âgés de 18 à 40 ans) ont reçu un cocktail d'antibiotiques de dernier recours (vancomycine, gentamicine et méropénème), et les auteurs ont étudié les effets sur le microbiote intestinal en utilisant une approche par séquençage en shotgun sur des échantillons fécaux prélevés avant et à quatre moments différents sur une période de six mois après le traitement.

## QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

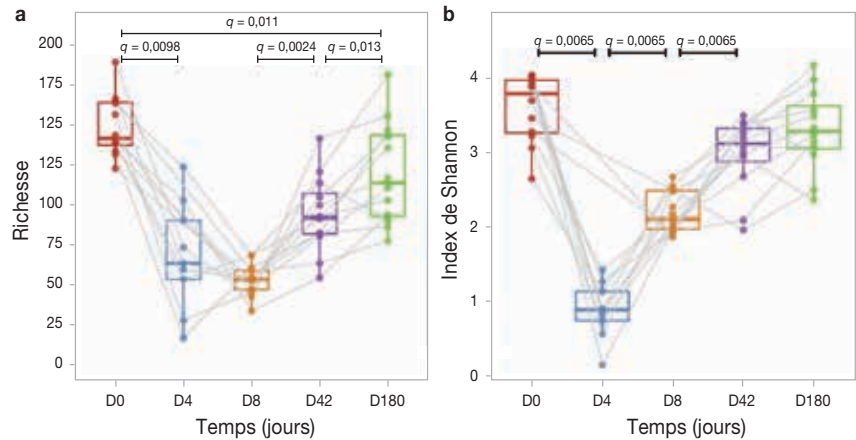
À J4, immédiatement après l'intervention, la richesse et la diversité du microbiote étaient considérablement réduites par rapport à J0. Cependant, malgré le très large spectre du traitement antibiotique utilisé, de nombreuses espèces étaient toujours détectables à J4 (**Figure 1a**). Dès J8, la diversité (mesurée par l'index de Shannon) avait considérablement augmenté, suggérant que les micro-organismes survivants avaient commencé à se régénérer (**Figure 1b**). La diversité était quasiment complètement revenue à l'état initial à 6 mois, mais ce n'était pas le cas pour la richesse, suggérant que certaines souches avaient été éliminées de manière définitive (ou au moins prolongée).

Parmi les changements précoces observés, il y avait un enrichissement en commensaux habituellement sous-dominants comme *Escherichia coli*, *Veillonella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterococcus faecalis* et *Fusobacterium nucleatum* et une diminution majeure en bactéries productrices de butyrate comme *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Anaerostipes*

## ▼ FIGURE 1

### La diversité microbienne intestinale se rétablit après un traitement antibiotique à large spectre.

Richesse microbienne (a) et index de diversité de Shannon (b). Les boîtes à moustaches représentent les mesures de diversité pour les 12 volontaires (médiane, premier et troisième quartiles). Les valeurs P ajustées par le FDR sont indiquées entre les échantillons consécutifs (test de Wilcoxon bilatéral).



*hadrus*, *Coprococcus* spp. et *Eubacterium* spp. Ces altérations en composition n'étaient plus significatives dès J42.

Les auteurs ont ensuite investigué le rôle de GRA dans l'évolution du microbiote des sujets étudiés. Ils ont notamment observé que les espèces métagénomiques porteuses de  $\beta$ -lactamases avaient des chances de survie significativement plus élevées (OR = 1,64 [1,24-2,17]) à J8. D'autre part, les espèces métagénomiques non détectées à J0 avaient plus de chances de colonisation *de novo* à un point ultérieur si elles portaient des GRA contre l'une des trois classes utilisées.

## QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Ces résultats démontrent que le microbiote intestinal de jeunes adultes en bonne santé est résilient à quatre jours de traitement antibiotique à large spectre avec une récupération de la plupart des communautés bactériennes en approximativement 6 mois. La récupération individuelle des espèces est modulée par le portage de GRA. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'effet de perturbations itératives et/ou sur des périodes plus prolongées et si ces résultats sont aussi valides chez l'enfant ayant un microbiote et un

système immunitaire immatures. Il est possible que l'utilisation itérative d'antibiotiques sur des périodes prolongées sélectionne des bactéries porteuses de GRA au détriment d'autres bactéries commensales, avec des effets prolongés ou permanents sur le microbiote. Dans ce cas, des interventions correctrices avec apport exogène de micro-organismes pourraient être envisagées. Les effets des antibiotiques sur le microbiote intestinal sont donc importants et leur utilisation doit être raisonnée.

## CONCLUSION

**Les antibiotiques à large spectre impactent négativement le microbiote intestinal de manière immédiate, significative et durable pour certaines espèces. Chez les adultes jeunes en bonne santé, le microbiote intestinal est résilient mais la récupération quasi-complète prend environ 6 mois. Modulée par le portage de GRA, la capacité de régénération des espèces est plus favorable à la diversité qu'à la richesse.**

## Références

1. Palleja A, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nature Microbiol* 2018 ; 3 : 1255-65.
2. Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 175-86.
3. van Schaik W. The human gut resistome. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015 ; B 370 : 20140087.
4. Rashid MU, et al. Determining the long-term effect of antibiotic administration on the human normal intestinal microbiota using culture and pyrosequencing methods. *Clin Infect Dis* 2015 ; 60 : S77-S84.
5. Zaura E, et al. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces. *mBio* 2015 ; 6 : e01693-15.

## ARTICLE COMMENTÉ

### RUBRIQUE ENFANT

# PRATIQUES ALIMENTAIRES DE LA NAISSANCE À 12 MOIS : QUEL IMPACT SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LE RISQUE DE SURPOIDS ?

Commentaire de l'article original de Forbes et al. (*JAMA Pediatr* 2018) [1]

L'objectif était de définir le lien entre modalités d'alimentation, microbiote et surpoids chez le nourrisson et le jeune enfant. L'étude a inclus 1 087 nourrissons ; le microbiote fécal a été caractérisé à M3-M4 et M12 par séquençage de l'ARNr 16S. À M3, les nourrissons exclusivement nourris au lait maternisé avaient un risque accru de surpoids. À M12, les profils étaient significativement différents selon les pratiques alimentaires à M6 : la supplémentation en lait maternisé chez les nourrissons partiellement allaités était associée à un profil similaire à celui des nourrissons non-allaités, contrairement à la diversification alimentaire sans supplémentation préalable. L'allaitement maternel pourrait protéger du surpoids en modulant le microbiote ; à noter que ce dernier différait faiblement après une brève exposition au lait maternisé à la maternité. L'alimentation et la supplémentation avec lait maternisé semblent être associées à un surpoids contrairement aux autres aliments complémentaires.

## QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Dès la naissance, certains facteurs influencent la survenue ultérieure d'une obésité. L'allaitement maternel a un effet protecteur, en partie en raison d'une teneur plus faible en protéines. Le microbiote intestinal (MI) doit également être pris en considération car il influence l'absorption et le métabolisme énergétique. Le MI se met en place au cours des 2-3 premières années de vie, et le mode d'alimentation du nouveau-né (allaitement maternel vs.

laits pour nourrissons) est l'un des facteurs principaux de modulation du MI. Chez les adultes obèses, la diversité du MI est diminuée et le rapport Firmicutes/Bacteroidetes augmenté.

## QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Cette étude est basée sur les données de la cohorte de naissance CHILD (*Canadian Healthy Infant Longitudinal Development*) ; 1 087 enfants de cette cohorte ont été



Par le Pr Emmanuel Mas

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

inclus avec analyse du microbiote fécal à 3-4 mois (n = 996), à 12 mois (n = 821) et aux 2 temps (n = 730). Les mères ont rempli des questionnaires concernant les modalités d'alimentation à 3 et 6 mois, ce qui a permis de distinguer différents groupes en fonction de l'allaitement maternel (**Tableau 1**). Le taux d'accouchement par voie basse était de 74,2 % ; 39,8 % des mères étaient en surpoids ou obèses. Le taux d'allaitement exclusif était de 53,8 % à 3 mois et de 17,6 % à 6 mois.

À 3 mois, l'allaitement exclusif protégeait du risque de surpoids (défini par un rapport poids mesuré/poids attendu pour la taille > 85<sup>e</sup> p) à 12 mois par rapport à la prise exclusive de lait infantile : 19,2 % vs 33,3 %, sans effet significatif de l'ajustement (**Tableau 1**). À 6 mois, la prise de lait infantile en complément de l'allaitement augmentait ce risque de surpoids à 12 mois, ce qui n'était pas le cas pour les aliments solides. Enfin, un allaitement prolongé avait un effet protecteur.

Comme attendu, on retrouve à 3-4 mois une richesse et une diversité du MI différentes en fonction de l'alimentation des nourrissons ; il existe une structure significativement différente du MI entre les nourrissons exclusivement allaités et les groupes de nourrissons non allaités (**Figure 1**). En augmentant l'allaitement exclusif, les auteurs retrouvaient une abondance relative augmentée des *Bifidobacteriaceae* et des *Enterobacteriaceae* et une diminution des *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae* et *Ruminococcaceae*.

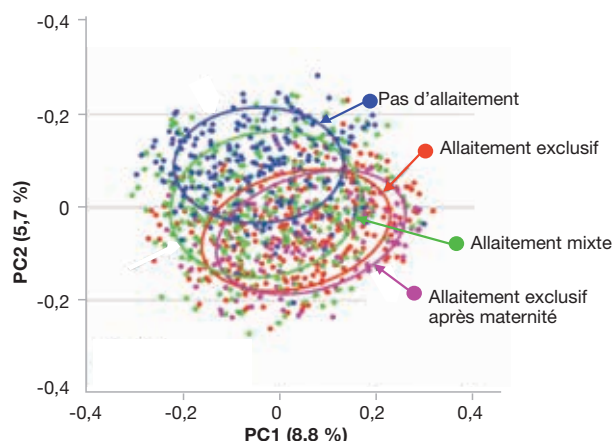


## POINTS CLÉS

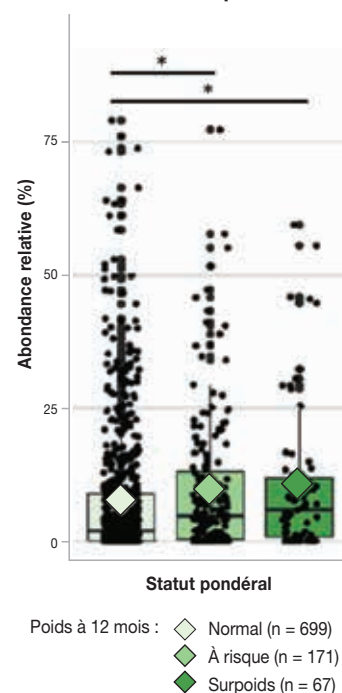
- L'allaitement maternel protège du surpoids à un an
- Cet effet est médié par la constitution du microbiote intestinal
- Des études sont nécessaires pour rechercher si cet effet persiste à plus long terme

► **FIGURE 1**  
Analyse en composante principale du microbiote intestinal à 3-4 mois.

$P = 0,01$   
Pseudo  $F = 10,9$



▼ **FIGURE 2**  
Abondance relative en *Lachnospiraceae* à 3-4 mois en fonction du poids à 12 mois.



Le MI à 12 mois était plus homogène mais des différences persistaient en fonction du mode d'alimentation à 6 mois : richesse augmentée chez les nourrissons recevant, au moins en partie, des laits pour nourrissons ; abondance relative d'Actinobacteria et de Proteobacteria plus élevée dans le groupe allaitement exclusif et plus basse chez ceux non-allaités.

Le surpoids ou le risque de surpoids à 12 mois était augmenté quand le MI était plus riche à 3-4 mois, notamment en *Lachnospiraceae* avec une abondance relative médiane de 5,9% (surpoids), 4,7% (risque de surpoids) et 1,9% (poids normal) ( $p = 0,01$ ) (Figure 2).

## QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Cette étude montre d'une part le bénéfice de l'allaitement maternel sur le surpoids à un an et d'autre part que ce bénéfice est lié à une modulation du MI.

En outre, il est important de promouvoir un allaitement maternel exclusif dès la naissance, en limitant la prise de complément de lait pour nourrissons à la maternité.

Enfin, ce bénéfice est majoré par un allaitement maternel prolongé. L'introduction d'aliments solides n'a pas d'impact négatif alors que la prise de complément de lait pour nourrissons en a un.

▼ **TABLEAU 1**

### Association brute et ajustée entre modalités alimentaires des nourrissons et statut pondéral à 12 mois

Allaitement maternel	Prévalence du surpoids n (%)	OR brut (IC 95 %) (n = 1 020)	OR ajusté (IC 95 %) avec imputation multiple de données manquantes (n = 1 087) <sup>a</sup>
<b>Allaitement à 3 mois</b>			
Aucun (lait infantile uniquement)	53/193,3 (33,3)	2,11 (1,39-3,19)	2,02 (1,18-3,45)
Mixte (allaitement et lait infantile)	84/304(27,6)	1,61 (1,13-2,30)	1,63 (1,09-2,44)
Exclusif après sortie de maternité	35/171 (20,5)	1,09 (0,68-1,69)	1,13 (0,68-1,89)
Exclusif	74/386 (19,2)	1 (référence)	1 (référence)
<b>Allaitement à 6 mois (n = 1 001)</b>			
Aucun (lait infantile ± aliments)	77/249 (30,9)	2,11 (1,33-3,42)	1,59 (0,92-2,74)
Mixte (allaitement et lait infantile ± aliments)	81/296 (27,4)	1,77 (1,13-2,85)	1,43 (0,87-2,37)
Mixte sans lait infantile (allaitement et aliments)	55/279 (19,7)	1,16 (0,71-1,90)	0,96 (0,57-1,64)
Exclusif (allaitement uniquement)	31/177 (17,5)	1 (référence)	1 (référence)
<b>Durée d'allaitement (n = 978)</b>			
< 6 mois <sup>b</sup>	68/219 (31,1)	2,02 (1,39-2,93)	1,64 (1,06-2,52)
6 à < 12 mois	85/309 (27,5)	1,70 (1,21-2,41)	1,47 (0,99-2,18)
≥ 12 mois	82/450 (18,2)	1 (référence)	1 (référence)

aOR : adjusted odds ratio

a : ajusté pour IMC maternel, tabagisme, niveau d'éducation, race/ethnie, césarienne, chien au domicile, sexe de l'enfant, antibiothérapie orale avant 12 mois et site d'inclusion (Manitoba, Vancouver et Edmonton) - b : exclusion des nourrissons qui n'ont jamais été allaités. Allaitement fait référence à du lait de mère que ce soit au sein directement ou au biberon.

## CONCLUSION

**L'allaitement maternel, a fortiori prolongé, a un effet protecteur sur le surpoids à un an. Même utilisés en complément, les laits pour nourrissons entraînent une augmentation de la richesse et de la diversité du MI à 3-4 mois, notamment en *Lachnospiraceae*, et un risque de surpoids à 12 mois augmenté.**

### Référence

1. Forbes JD, Azad MB, Vehling L, Tun HM, Konya TB, Guttman DS, Field CJ, Lefebvre D, Sears MR, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Moraes TJ, Subbarao P, Scott JA, Kozyrskyj A, for the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study Investigators. *JAMA Pediatr* 2018 ; 172 : e181161.





## RETOUR DE CONGRÈS



# ❖ LA TRANSPLANTATION FÉCALE EST-ELLE AU POINT ?

**Même si nous n'avons pas encore percé tous les secrets et mystères du microbiote intestinal, le traitement des maladies gastro-intestinales par la modulation du microbiote suscite beaucoup d'espoir. La transplantation de microbiote fécal apparaît comme le Saint Graal. Mais l'est-elle vraiment ? Lors du congrès UEGW 2018 de Vienne, de nombreuses conférences étaient dédiées à ce sujet.**

### LE DONNEUR IDÉAL

Même si, jusqu'à présent, personne ne sait vraiment comment définir avec précision un microbiote intestinal « normal » (« eubiose »), nous savons qu'une grande diversité microbienne et une richesse génétique sont d'une importance capitale dans l'équilibre hôte-microbiote. Le donneur idéal doit donc être sélectionné

d'après sa richesse bactérienne. Un marqueur pour cette propriété a été proposé par Marie Joossen (Louvain, Belgique), qui a souligné que la présence de *Blastocystis hominis* était corrélée avec une plus grande richesse microbienne [1]. Cette observation – si elle est confirmée par d'autres – pourrait changer notre pratique, qui consiste actuellement à écarter les porteurs de cette espèce commensale des donneurs potentiels. L'enrichissement du microbiote du donneur avec des prébiotiques ou l'utilisation de multiples donneurs pourraient aussi (en théorie) garantir une plus grande diversité initiale des selles à transplanter. Ce phénomène a également été observé par Karakan *et al.* (Ankara, Turquie), qui ont réalisé un essai ouvert dans la rectocolite hémorragique avec un taux global de réponse complète de 32 %, particulièrement influencé par une importante diversité bactérienne dans la matière fécale donnée.



Par le Pr Danny De Looze

Gastro-entérologie, Hôpital universitaire de Gand, Belgique



OCTOBRE 2018



VIENNE, AUTRICHE

### LE NOUVEL OR BRUN

Le respect strict des recommandations actuelles en matière de sélection des donneurs de matière fécale impose de rejeter la plupart des donneurs. Terveer *et al.* (Leyde, Pays-Bas) rapportent que seuls 3,5 % des donneurs potentiels conviennent *in fine* [2]. Les principales raisons de refus sont les suivantes : âge supérieur à 50 ans, IMC élevé et statut du porteur vis-à-vis des germes non pathogènes (*Blastocystis hominis*, *Dientamoeba fragilis*) et des organismes multirésistants (OMR) [2].

### CLOSTRIDIUM DIFFICILE

La principale indication de la transplantation de microbiote fécal reste l'infection récidivante à *Clostridium difficile*. Dans une série rétrospective de 282 patients atteints d'une infection à *C. difficile*, Ianaro *et al.* (Rome, Italie) ont comparé traitement

antibiotique et transplantation fécale ; ils ont montré que la greffe entraînait un raccourcissement significatif de la durée d'hospitalisation, une diminution significative de la mortalité, en particulier par sepsis.

Antonio Gasbarrini (Rome, Italie) estime que l'heure est venue de promouvoir la transplantation de microbiote fécal en traitement de première ligne dans l'infection à *C. difficile*.

## ÉLARGIR LA PORTÉE DE LA TMF

A. Gasbarrini a proposé une revue intéressante des indications prometteuses de la transplantation de microbiote fécal. Il a été démontré que les greffes fécales restaurent davantage le microbiote humain que les probiotiques après une dysbiose induite par antibiotiques chez l'homme. La même observation a été faite après une dysbiose induite par chimiothérapie et antibiotiques dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques et chez des patients atteints de cirrhose hépatique. Des modèles murins démontrent même une restauration de la fonction immunitaire et de l'intégrité intestinale après une atteinte intestinale induite par chimiothérapie. A. Gasbarrini plaide donc en faveur d'une conservation préventive des selles en vue d'une transplantation autologue ultérieure de microbiote fécal, par exemple après une antibiothérapie ou une greffe de moelle osseuse. Il faut attendre d'obtenir des preuves *in vivo* dans le cadre d'essais cliniques avant de pouvoir mettre en œuvre cette stratégie, qui pourrait bien voir le jour à l'avenir. Quoi qu'il en soit, il semble assez logique que la collecte des propres selles du patient en vue d'une transplantation autologue ultérieure soit la voie à suivre.

## RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

Dans 3 essais randomisés et contrôlés publiés sur 4, la transplantation de microbiote fécal était supérieure au placebo chez des patients atteints de rectocolite hémorragique (RCH) réfractaire [3]. Le taux moyen de rémission observé dans ces études n'était néanmoins que de 25 à 30 %, et Rainer *et al.* (Graz, Autriche)

ont présenté une étude avec des taux similaires de rémission complète, montrant l'absence de valeur ajoutée de l'administration de selles fraîches chez ces patients. Cependant, il n'existait jusqu'à présent aucun protocole standardisé de transplantation fécale dans la RCH. Des taux de rémission de 30 % semblent faibles, mais il faut mettre les choses en perspective : c'est également le taux de rémission obtenu avec les biomédicaments, très coûteux et largement utilisés [...]. L'importance du microbiote colique dans la RCH a été mise en évidence par Herrera-de Guise *et al.* (Barcelone, Espagne), qui ont montré que les patients en rémission stable prolongée (depuis plus de 5 ans) présentent une abondance de *Akkermansia muciniphila* et *Faecalibacterium prausnitzii* similaire à celle observée chez les témoins sains. Ces auteurs suggèrent même que nous devrions réfléchir à un changement de paradigme dans le traitement de la RCH : notre objectif thérapeutique ne devrait peut-être plus être l'immunosuppression, mais plutôt la recherche d'un équilibre du microbiote.

## SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est assurément la maladie pour laquelle les attentes de guérison par transplantation fécale sont très élevées, à la fois chez les patients et les professionnels de santé. Pourtant, les résultats contradictoires des essais randomisés et contrôlés [4, 5] ne vont actuellement pas dans le sens d'un usage généralisé de ce traitement dans le SII. La dysbiose intestinale est présente dans le SII mais il semble ne pas y avoir de lien de causalité clair entre ces modifications microbiennes et les symptômes. Halkjaer *et al.* (Copenhague, Danemark) ont réalisé un essai randomisé et contrôlé chez 52 patients adultes ; une augmentation de la biodiversité (comparable à celle des donneurs) a été observée chez les patients du groupe traitement actif [5]. Malheureusement, le groupe placebo a obtenu un résultat clinique significativement meilleur à 3 et 6 mois que celui recevant des capsules fécales [5]. Dans une petite cohorte de 16 patients atteints du SII, Holster *et al.* (Orebro, Suède) n'ont pas pu démontrer l'efficacité de la transplantation fécale vs placebo. Ils ont

également étudié la sensibilité rectale par barostat et n'ont montré aucune différence entre les groupes actif et témoin, concluant que la modification du microbiote ne contribue pas à l'hypersensibilité viscérale dans le SII.

## GÉLULES DE BACTÉRIES

Ianiri *et al.* ont réalisé avec succès un essai en ouvert dans l'infection à *C. difficile* avec une suspension de microbiote synthétique (10 patients seulement). Khanna *et al.* (Rochester, États-Unis) ont également démontré l'efficacité d'un produit restaurant le microbiote administré par voie orale, lyophilisé et non congelé (RBX7455) dans la prévention de l'infection récidivante à *C. difficile* dans un essai ouvert de phase I. Ces résultats sont prometteurs et doivent être confirmés dans des essais randomisés à grande échelle.



Photo : Shutterstock

## ❖ CONCLUSION

**Le congrès UEGW 2018 a permis d'en savoir plus sur les critères de sélection des donneurs ainsi que sur les nouvelles indications prometteuses de la transplantation fécale qui pourraient apparaître dans les années à venir.**

**À ce jour, l'infection récidivante à *Clostridium difficile* reste la seule indication validée de ce traitement, qui n'est pas encore au point dans d'autres affections.**

### Références

1. Tito RY, Chaffron S, Caenepeel C, *et al.* Population-level analysis of *Blastocystis* subtype prevalence and variation in the human gutmicrobiota. *Gut* 2018 [Publication en ligne avant l'impression].
2. Terveer EM. How to establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Infect* 2017 ; 23 : 924-30.
3. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, *et al.* Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 11:CD012774.
4. 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.
5. Halkjaer 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 ; 67 : 2107-15.

# Le 5<sup>ème</sup> congrès international de Nutrition

« Microbiote et maladies non transmissibles »

9, 10 et 11 novembre 2018  
Hammamet - Tunisie

## RETOUR DE CONGRÈS



Par le Pr Jaafar Heikel

Centre Africain de Recherche et d'Études  
en Santé, Université Mohammed-VI  
Polytechnique, Maroc

## ❖ MICROBIOTE INTESTINAL : ENJEUX ET DÉFIS DANS LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES MÉTABOLIQUES

Du 9 au 11 novembre 2018 s'est tenu le 5<sup>e</sup> congrès international de nutrition à Hammamet (Tunisie), organisé par l'Association tunisienne des sciences de la nutrition. Cette édition a mis en lumière les liens du microbiote intestinal avec les maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité.

### LE MICROBIOTE : NOUVEL ACTEUR DANS LA COMPRÉHENSION DES MALADIES MÉTABOLIQUES

Au même titre que la plupart des pays africains, les pays du Maghreb subissent une triple transition : démographique, épidémiologique et nutritionnelle. En

2018, à l'instar des pays développés, on y meurt davantage de maladies non transmissibles (75 %) que de maladies infectieuses. Le surpoids, l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle y constituent aujourd'hui une problématique de santé publique ; leur prévalence y dépasse respectivement 50 %, 20 %, 10 % et 30 %. Les approches classiques de prise en charge ont montré leurs limites en raison des nombreux déterminants impliqués.

Même si les premiers travaux sur le microbiote intestinal ont été publiés dans les années 1960, ce n'est que depuis une quinzaine d'années que de nouvelles études ont rappelé le rôle qu'il jouait dans l'entretien d'un état inflammatoire chro-



NOVEMBRE 2018



HAMMAMET, TUNISIE

nique, dans l'insulinorésistance ou encore en matière d'obésité, et ce à travers différents mécanismes [1]. Des phénomènes d'endotoxémie métabolique et de translocation bactérienne seraient incriminés et seraient causés par le passage de lipopolysaccharides (LPS) dans la circulation générale.

Qu'il s'agisse de diabète, d'obésité ou encore de syndrome métabolique, la quantité, la qualité et la diversité du microbiote (particulièrement les phyla Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria) expliqueraient un processus en cascade menant à l'augmentation de la perméabilité intestinale (« leaky gut »), la mobilisation de cellules pro-inflammatoires et l'induction



de transporteurs cellulaires spécifiques. Les micro-organismes intestinaux joueraient même un rôle d'éducateur immunitaire avec des LPS bactériens, que l'on tolérerait selon les cas. Les désordres métaboliques, induits par un régime riche en graisses par exemple, seraient évitables par l'inhibition du récepteur au LPS (CD14/Toll-like receptor 4 – TLR-4).

## COMMUNICATION ENTRE BACTÉRIES ET CELLULES HÔTES : IMPACT SUR LE MÉTABOLISME

Soumises à un régime riche en lipides et pauvre en fibres, les bactéries constituant le microbiote intestinal connaissent des modifications au niveau de leur surface (LPS) qui induisent des réactions immunitaires puis inflammatoires locales. Ce processus augmente la perméabilité intestinale avec translocation de composants inflammatoires vers la circulation sanguine [2]. Des travaux récents soulignent ce rôle des lipides alimentaires dans la dysbiose et dans l'endotoxémie au niveau du microbiote buccal d'abord. En effet, le processus serait initié d'abord à travers une glycoprotéine CD36 (augmentation de la sensibilité au goût du gras) puis renforcé au niveau du microbiote des papilles gustatives (riches en streptocoques), créant ainsi un processus inflammatoire local identique à celui observé au niveau de la paroi intestinale. Par ailleurs, la texture, le type de gras saturé ou polyinsaturé ainsi que l'implication des sels biliaires sont également avancés comme facteurs pouvant expliquer les désordres métaboliques et le risque obésogène.

Le rôle dans l'endotoxémie métabolique de certains phyla bactériens comme les Firmicutes, Bacteroidetes, et Actinobacteria, tant au niveau des travaux sur les souris axéniques qu'au niveau humain, n'est plus à démontrer. En effet, chez la souris, l'administration d'une diète hyperlipidique augmente la concentration en LPS circulants à l'origine des altérations métaboliques liées à l'obésité et l'analyse du microbiote intestinal révèle une diminution significative du nombre de *Bifidobacterium* spp. et des bactéries intestinales as-

sociées aux *Bacteroides*. Par ailleurs, une association négative a été relevée entre l'endotoxémie et le nombre de bifidobactéries, ces dernières pouvant réduire le taux de LPS et améliorer la fonction de la barrière intestinale [3-5] ; au même titre que l'intégrité de la barrière intestinale, qui est capitale afin d'éviter le passage de composants bactériens provenant de la lumière intestinale vers la circulation sanguine et les tissus de l'hôte.

## QUEL IMPACT SUR LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES MÉTABOLIQUES ?

Néanmoins, aujourd'hui, l'enjeu réside davantage dans l'identification des bactéries spécifiques afin de proposer aux cliniciens des outils de prévention ou de prise en charge des patients à risque métabolique ou déjà porteurs d'une pathologie métabolique [6-7]. La restauration d'un équilibre de l'écosystème intestinal ou rééquilibrage du microbiote représentent un défi chez les patients qui présentent une dysbiose intestinale, dysbiose déterminée par l'épigénétique, l'environnement, l'alimentation, le mode de vie, les antécédents de traitement antibiotique et l'état de santé de la personne.

Ainsi, les Firmicutes et les Bacteroidetes, qui représentent la majorité de notre microbiote intestinal, impactent le risque de maladies métaboliques selon leur importance. Par ailleurs, de récentes études sur des bactéries spécifiques associées au métabolisme énergétique et glucidique ont été menées en laboratoire. Elles semblent montrer, par exemple, que *Akkermansia muciniphila*, même pasteurisée, améliore la fonction de la barrière intestinale et l'épaisseur de la couche de mucus, agissant ainsi sur l'insulinorésistance et sur l'obésité. Sa sensibilité à l'oxygène reste un élément qui limite sa culture aujourd'hui et l'étude de son rôle chez l'homme.

D'autres bactéries intestinales, comme *Faecalibacterium prausnitzii*, ont un rôle bénéfique et permettent d'envisager des stratégies thérapeutiques fondées sur l'utilisation de probiotiques spécifiques.

À cela il faut ajouter d'autres éléments que sont les interactions entre hôte, microbiote et cerveau, où les concepts de cortex gustatif, de circuit du plaisir et d'agents microbiens médiateurs de l'obésité prennent une importance particulière.

Les échecs relativement importants dans la prise en charge de l'obésité pourraient trouver une explication potentielle eu égard aux approches qui n'intégraient pas une gestion optimale des états dynamiques que connaît le microbiote intestinal au cours du temps.

Ainsi, l'enjeu actuel serait de mieux comprendre les facteurs « microbiotiques obésogènes ou diabétogènes » afin d'adapter les rôles futurs potentiels d'un plan nutritionnel pauvre en gras et en hydrates de carbone, d'une activité physique adaptée, de supplémentation en probiotiques, prébiotiques, et de l'utilisation de la transplantation fécale.

Ces rôles sont à préciser dans une perspective de complémentarité entre ces facteurs et dans une logique d'approche préventive, mais aussi thérapeutique intégrée [8].

Des études de cohortes comprenant suffisamment de sujets devraient permettre de confirmer le rôle déterminant du microbiote intestinal et oral dans la genèse des états inflammatoires transitoires ou chroniques à l'origine des troubles métaboliques – et probablement d'autres états pathologiques comme les cancers ou certains désordres psychiatriques.

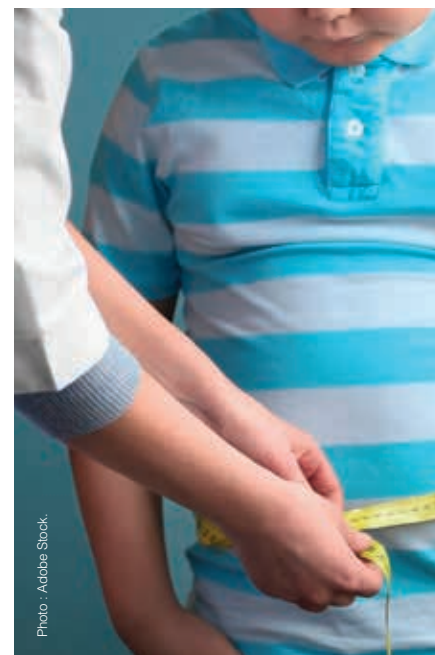


Photo : Adobe Stock

### Références

1. Feng Q, Chen WD, Wang YD. Gut microbiota: an integral moderator in health and disease. *Front Microbiol* 2018 ; 9 : 51.
2. Cani PD, Everard A. Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol Nutr Food Res* 2016 ; 60 : 58-66.
3. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism* 2017 ; 68 : 133-144.
4. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50:2374-83.
5. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
6. Harsh IA, Konturek PC. The role of gut microbiota in obesity and type 2 and type 1 diabetes mellitus: new insights into "old" diseases. *Med Sci* 2018 ; 6 : 32.
7. Crommen S, Simon MC. Microbial regulation of glucose metabolism and Insulin resistance. *Genes* 2017 ; 9 : pii: E10.
8. Dao MC, Clement K. Gut microbiota and obesity: concepts relevant to clinical care. *Eur J Intern Med* 2018 ; 48 : 18-24.



Photo : Shutterstock

## REVUE DE PRESSE

# LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS MODIFIENT LE MICROBIOME INTESTINAL



Par le Pr Markku Voutilainen  
Faculté de médecine de l'Université  
de Turku ; gastro-entérologie, Hôpital  
universitaire de Turku, Finlande

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), médicaments parmi les plus utilisés malgré une absence d'indication fondée sur les preuves pour près de la moitié des prescriptions, jouent un rôle central dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal et du reflux gastro-œsophagien. Ils inhibent la sécrétion acide des cellules pariétales gastriques. Une hypochlorhydrie induite par IPP peut augmenter le risque d'infections.

Mishiro *et al.* ont étudié l'impact de l'administration quotidienne de 20 mg d'ésoméprazole pendant 1 mois sur le microbiote salivaire, parodontal et fécal chez 10 volontaires sains [1]. Le microbiote du côlon contenait le plus grand nombre d'espèces. Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria et Proteobacteria étaient les phyla les plus abondants dans les selles, alors que Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes et Fusobacteria étaient les plus abondants dans la salive et le liquide de poche parodontale. L'IPP a entraîné une réduction significative de la diversité du microbiote salivaire. Il y avait davantage de *Streptococci*, que l'on retrouvait principalement dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, dans les selles ainsi que dans la salive et le liquide de poche parodontale après traitement [1].

Stark *et al.* ont réalisé une étude rétrospective chez 333 353 enfants américains [2]. Les prescriptions d'IPP étaient associées

à l'obésité. Chaque classe d'antibiotiques supplémentaire majorait le risque d'obésité, et chaque prescription supplémentaire de 30 jours d'antiacides renforçait le lien avec l'obésité.

Mailhe *et al.* ont examiné la composition du microbiote intestinal de 6 patients ayant subi une gastroscopie et une coloscopie [3]. Les échantillons ont été prélevés au niveau de l'estomac, du duodénum, de l'iléon et du côlon. Des analyses par culturomics utilisant la spectrométrie de masse MALDI-TOF (*matrix assisted laser desorption ionisation-time of flight*) et le séquençage de la région V3-V4 de l'ARNr 16S ont été réalisées. En tout, 368 espèces bactériennes (dont 37 nouvelles) ont été observées : 110 dans l'estomac, 106 dans le duodénum et 235 dans le côlon descendant. La partie supérieure de l'intestin contenait moins d'espèces anaérobies et un microbiote moins riche que la partie inférieure. Trois patients étaient sous traitement de fond par IPP ; leur pH gastrique et leur diversité bactérienne étaient plus élevés que chez les patients n'utilisant pas d'IPP. Des investigateurs de Cleveland ont étudié l'impact des IPP sur le microbiote intestinal [4]. La principale conséquence du traitement par IPP est l'augmentation du pH gastrique. Ce traitement peut conduire à une colonisation gastrique excessive par *Streptococcus*, pouvant entraîner des symptômes dyspeptiques. Le risque de

prolifération bactérienne de l'intestin grêle (PBIG) n'est que modérément majoré pendant ce traitement [4]. Les IPP et les antibiotiques augmentent le risque d'infection à *Clostridium difficile*. Le traitement par IPP peut également majorer le risque de péritonite bactérienne spontanée dans la cirrhose hépatique. Une association statistique a été rapportée entre l'utilisation d'IPP et l'incidence d'infections à *Salmonella* et *Campylobacter*.

Les IPP provoquent une dysbiose. Les études observationnelles montrant des associations entre IPP et effets indésirables ne prouvent pas forcément de lien de causalité. Les utilisateurs d'IPP sont souvent plus malades que les non-utilisateurs, ce qui pourrait en partie expliquer la majoration d'effets indésirables. Quoi qu'il en soit, les IPP ne doivent être utilisés que pour des indications fondées sur des preuves avec les doses minimales efficaces et doivent être arrêtés une fois la réponse thérapeutique obtenue.



Photo : Shutterstock

# LE MICROBIOTE INTESTINAL IMPLIQUÉ DANS LA PATHOGENÈSE DE LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE

La stéatose hépatique non alcoolique (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) est la maladie hépatique la plus fréquente dans les pays occidentaux et touche 25 à 30 % de la population générale. La NAFLD est une simple stéatose hépatique sans inflammation ou avec une inflammation minime. Elle peut s'aggraver en stéato-hépatite (NASH), laquelle est caractérisée par une stéatose, une inflammation et une fibrose. La NASH peut conduire à une cirrhose, qui est un facteur de risque de carcinome hépatocellulaire (CHC). La NAFLD associe obésité et insulino-résistance, deux symptômes qui caractérisent le syndrome métabolique.

Puri et Sanyal ont examiné le rôle du microbiome intestinal dans la NAFLD [5]. Une masse accrue de tissu adipeux associée à une activation du système immunitaire inné provoque une insulino-résistance. L'altération du microbiote et l'augmentation de la perméabilité intestinale sont à l'origine de l'activation de la réponse immunitaire. Le microbiome peut également affecter les organes extra-intestinaux par translocation, signalisation neuro-humorale au niveau de l'intestin et altération des métabolites et des substances nutritionnelles absorbées dans l'intestin.

Chen et ses collaborateurs ont examiné le rôle du microbiote intestinal dans le métabolisme des acides biliaires [6]. Le microbiote produit des enzymes qui, dans les intestins, transforment les acides biliaires primaires (synthétisés et conjugués dans le foie) en acides biliaires secondaires. Une dysbiose peut entraîner une diminution de la synthèse des acides biliaires secondaires qui réduit à son tour l'activation de récepteurs nucléaires tels que le FXR (*farnesoid X receptor*), le PXR (*pregnane X receptor*), le TGR5 (Takeda G-protein-coupled bile acid protein 5) et le récepteur de la vitamine D.

Ces récepteurs jouent des rôles importants dans la régulation de l'énergie et leur dysfonctionnement pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la NAFLD.

La dysbiose conduit à l'augmentation de l'activité des hydrolases biliaires, entraîne une augmentation de la déconjugaison des acides biliaires primaires et est associée à une perturbation du métabolisme des lipides et du cholestérol, à une prise de poids et à une perturbation de la signalisation [6].

Le microbiote intestinal est modifié dans la NAFLD, mais il n'existe pas de profil uniforme [6]. Des bactéries (*C. leptum* par exemple) transformant les acides biliaires primaires sont diminuées dans les selles des patients atteints de NAFLD. Une diminution du FXR augmente la synthèse des acides biliaires primaires, la néoglucogenèse, et la synthèse des triglycérides et des lipoprotéines de très basse densité. Par conséquent, la diminution du FXR et celle de la TGR5 pourraient être impliquées dans la pathogenèse de la NAFLD.

La modulation du microbiote intestinal pourrait constituer une option thérapeutique pour la NAFLD. Les probiotiques pourraient ajuster l'ensemble du pool d'acides biliaires plutôt que des récepteurs nucléaires individuels [6].

Une variété de définitions, d'évaluations histologiques, de méthodes et différentes approches bioinformatiques ont été utilisées dans les études sur le microbiome intestinal dans la NAFLD. Il est donc difficile de tirer des conclusions généralisables des modifications du microbiote dans la pathogenèse de la NAFLD [5]. Les mécanismes qui relient les modifications du microbiote à la pathogenèse de la NAFLD sont l'extraction accrue d'énergie dans

l'intestin et l'augmentation de l'absorption hépatique des acides gras libres, l'altération de la fonction de la barrière intestinale et l'endotoxémie accompagnée d'une inflammation, l'altération du métabolisme des acides biliaires et de la choline.

Loman *et al.* ont analysé l'impact du traitement par pré- et probiotiques sur la NAFLD [7]. Ils ont identifié 25 études répondant aux critères PICOS\*: 9 ont évalué des traitements prébiotiques, 11 des traitements probiotiques et 7 des traitements symbiotiques. Ces traitements ont significativement réduit l'indice de masse corporelle (IMC), les transaminases hépatiques et la  $\gamma$ -glutamyl-transférase, et les taux de cholestérol et de triglycérides. L'effet des pré- et probiotiques était similaire sur l'IMC, les enzymes hépatiques et le cholestérol de haute densité. Les principales faiblesses de ces études étaient le manque d'analyse sur le microbiote intestinal, l'hétérogénéité des traitements et leur courte durée. La présente méta-analyse était cependant la première à rapporter des modifications simultanées induites par un traitement modulateur du microbiote sur le poids, le métabolisme des lipides et l'inflammation dans la NAFLD.



\* Critères d'inclusion et d'exclusion des études : Patients - Intervention - Comparateur - Outcomes (critères de jugement) - Schéma d'étude

## Références

1. Mishiro T, Oka T, Kuroki Y, *et al.* Oral microbiome alterations of healthy volunteers with proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 33 : 1059-66.
2. Stark CM, Susi A, Emerick J, Nylund CM. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. *Gut* 2019 ; 68 : 62-9.
3. Mailhe M, Ribaconi D, Vitton V, *et al.* Repertoire of the gut microbiota from stomach to colon using culturomics and next-generation sequencing. *BMC Microbiol* 2018 ; 18 : 157.
4. Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton pump inhibitors: risks and rewards and emerging consequences to the gut microbiome. *Nutr Clin Pract* 2018 ; 33 : 614-24.
5. Puri P, Sanyal AJ. The intestinal microbiome in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2018 ; 22 : 121-32.
6. Chen J, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics. *J Cell Biochem* 2018.
7. Loman BR, Hernández-Saavedra D, An R, Rector RS. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Nutr Rev* 2018 ; 76 : 822-39.



## ACTUALITÉS

# JOURNÉE MAROCAINE DU MICROBIOTE

En partenariat avec l'AMECHO (Association Marocaine des Échographistes), Biocodex Maroc a organisé le dimanche 11 novembre 2018 la « Première Journée Marocaine du Microbiote ».

Cette journée, qui s'est déroulée au sein de la Faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca, a compté près de 300 médecins généralistes venus de plusieurs villes du Royaume afin d'assister aux présentations prévues par des orateurs aux expertises diverses.



**Par Moulay Skali**  
*Directeur des ventes Biocodex Maroc*



Les intervenants présents figurent parmi les personnalités reconnues à l'international pour leur expertise dans le domaine :

- Pr Jaâfar HEIKEL (Centre Africain de Recherche et d'Études en Santé, Université Mohammed-VI Polytechnique, Maroc)
- Dr Alexis MOSCA (Hôpital Robert-Debré, Unité de gastro-pédiatrie. AP-HP, France)
- Pr Philippe MARTEAU (Hôpital Saint-Antoine, Unité de gastro-entérologie-hépatologie. AP-HP, France)
- Pr Jean-Marc SABATE (Hôpital Avicenne, Unité de gastroentérologie-hépatologie. AP-HP, France)
- Dr Philippe NUSS (Hôpital Saint-Antoine, Unité de psychiatrie. AP-HP, France)

Les différentes interventions ont abordé plusieurs sujets liés à la thématique du microbiote :

- les données épidémiologiques au Maroc concernant les maladies non-transmissibles ;
- l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal de l'enfant et ses conséquences à court et à long termes ;
- la relation entre dysbiose intestinale et pathologies hépato-gastriques de l'adulte ;
- l'implication du microbiote intestinal et le rôle des probiotiques dans la prise en charge de syndrome de l'intestin irritable ;
- le rôle de l'axe intestin-cerveau dans les pathologies neurologiques.

L'événement se voulait dynamique et interactif : à la suite des présentations successives, l'auditoire et les orateurs ont longuement échangé. Le but : permettre aux professionnels de santé d'accéder aux connaissances scientifiques utiles et d'envisager des réponses concrètes à des situations cliniques réelles.

Devant le succès rencontré, cette initiative inédite pourrait être renouvelée en 2019 dans d'autres villes du Maroc afin d'aller à la rencontre d'autres médecins et associations. Une perspective dans la droite ligne de la mission que Biocodex ambitionne de mener à bien depuis quelques années, notamment grâce à la création du Biocodex Microbiota Institute et de la Biocodex Microbiota Foundation.

## APPEL À PROJET

# BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

L'appel à projets international 2019 a été clôturé le 30 novembre dernier. Consacré au thème « *Gut microbiota and drug metabolism* », il a généré 35 candidatures de 19 nationalités différentes. Le lauréat sera connu en avril prochain et sera récompensé par une bourse de 200 000 €. Une nouvelle édition est d'ores et déjà programmée en 2020 ; le thème en sera défini par le Comité scientifique international.

Les appels à projets nationaux 2018 diffusés au Canada, aux États-Unis, en Finlande, en France, au Maroc, au Mexique, en Russie, en Turquie et en Ukraine ont tous été clôturés et les lauréats désignés. Ces appels seront, eux aussi, reconduits en 2019.

• **Rendez-vous sur [www.biocodexmicrobiotafoundation.com](http://www.biocodexmicrobiotafoundation.com) pour en savoir plus.**



## « PRO » DU NET

# BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

Le site de l'Institut met à la disposition des professionnels de santé un nouveau dossier thématique : *microbiote intestinale et défenses immunitaires*. Particulièrement bien documenté, ce dossier fait état des dernières avancées sur le lien entre la flore intestinale et les défenses immunitaires. Il donne un éclairage sur l'état des connaissances et les perspectives autour de 3 grands axes : l'implication du microbiote dans le développement du système immunitaire, son rôle dans les pathologies à fortes composantes immunitaire et inflammatoire (diabète de type 1, MICI entre autres), et les apports de la modulation des bactéries intestinales commensales dans la prévention d'infections.

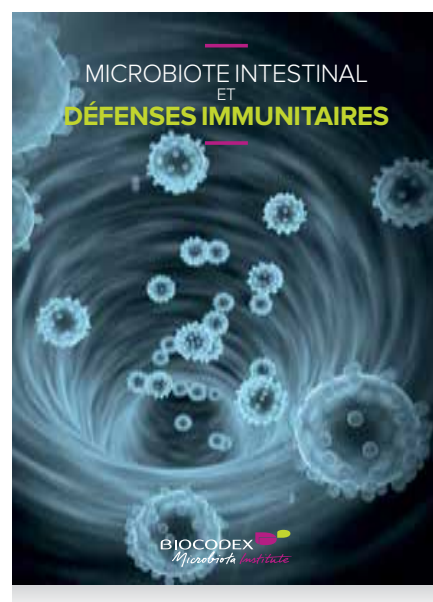
Destiné à tous, un dossier consacré aux gastro-entérites et autres diarrhées infectieuses est également proposé dans la section grand public du site. Est-il possible d'agir sur le microbiote en cas de diarrhée ? Quels sont ces coupables qui malmènent notre flore ? Ce dossier ambitionne d'apporter quelques-uns des éléments de réponse.



Une nouveauté à noter : un bouton « en savoir + » permet un enrichissement des contenus et facilite votre navigation dans toutes les rubriques du site.

Enfin, votre newsletter est également disponible sur le site. N'hésitez pas à vous abonner !

• **Rendez-vous sur [www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro](http://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro) pour en savoir plus.**



**Rédacteurs en chef :**

**Dr Maxime Prost**  
*Directeur Affaires médicales France*

**Camille Aubry, PhD**  
*Responsable Affaires médicales  
internationales*

**Équipe éditoriale :**

**Perrine Hugon, PhD**  
*Responsable communication scientifique*

**Anne Perette-Ficaja**  
*Rédactrice en chef  
Biocodex Microbiota Institute*

**Synthèse :**

**Pr Elena F. Verdu**  
*Farncombe Family Digestive Health  
Research Institute, Université McMaster,  
Hamilton, Canada*

**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*

**Retour de congrès :**

**Pr Danny De Looze**  
*Gastro-entérologie, Hôpital  
universitaire de Gand, Belgique*

**Pr Jaafar Heikel**

*Centre Africain de Recherche et d'Études  
en Santé, Université Mohammed-VI  
Polytechnique, Maroc*

**Revue de presse :**

**Pr Markku Voutilainen**  
*Faculté de médecine de l'Université  
de Turku ; gastro-entérologie,  
Hôpital universitaire de Turku, Finlande*

**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 :  
Pseudomonas aeruginosa,  
Shutterstock 307351808*