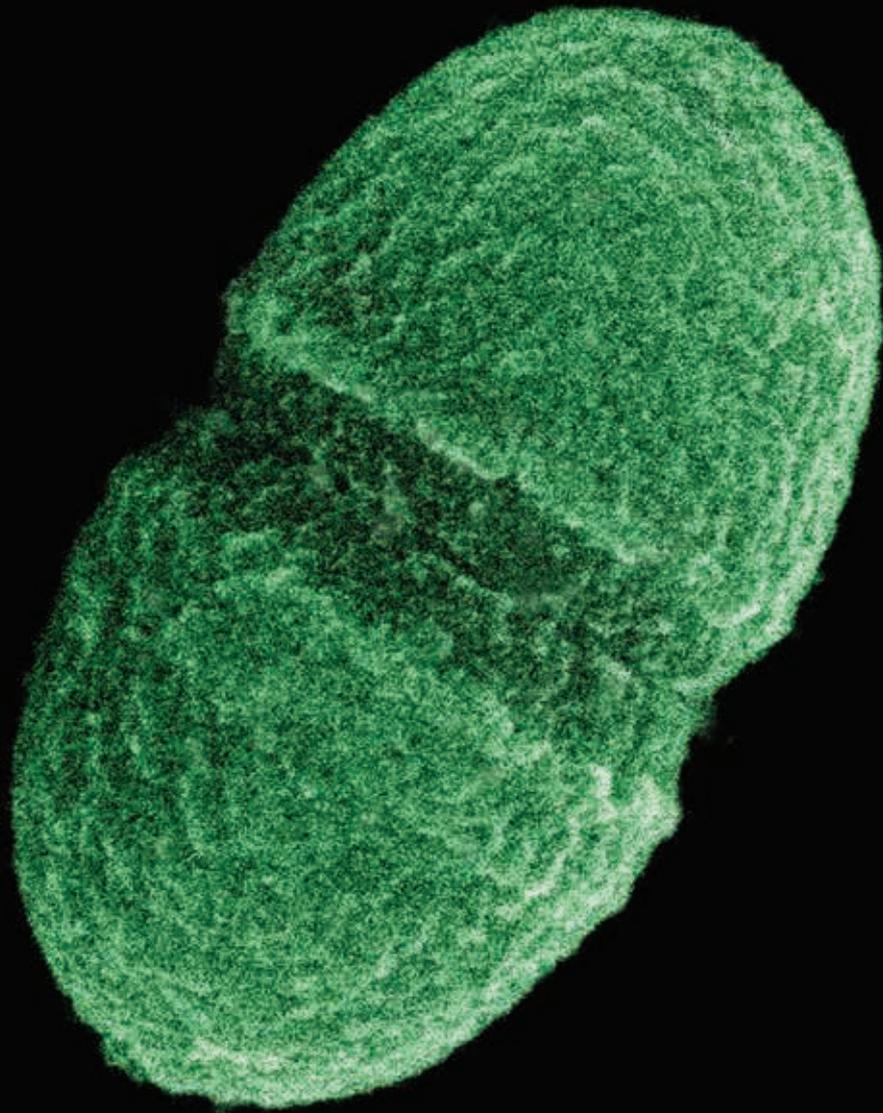


MICROBIOTA

7 NEWSLETTER BIOCODEX | JUIN 2019



SOMMAIRE



SYNTHÈSE

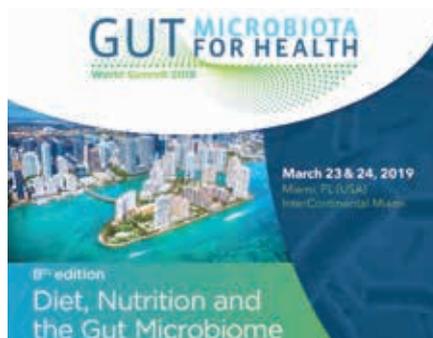
CANCERS DIGESTIFS ET
MICROBIOTE INTESTINAL :
DE L'ONCOGÈNE À LA
RÉPONSE AUX TRAITEMENTS

4

ARTICLES COMMENTÉS

RUBRIQUE ADULTE
RUBRIQUE ENFANT

8



RETOUR DE CONGRÈS

JFHOD 2019
GUT SUMMIT 2019

12

REVUE DE PRESSE

16



ACTUALITÉS

L'UNIVERSITÉ
DES MICROBIOTES
APPEL À PROJET
« PRO » DU NET
RENCONTRES

18

ÉDITO



Dr Maxime Prost
*Directeur Affaires médicales
France*



Camille Aubry, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

Chers lecteurs, Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, une partie des cancers digestifs (estomac, foie, œsophage et colorectal) totalisent 23,8 % des nouveaux cas de cancers diagnostiqués en 2018, tous pays confondus. À lui seul, le cancer colorectal a causé l'an passé près de 900 000 décès dans le monde. Si l'influence incontestable de l'alimentation sur la survenue des tumeurs digestives est connue depuis longtemps, le lien connexe entre ces pathologies et le microbiote intestinal a été avancé plus récemment. De quoi modifier le statut du cancer et en faire une maladie à forte composante environnementale. Simple emballage ou fondement véritable ? À en croire la littérature scientifique – écho d'un engouement international indéniable – la deuxième option pourrait bien charrier son lot de découvertes.

De récents travaux précliniques et cliniques ont décrit les liens suspectés par la communauté scientifique : de quelle manière certaines espèces du genre *Fusobacterium* pourraient stimuler la mise en place d'un environnement pro-inflammatoire dans la muqueuse intestinale et favoriser l'émergence ainsi que la progression d'un cancer colorectal ; comment *Helicobacter pylori* – tout comme d'autres espèces bactériennes et en complément de facteurs multiples – promouvrait une tumeur gastrique ; ou encore comment le microbiote intestinal modulerait la réponse immunitaire anti-cancéreuse. En d'autres termes, une dysbiose intestinale serait impliquée dans l'ensemble du processus tumoral, de la pathogénèse à la réponse aux traitements par chimiothérapies et inhibiteurs de checkpoints immunitaires.

Sur ce dernier point en particulier, le Pr Iradj Sobhani (Université Paris-Est Créteil et CHU Henri-Mondor, Créteil, France) apporte son éclairage. Il décrypte les constats actuels selon lesquels la communauté microbienne intestinale, dans sa globalité, métaboliserait des anti-cancéreux comme la gemcitabine et en impacterait l'efficacité, mais aussi influencerait les effets des rayonnements ionisants et la cicatrisation post-opératoire. Sa revue ne saurait taire les effets délétères d'une antibiothérapie administrée chez des patients traités pour des cancers métastatiques sur la variabilité de la réponse aux immunothérapies anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Une synthèse qui fait émerger l'importance du microbiote intestinal comme facteur de médecine personnalisée dans un contexte d'immuno-oncologie en plein essor.

**“ CANCERS DIGESTIFS :
UNE DYSBIOSE
INTESTINALE SERAIT
IMPLIQUÉE DANS
L'ENSEMBLE DU
PROCESSUS TUMORAL ”**

Microbiologie et cancérologie vont donc de pair dans ce numéro. Une opportunité pour le Pr Harry Sokol (Hôpital Saint-Antoine, Paris, France) de revenir sur une publication parue dans *Science Translational Medicine* et de montrer qu'une transplantation autologue de microbiote fécal pourrait trouver une application prometteuse en hématologie. Concernant le bénéfice des patients enfin, le Pr Emmanuel Mas (Hôpital des enfants, Toulouse, France) dévoile pour sa part une alternative diététique efficace et bien tolérée chez les patients atteints de la maladie de Crohn.

Bonne lecture.



Photo : Shutterstock.

SYNTHÈSE

❖ CANCERS DIGESTIFS ET MICROBIOTE INTESTINAL : DE L'ONCOGÉNÈSE À LA RÉPONSE AUX TRAITEMENTS

Devenus première cause de mortalité dans de nombreux pays occidentaux en raison de leur prévalence croissante, les cancers sont à présent davantage considérés comme des maladies émergentes dues à l'environnement que comme des pathologies induites par des anomalies génétiques constitutionnelles – finalement peu fréquentes. Un changement de paradigme favorisé par le développement des techniques de biologie moléculaire, par une meilleure compréhension des mécanismes et par l'identification de biomarqueurs associés. Depuis plusieurs décennies, les épidémiologistes établissent une relation entre oncogénèse et alimentation, ce qui tend à conférer au microbiote intestinal – donc à la dysbiose – une place centrale dans l'étude des cancers. Cette association trouve désormais une explication mécanistique, tant sur le plan énergétique qu'inflammatoire et immunitaire : favorisées par l'alimentation, certaines bactéries peuvent en particulier influencer la progression tumorale, impacter la réponse des tumeurs aux traitements ou les effets secondaires qui en résultent.



Par le Pr Iradj Sobhani
Gastro-entérologie
Université Paris est Créteil (UPEC),
CHU Henri-Mondor, Créteil, France

Les associations entre certains cancers et des dysbioses (mécanismes par lesquels le microbiote intestinal peut promouvoir un cancer chez l'homme) sont résumées dans le **tableau 1**. Il en va de même pour l'inventaire des biomarqueurs à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques, en particulier dans le domaine des immunothérapies anti cancéreuses.

Comme pour l'obésité et le diabète, il s'agit d'identifier les marqueurs bactériens à visée diagnostique, mais également d'étudier les fonctions des bactéries pour mieux comprendre l'impact de l'environnement sur les pathologies.

Chez les patients obèses par exemple, une alimentation déséquilibrée sur le plan quantitatif et qualitatif peut rapidement affecter le microbiote intestinal ainsi que les fonctions bactériennes [1]. La caractérisation de leur microbiote intestinal peut faire émerger une dysbiose spécifique et

permettre l'évaluation des probabilités de succès ou d'échec d'un régime alimentaire correctif. De nombreuses maladies émergentes, comme les cancers, ont connu des développements similaires et bénéficient de nouvelles pistes de recherche physiopathologiques (**Figure 1**).

CESOPHAGE-ESTOMAC

Dans des conditions physiologiques, le microbiote de l'œsophage se rapproche de celui de la cavité orale. Les Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria sont les plus représentés et le genre *Streptococcus* est dominant au niveau œsophagien. En cas de reflux gastro-œsophagiens (RGO) ou d'un endobrachyoœsophage (EBO), conditions favorisant les situations prénéoplasiques, on note un microbiote plus proche de celui de l'estomac, caractérisé par l'abondance de Bacteroidetes, Proteobacteria et Fusobac-

▼ TABLEAU 1

La place du microbiote digestif dans les cancers digestifs.

| | SITE | EFFET | MÉCANISME |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| <i>Neisseria elongate</i> | Oral | ↓↓ Tumeur du pancréas | Homéostasie |
| <i>Streptococcus mitis</i> | Oral | ↓↓↓ Tumeur du pancréas | Idem |
| <i>Porphyromonas gingivalis</i> | Oral | ↑↑↑ Tumeur du pancréas | Dysbiose et inflammation |
| <i>Parvimonas micra</i> | Oral | ↑↑↑ Tumeur colorectale | Épigénotoxicité, immunotolérance |
| <i>Helicobacter pylori</i> | Estomac | ↑↑↑ Tumeur gastrique ↓↓ Adénocarcinome | Voie immunitaire Th17 ? |
| <i>Helicobacter hepaticus</i> | Foie, intestin Voies biliaires | Tumeurs du pancréas ↑↑↑ tumeur foie | Altération d'ADN, NF-kB Voie Wnt, suppression réponse immunitaire antitumorale |
| <i>Streptococcus gallolyticus</i> | Intestin | ↑↑↑ Tumeur colorectale | Relation symbiotique et d'immunotolérance ; synthèse sels biliaires |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | Intestin | ↑↑↑ Tumeur colorectale | Immunotolérance TH17 Promotion voie Wnt, NF-kB, STAT3, effet direct ? Génotoxicité (fragilysine) |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | Intestin | ↑↑↑ Tumeur colorectale | Pro inflammatoire Production ROS Génotoxicité |
| <i>Clostridium septicum</i> | Intestin | ↑↑↑ Tumeur colorectale | Pro-inflammatoire Risque complications septiques |
| <i>Fusobacterium</i> spp. | Intestin | ↑↑↑ Tumeur colorectale ↑↑↑ Tumeur œsophage | Immunotolérance Marqueur de dysbiose OeS Immunotolérance |
| <i>Escherichia coli</i> | Intestin, pancréas | ↑↑↑ Tumeur colorectale ↓↓ Tumeur pancréas | Invasion, cassure ADN Production composés nitrés métabolisme; dysbiose Génotoxicité (colibactine) |
| <i>Lactobacillus</i> spp. | Tous sites | ↓↓↓ les tumeurs | Favorise homéostasie, anti-inflammatoire |
| <i>Bifidobacterium</i> spp. | Tous sites | ↓↓↓ les tumeurs ↓ effets secondaires de l'immunothérapie | Compétition avec pathogènes anti-inflammatoire Homéostasie |
| <i>Clostridium</i> cluster IV | Tous sites | ↓↓↓ les tumeurs | Homéostasie; effets anti-inflammatoires |

terium. Helicobacter pylori, bactérie identifiée comme un co-facteur des néoplasies gastriques (cancer et lymphome-MALT), semble paradoxalement protectrice contre les adénocarcinomes œsophagiens, en émergence dans les pays occidentaux. En réalité, différentes espèces bactériennes, autres que *H. pylori*, telles que *Pasteurella stomatis*, *Dialister pneumosintes*, *Slakia exigua*, *Parvimonas micra* et *Streptococcus anginosus*, jouent un rôle de promotion tumorale gastrique. Des travaux récents ont suggéré que les *Enterobacteriaceae*, en particulier le *Ruminococcus* pourraient jouer un rôle important dans l'échappement au contrôle immunitaire antitumoral des adénocarcinomes gastriques et œsophagiens [2].

CANCER COLORECTAL (CCR) ET MODÈLE D'ÉTUDE D'ÉCHAPPEMENT TUMORAL À LA RÉPONSE IMMUNE

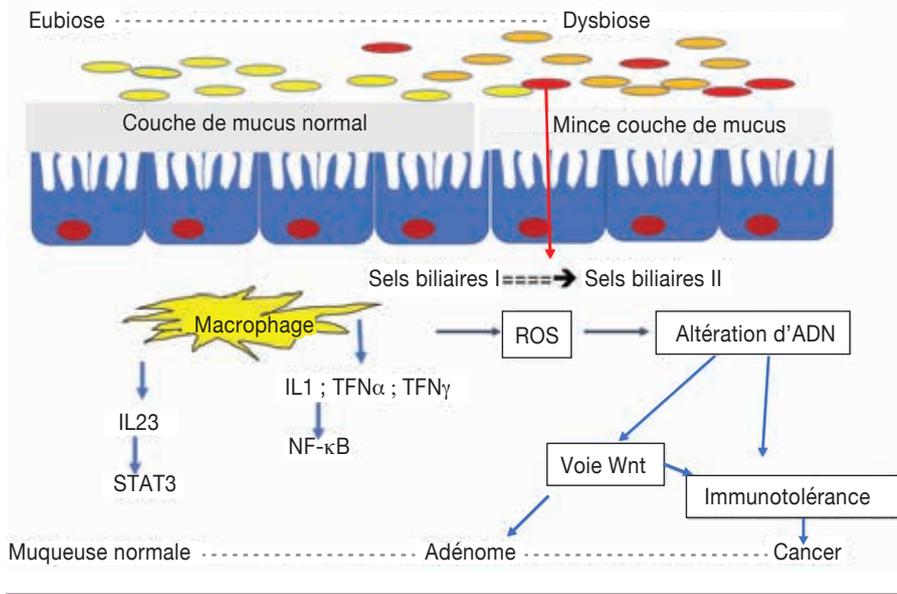
Depuis les premières descriptions d'une dysbiose colique liée au CCR [3, 4], l'hypothèse que la flore orale participerait à la dysbiose impliquée dans la genèse du CCR est réactualisée à la lumière des travaux originaux sur la capacité de certaines bactéries orales à franchir le filtre gastrique et à participer à la dysbiose colique [5]. Les déséquilibres bactériens se font sou-

vent au détriment des bactéries bénéfiques telles Bifidobacteria et Lactobacilli, qui contribuent au maintien de la réponse immunitaire [2]. Ces bactéries ne pouvant plus assurer le contre-poids des bactéries pro-inflammatoires, s'installe alors une inflammation chronique asymptomatique de la muqueuse colique, connue depuis fort longtemps pour favoriser le processus carcinogène. Désormais, l'actuel régime alimentaire de type occidental (trop riche en protéines animales et en sucres) est réputé favoriser les bactéries pro-inflammatoires au détriment de bactéries anti-inflammatoires. Au contraire, un régime de type méditerranéen (riche en fibres végétales) en limite les méfaits [6]. En l'absence d'un apport suffisant en fibres, les bactéries recrutées par la surconsommation de protéines ou de graisses animales érodent le mucus, pris comme source de fibres, et exposent l'épithélium intestinal à des bactéries potentiellement virulentes (Figure 1). À l'échelle cellulaire, les grandes voies biologiques telles la voie Wnt et la voie commune NF-kB (*nuclear factor-kappa B*), à l'origine respectivement du renouvellement cellulaire et d'une plus grande production de cytokines pro-inflammatoires, sont stimulées par cette alimentation [6]. On peut associer à ce phénomène celui d'une orientation de la réponse immunitaire vers la tolérance due à la surabondance d'autres bactéries comme *Parvimonas micra* et *Streptococcus fragilis* [7]. Chez l'animal, *Bacteroides fragilis* ou *Escherichia coli*, qui font partie du panel des bactéries surabondantes en cas de CCR à un stade avancé (III ou IV de TNM), entretiennent la stimulation inflammatoire dans la muqueuse colique et favorisent la survenue de tumeurs [8].

CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE (CHC)

Les tumeurs primitives du foie surviennent après un processus chronique incluant la cirrhose, elle-même résultat d'une infection virale induite par le VHB ou le VHC. Des mécanismes épigénétiques secondaires à l'action des micro-organismes entraînent une extinction de certains gènes-clés tels que p16 (INK4A), glutathione S-transférase P 1 (GSTP1), CDH1 (E-cadherine), *Ras association domain containing protein 1* (RASSF1A), p21 (WAF1/CIP1) tous hyperméthylés par le VHB ainsi que certains gènes suppresseurs de cytokines 1 (SOCS-1), et celui de STAT1, hyperméthylés par le VHC. Ces gènes retardent la survenue du cancer mais l'hyperméthylation inhibe leur expression. Des bactéries peuvent inter-

▼ FIGURE 1 Déséquilibre bactérien et transformation de la muqueuse normale dans le modèle du cancer du côlon.



venir comme facteurs de promotion dans ces processus : *Helicobacter hepaticus* augmente le risque carcinogène, soit directement par l'activation de la voie Wnt et celle de NF- κ B, soit comme facilitateur du processus VHC-induit. De même que certains éléments de l'environnement (virus, polluants chimiques, etc.), certaines entérobactéries, comme *E. coli*, sont identifiées comme co-facteurs d'activation du processus carcinogène. Dans le domaine du métabolisme, le déséquilibre Firmicutes/Bacteroidetes, connu comme facteur de risque d'obésité, favorise le risque de CHC par la baisse des bactéries protectrices telles que *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* et *Oscillibacter* [9, 10].

CANCER DU PANCRÉAS

Chez les patients atteints de cancer du pancréas, des densités élevées d'*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Moraxellaceae* et *Enterococcaceae* sont détectées au niveau du tissu tumoral ; celles d'*Acinetobacter*, *Aquabacterium*, *Oceanobacillus*, *Rahnella*, *Massilia*, *Delftia*, *Deinococcus*, et *Sphingobium* sont élevées au niveau luminal duodénal. Comme dans le CCR, la dysbiose liée à ce cancer inclut par ailleurs la modification de la flore orale, caractérisée par une surabondance de *Porphyromonas gingivalis* ou la sous-abondance de *Neisseria elongate* et *Streptococcus mitis*. De quoi souligner, une fois encore, l'association entre dysbiose

bactérienne intestinale et cancer digestif. Sur le plan thérapeutique, il est important de noter que les *Gammaproteobacteria* peuvent augmenter la résistance à la gemcitabine, traitement de référence des cancers du pancréas.

RÉPONSE IMMUNE ANTITUMORALE ET DYSBIOSE

Les animaux axéniques (dépourvus de germes) développent moins de tumeurs, sans doute en raison d'une immunotolérance et d'une moindre activité inflammatoire réactionnelle, ces derniers pouvant s'expliquer par l'absence d'un microbiote physiologique. Le microbiote peut contribuer à la carcinogénèse par différents mécanismes : tout d'abord, l'activation inflammatoire par dysbiose et réorientation du système immunitaire ; la production de génotoxines (colibactine, fragilysine) et de facteurs de virulence par les bactéries capables d'altérer directement l'ADN de l'hôte ; ou encore l'induction d'un stress oxydatif par la production de réactifs de l'oxygène (ROS) ; enfin la production de métabolites secondaires par les bactéries (acides biliaires secondaires...). Dans le modèle du côlon, par exemple, on note 4 sous-types distincts correspondant à des voies métaboliques, immunitaires ou inflammatoires différentes [11]. Dans le

sous-type de CCR infiltré par les lymphocytes T (LT), on note la diminution de la capacité des LT à exprimer des cytokines ou à attaquer les cellules cibles en raison d'une stimulation persistante par des antigènes tumoraux. Ce phénomène est décrit comme un épuisement de LT. C'est le mécanisme le plus courant d'évasion immunitaire. Quel que soit le recrutement lymphocytaire initial, cytotoxique ou facilitateur, la tumeur continuera à se développer [9]. Des cellules lymphocytaires T régulatrices (LT-reg) faciliteront l'effet immunosuppresseur par le biais de la production de facteurs tel que TGF- β . Les LT-reg seront préférentiellement recrutés dans la phase d'épuisement. D'ailleurs, la densité intra tumorale des LT-reg est un marqueur de pronostic défavorable. En produisant des cytokines immunosuppressives (IL-10 et TGF- β), les cellules T-reg réduisent l'action spécifique des LT cytotoxiques dirigée normalement contre la cellule tumorale. En particulier, ils augmentent la molécule inhibitrice associée à l'expression de la protéine 4 (CTLA-4 ou CD 152) de ces lymphocytes. Cette protéine est devenue une cible des immunothérapies modernes. Les LT-regs agissent à l'aide des LTh17 ainsi qu'avec STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*), impliqués dans la cancérogenèse de divers organes. Le LTh17 produit des cytokines pro-inflammatoires (IL-17 et l'IL-23) qui favorisent la croissance tumorale en augmentant la production de cytokines Th1 et celle d'un ligand de chimiokine (motif C-X-C) 9 et 10 (CXCL9 et CXCL10). Les cellules Th17 ont des caractéristiques similaires aux cellules souches et sont capables de se renouveler. L'environnement cytokinique présent au site tumoral influence les différents modèles d'expression des cellules Th17 : dans les cancers colorectaux, hépatocellulaires et pancréatiques, l'infiltration de LTh17 est associée à un mauvais pronostic car il favorise la tolérance immunitaire à la tumeur. La dysbiose adhérente aux muqueuses, module l'expression des IL17, IL-23, STAT3.

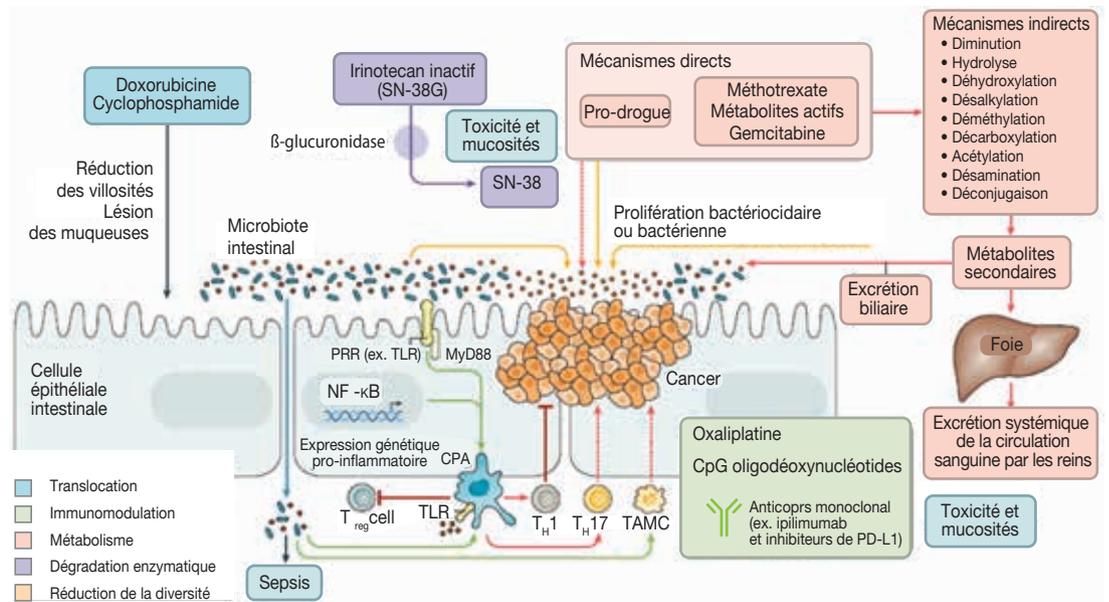
MICROBIOTE ET TRAITEMENT DES CANCERS

La capacité du microbiote intestinal à moduler la réponse à la chimiothérapie anticancéreuse et à l'immunothérapie a été

► FIGURE 2

Mécanismes de toxicité des chimiothérapies revus à l'aide du microbiote.

D'après la théorie TIMER (pour Translocation, Immunomodulation, Métabolisme, dégradation Enzymatique et Réduction de la diversité et de la variation écologique) [12].



T_{reg} cell : Régulateur de cellules
TLR : toll-like receptor
CPA : cellule présentatrice d'antigènes

notée chez la souris et chez l'homme. Les carcinomes du poumon, du rein, et le mélanome ont fait l'objet d'études cliniques. Cette influence n'est jamais attribuable à une espèce seule : dans tous les cas, il s'agit de l'impact d'une communauté microbienne intestinale dans son ensemble sur l'immunité ou une fonction partagée par différentes bactéries. Ces dernières influencent les effets secondaires ou la résistance thérapeutique (**Figure 2**). À titre d'exemple, l'activité cytidine-désaminase des protéobactéries, en particulier de *Mycoplasma hyorhinitis*, métabolise la gemcitabine et en réduit l'efficacité. De même, le cyclophosphamide présente des effets antitumoraux variables selon la dose administrée ; des bactéries à gram-positif (dont *Enterococcus hirae*) et à gram-négatif (dont *Barnesiella intestinhominis*) en modulent l'efficacité [12].

Les immunothérapies antinéoplasiques ont été utilisées avec succès dans le mélanome malin. Il s'agit des thérapeutiques les plus prometteuses qui agissent sur les molécules du point de contrôle immunitaire comme la cible PD-1 et CTLA-4. D'abord,

il a été constaté que chez des patients atteints d'un cancer métastatique rénal ou pulmonaire, l'utilisation d'un traitement antibiotique pourrait moduler l'activité des immunothérapies anti-PD-1 ou anti-PD-L1 [13]. Ensuite, une large étude américaine menée dans le mélanome malin métastatique traité par immunothérapie a révélé que la bonne réponse au traitement (survie sans progression et survie globale plus grande) dépendait de la composition microbienne colique : le transfert de microbiote intestinal des patients dans un modèle murin montrait que la dysbiose intestinale était bien à l'origine de la variabilité de la réponse à l'immunothérapie de type anti-PD-1 [14, 15].

Ces données sont à rapprocher de celles sur les polymorphismes de TLR4, liés à la variabilité de la réponse à l'immunothérapie. Les TLR (*toll-like receptors*) sont transmembranaires ou cytosoliques ; ils font partie de la grande famille des récepteurs de l'immunité innée PRR (*pattern recognition receptors*), exprimés par les cellules épithéliales et les cellules immunitaires au niveau de l'intestin. La liaison

d'un TLR avec le ligand microbien entraîne une cascade de signalisation intracellulaire aboutissant généralement à une réponse de type inflammatoire par activation de NF-κB. Le statut immunitaire de l'hôte s'avère être le facteur principal dans la réponse à tous les traitements antinéoplasiques, directement et par des altérations du microbiote intestinal. De plus, les autres volets thérapeutiques comme la radiothérapie et la chirurgie sont également impactés par le microbiote : les souris axéniques présentent moins de toxicité aux radiations ionisantes que les souris conventionnelles ; la cicatrisation postopératoire chez les patients opérés d'un cancer du côlon dépend du type de dysbiose.

CONCLUSION

La composition microbienne colique est influencée par les facteurs de l'environnement et peut influencer la genèse et la progression des tumeurs malignes par la voie du métabolisme, de l'inflammation ou de l'immunité. La résistance aux traitements anti tumoraux ainsi que l'apparition de certains effets secondaires de ces traitements font l'objet d'études. Il est probable que la modulation du microbiote intestinal devienne à l'avenir un moyen d'optimiser les traitements antitumoraux.

Références

- David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014 ; 505 : 559-63.
- Cianci R, Franza L, Schinzari G, et al. The interplay between immunity and microbiota at intestinal immunological niche: The case of cancer. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20 : 501.
- Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer patients. *Plos One* 2011 ; 6 : e16393.
- Zeller G, Tap J, Voigt AY, et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol* 2014 ; 10 : 766.
- Prodan A, Levin E, Nieuwdorp M. Does disease start in the mouth, the gut or both? *eLife* 2019 ; 8 : e45931.
- O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 6342.
- Purcell RV, Visnovska M, Biggs PJ, et al. Distinct gut microbiome patterns associate with consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 11590.
- Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012 ; 10 : 575-582.
- Tilg G, Schmeiderer A, Djanani A. Gut microbiome-immune crosstalk affects progression of cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 3 : 34.
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1350-6.
- Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015 ; 350 : 1084-9.
- Alexander J, Wilson ID, Tear J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 ; 14 : 356-65.
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018 ; 359 : 91-7.
- Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018 ; 359 : 104-8.
- Gopalakrishnan V, Spencer C, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018 ; 359 : 97-103.



ARTICLE COMMENTÉ
RUBRIQUE ADULTE

RECONSTITUTION DU MICROBIOTE
INTESTINAL PAR TRANSPLANTATION
DE MICROBIOTE FÉCAL AUTOLOGUE CHEZ
DES PATIENTS TRAITÉS PAR ANTIBIOTIQUES

*Commentaire de l'article original de Taur et al.
(Science Translational Medicine 2018 [1])*



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

Un traitement antibiotique peut appauvrir en bactéries commensales le microbiote intestinal (MI) du patient et, paradoxalement, augmenter le risque d'infections ultérieures. Dans l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH), l'administration d'antibiotiques est essentielle pour des résultats cliniques optimaux mais perturbe considérablement la diversité du MI, entraînant la perte de nombreux micro-organismes bénéfiques. Bien que la perte de diversité du microbiote au cours de l'allo-CSH soit associée à une mortalité accrue, les approches visant à rétablir les bactéries commensales décimées n'ont pas encore été développées. Un essai clinique contrôlé et randomisé a été initié, pour comparer la transplantation de microbiote fécal autologue (auto-TMF) à l'absence d'intervention ; les profils de microbiote de 25 patients ayant été traités par allo-CSH (14 qui ont reçu une auto-TMF et 11 patients contrôles qui n'ont pas reçu ce traitement) ont été analysés. Les changements dans la diversité et la composition du MI ont révélé que l'auto-TMF avait stimulé la diversité microbienne et rétabli la composition de microbiote que le patient avait avant le traitement antibiotique et l'allo-CSH. Dans le contexte d'une allo-CSH, ces résultats montrent l'utilité potentielle du stockage d'échantillons de selles en vue d'une auto-TMF visant à rétablir le MI chez des patients ayant subi un traitement antibiotique lourd.

QUE SAIT-ON DÉJÀ
À CE SUJET ?

Les traitements antibiotiques endommagent le microbiote intestinal et augmentent le risque d'infections gastro-intestinales.

Bien que cet effet soit reconnu depuis plus de 60 ans, la correction des altérations du microbiote intestinal induites par les antibiotiques n'est toujours pas une pratique clinique standard. Chez les patients subissant une greffe allogénique de

cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH), des antibiotiques sont systématiquement administrés pour traiter ou réduire le risque d'infection grave. Des études prospectives sur des patients recevant une allo-CSH ont démontré que le microbiote intestinal est nettement altéré pendant le traitement, avec de profondes pertes de bactéries anaérobies obligatoires, y compris des espèces immunomodulatrices telles que celles appartenant à la classe des *Clostridia* et au phylum des Bacteroidetes [2]. Les conséquences cliniques de ces altérations sont également apparentes dans une allo-CSH : les perturbations des anaérobies obligatoires bénéfiques sont corrélées aux complications incluant les infections systémiques à Entérocoque Résistant à la Vancomycine (ERV), les infections à *Clostridium difficile*, et la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) [2, 3]. Dans l'ensemble, les patients qui perdent la diversité de leur microbiote intestinal au moment de la prise de greffe des cellules souches hématopoïétiques ont des taux plus élevés de décès liés à la greffe [4].

QUELS SONT LES PRINCIPAUX
RÉSULTATS APPORTÉS
PAR CETTE ÉTUDE ?

Les patients recevant une allo-CSH restent immunodéprimés pendant de nombreux mois après la greffe, et bien que des patients immunodéprimés, y compris ceux traités par allo-CSH, aient été traités sans



POINTS CLÉS

- Le microbiote intestinal est fortement perturbé au cours du traitement par allo-CSH et ces perturbations pourraient jouer un rôle dans les complications associées
- L'auto-TMF est une stratégie faisable et efficace sur la reconstitution du microbiote après les perturbations induites par l'allo-CSH
- Les conséquences de la reconstitution du microbiote en termes de pronostic hématologique restent à évaluer

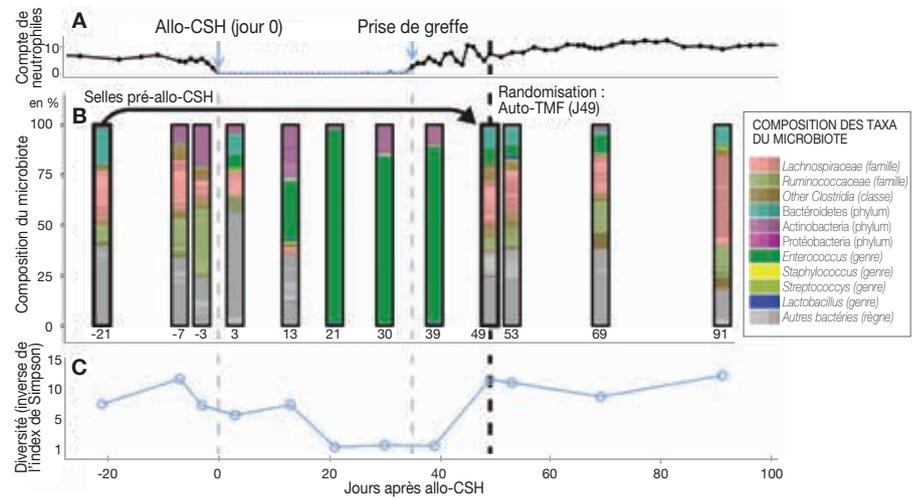
effets secondaires par TMF hétérologue [5], les auteurs ont considéré qu'une TMF autologue serait plus sûre, car de nature à minimiser, notamment, le risque d'exposition du patient à des micro-organismes potentiellement pathogènes non encore détectés. Les auteurs ont initié un essai clinique contrôlé randomisé pour déterminer la faisabilité de l'auto-TMF pour restaurer le microbiote intestinal et pour diminuer les complications liées à l'allo-CSH. Ici, ils présentent une analyse des modifications de la composition du microbiote intestinal chez 25 patients randomisés dans cette étude et pour lesquels des échantillons de selles ont été collectés longitudinalement.

Les auteurs ont tout d'abord confirmé sur leur cohorte de 753 patients (3 237 échantillons fécaux collectés longitudinalement) que l'allo-CSH et les différents traitements antibiotiques associés induisaient une diminution nette de la diversité du microbiote intestinal avec un nadir 5 jours après l'allo-CSH, une persistance des altérations pendant au moins 6 semaines et une absence de récupération pour la plupart des patients à 100 jours post-allo-CSH.

Dans le cadre de l'étude randomisée, les selles des patients, prélevées avant l'allo-CSH étaient congelées à -80°C et conservées. Une à cinq semaines (13 jours en moyenne) après l'allo-CSH, au moment de la prise de greffe (définie par la remontée des polynucléaires neutrophiles au-delà de 500/mm³), les patients étaient réévalués, et un autre échantillon de selles était

▼ FIGURE 1

Chronologie pour un patient de l'étude traité par une allo-CSH et HSCT et ayant reçu une auto-TMF. **A.** Évolution du compte de polynucléaires neutrophiles. **B.** Composition du microbiote au cours du temps. Pendant la période post-greffe, le patient reçoit de nombreux antimicrobiens, et son microbiote est extrêmement perturbé avec une dominance d'*Enterococcus* à partir de J21. **C.** Après auto-TMF, la composition du microbiote intestinal est restaurée, ainsi que sa diversité.



prélevé. Si une diminution des bactéries appartenant au phylum des Bacteroidetes était mise en évidence, les patients étaient randomisés. Le résultat des analyses de microbiote des 25 premiers patients évaluable (14 du groupe auto-TMF et 11 du groupe contrôle) est présenté. L'auto-TMF était réalisée par un lavement unique, après une préparation colique par polyéthylène glycol, similaire à la préparation réalisée avant une coloscopie. Les auteurs montrent que l'auto-TMF permet de restaurer non seulement la diversité du microbiote intestinal mais aussi sa composition pré-allo-CSH.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Plusieurs études montrent que le microbiote intestinal et ses perturbations pourraient jouer un rôle dans la survenue des complications infectieuses et non infectieuses habituelles au cours de l'allo-CSH. Cette première étude montre que la collection de selles du patient avant une allo-CSH et leur conservation afin de les réadministrer une fois la prise de greffe effectuée

est une stratégie faisable et efficace sur la reconstitution du microbiote. Il reste maintenant à savoir si les patients ayant bénéficié d'une telle auto-TMF ont un meilleur pronostic vis-à-vis de ces complications et une meilleure survie globale. Si l'efficacité de cette stratégie se confirme, elle pourrait être également envisagée dans d'autres situations où des perturbations importantes du microbiote sont attendues, comme un traitement antibiotique large et prolongé ou d'autres chimiothérapies anticancéreuses.

CONCLUSION

Bien qu'il faille encore en estimer les bénéfices en termes de pronostic hématologique et de survie globale, l'auto-TMF est une option stratégique prometteuse pour reconstituer le microbiote intestinal après les perturbations induites par le traitement antibiotique associé à l'allo-CSH.

Références

1. Taur Y, Coyle K, Schluter J, et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. *Sci Transl Med* 2018 ; 10 : eaap9489.
2. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 : 905-14.
3. Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, et al. Intestinal Blautia is associated with reduced death from graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 ; 21 : 1373-83.
4. Pamer EG, Taur Y, Jenq R, van den Brink MRM. Impact of the intestinal microbiota on infections and survival following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014 ; 124 : SCI-48.
5. Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroidresistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood* 2016 ; 128 : 2083-8.



Photo : Shutterstock

ARTICLE COMMENTÉ RUBRIQUE ENFANT

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN ACTIVE PAR UN RÉGIME ALIMENTAIRE ORDINAIRE REPRODUISANT UNE NUTRITION ENTÉRALE EXCLUSIVE

Commentaire de l'article original de Svolos et al. (Gastroenterology 2019 [1])

La nutrition entérale exclusive (NEE) est le seul traitement diététique établi pour la maladie de Crohn (MC), mais son acceptabilité est limitée. La MC requiert de nouveaux traitements diététiques.

Les effets d'un régime alimentaire individualisé (CD-TREAT), dont la composition était similaire à celle de la NEE, ont été évalués en analysant la composition du microbiote intestinal, l'inflammation et la réponse clinique chez un rat, chez des adultes en bonne santé et des enfants en rechute de MC.

In fine, il a été démontré que le régime CD-TREAT reproduisait les modifications de la NEE au niveau du microbiote digestif, diminuait l'inflammation intestinale, était bien toléré et était potentiellement efficace chez les patients atteints d'une MC active.



QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

La nutrition entérale exclusive (NEE) est un traitement efficace de la maladie de Crohn avec atteinte iléale. Elle permet d'obtenir de bons résultats (cicatrisation muqueuse dans 80 % des cas), meilleurs que ceux d'une corticothérapie. Cependant, la principale difficulté réside dans l'acceptation de recevoir, pendant au moins 8 semaines, une nutrition entérale exclusive. Cette alimentation peut être administrée par sonde nasogastrique ou, comme pour le Modulen



Par le Pr Emmanuel Mas

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

IBD®, par voie orale. Le mécanisme d'action de la NEE n'est pas clairement établi. Plusieurs études suggèrent que ce type d'alimentation agit en modulant le microbiote intestinal.

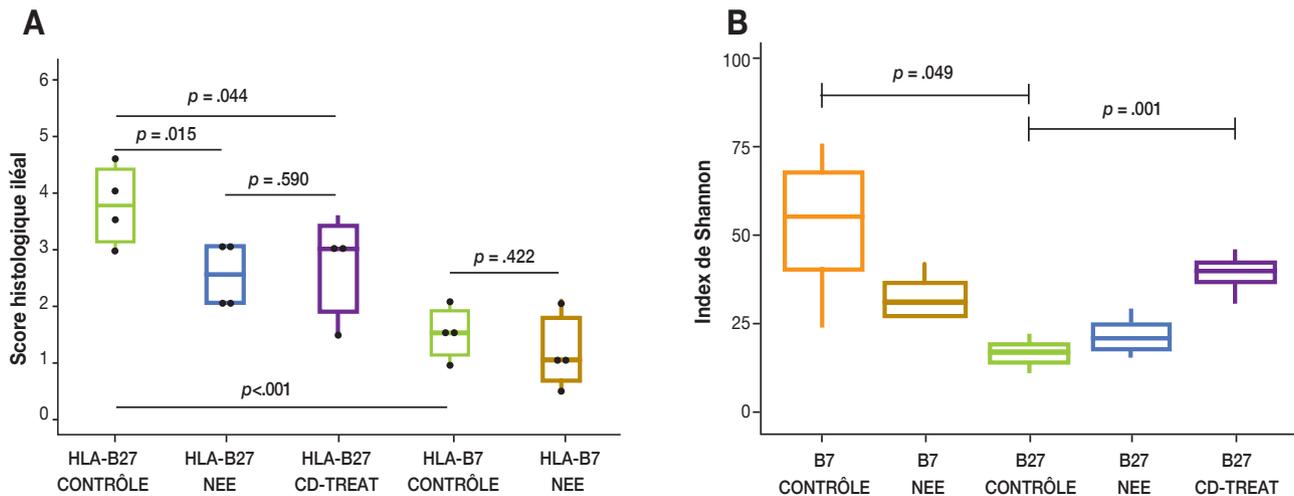
QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Le but de cette étude était de savoir si un régime alimentaire ordinaire (CD-TREAT), c'est-à-dire avec des aliments habituels pris par voie orale, mais adapté pour que sa composition en nutriments soit proche de celle du Modulen IBD®, pouvait se révéler efficace dans la maladie de Crohn. La proportion de glucides était donc diminuée et celle des protéines augmentée ; un mélange multivitaminique permettait d'obtenir des apports en micronutriments similaires à ceux de la NEE.

Une étude en cross-over a été réalisée chez 25 adultes volontaires sains. Pendant une semaine, ils ont reçu soit le régime CD-TREAT soit une NEE et réciproquement après une période de wash-out. Le régime CD-TREAT était plus facile à mettre en œuvre et produisait un meilleur effet satiétogène. La richesse et la diversité alpha du microbiote n'étaient pas modifiées par ces régimes. Cependant, l'abondance relative de 58 (49,3 %) et 38 (32,3 %) genres bactériens était significativement modifiée par la NEE et le CD-TREAT respectivement, dont 28 dans la même direction. Il est à noter qu'il y avait des modifications de dif-

▼ FIGURE 1

Influence du type d'alimentation chez des rats ayant une inflammation digestive (HLA-B27) ou non (HLA-B7) sur l'inflammation iléale (A) ou la diversité du microbiome caecal (B).



POINTS CLÉS

- Un régime adapté par voie orale pourrait être aussi efficace dans la maladie de Crohn qu'une nutrition entérale exclusive
- Son effet sur le microbiote intestinal se rapproche de celui d'une nutrition entérale exclusive
- Son utilisation offre une alternative à la nutrition entérale exclusive, mal acceptée par les patients

férents métabolites (certains acides gras à chaînes courtes – acétate, propionate et butyrate diminuaient significativement après la NEE ou le régime CD-TREAT) et une augmentation du pH des selles d'environ 1 unité.

Les expérimentations animales ont été réalisées sur 5 groupes de rats, HLA B27 (inflammatoire) et B7 (non inflammatoire) : B27-NEE, B27-CD-TREAT, B27-CONTROL, B7-NEE et B7-CONTROL. NEE et CD-TREAT ont permis de diminuer l'inflammation au niveau de l'iléon (Figure 1A), avec diminution de l'IL-6 dans le groupe B27-CD-TREAT par rapport au B27-CONTROL (p = 0,036). Après 4 semaines d'intervention,

la diversité alpha du microbiome fécal était plus importante dans le caecum (Figure 1B) et dans les fèces chez les rats B27-CD-TREAT et B27-NEE que chez les rats B27-CONTROL. Ces deux régimes entraînaient des variations des taux fécaux de certains acides gras à chaînes courtes.

Enfin, 5 enfants ayant une maladie de Crohn légère à modérée (wPCDAI entre 22,5 et 42,5) ont reçu pendant 8 semaines le régime CD-TREAT. Un enfant l'a arrêté après 9 jours en raison d'une exacerbation. Après 4 semaines, 3 enfants (60 %) avaient une réponse clinique (diminution > 17,5 du wPCDAI) et 2 enfants (40 %) étaient en rémission clinique (wPCDAI < 12,5). Après 8 semaines, 80 % des enfants (4/5) répondaient cliniquement et 60 % (3/5) étaient en rémission clinique. Enfin, le taux de calprotectine fécale, qui était de 1 960 mg/kg en moyenne avant régime, avait diminué de 53 et 55 % respectivement après 4 et 8 semaines (Figure 2). Le taux de calprotectine n'était normalisé que chez un enfant.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

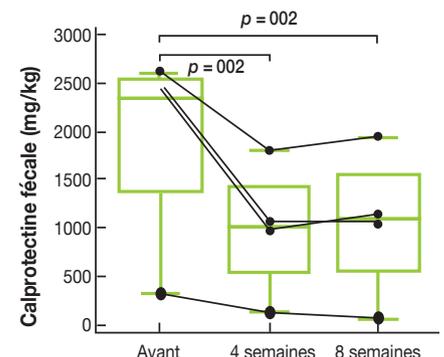
Cette étude montre d'une part que ce régime alimentaire est plus facilement réalisable par voie orale et qu'il pourrait avoir des effets similaires à ceux de la NEE par Modulen IBD® sur le microbiote intestinal. D'autre part, ce régime CD-TREAT permet d'améliorer les signes cliniques et de diminuer l'inflammation intestinale.

CONCLUSION

Cette étude est une preuve de concept qu'une nouvelle prise en charge diététique mieux tolérée pourrait être efficace dans la maladie de Crohn. Il est nécessaire de confirmer ces résultats dans une étude randomisée contrôlée d'effectif suffisant.

▼ FIGURE 2

Évolution de la calprotectine fécale chez les enfants sous CD-TREAT.



Référence

1. Svolos V, Hansen R, Nichols B, et al. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology* 2019; 156: 1354-67.

JFHOD



Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie
& d'Oncologie Digestive

2019

obésité

RETOUR DE CONGRÈS



Par le Dr Dragos Ciocan
Hépatogastroentérologie
et nutrition, Hôpital Antoine-Béclère,
Clamart, France

RETOUR SUR LES PRINCIPALES CONTRI- BUTIONS AUTOUR DU MICROBIOTE INTESTINAL

Les Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ont eu lieu à Paris entre le 21 et le 24 mars 2019 et ont réuni plus de 5 000 médecins et chercheurs francophones. Plusieurs études originales sur le microbiote intestinal (MI) ont été présentées lors de ce congrès.

LA TRANSPLANTATION FÉCALE

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une stratégie thérapeutique qui n'est actuellement utilisée en pratique clinique que pour les infections récidivantes à *Clostridium difficile* [1]. Le Dr Eymeric Chartrain a présenté l'expérience du centre référent du CHU de Clermont-Ferrand sur la TMF dans l'infection récidivante à *Clostridium difficile* entre

2014 et 2018. Le taux d'efficacité de la TMF était de 95 % et avec seulement 16 % d'effets secondaires mineurs. De plus, il y avait une amélioration significative de la qualité de vie à 6 mois post-TMF. Le coût total d'une TMF était d'environ 3 100 euros. Malgré ce coût élevé, la TMF permet de réduire les coûts de santé en diminuant la morbi-mortalité de ces patients et reste une option rationnelle et efficace.

Le rôle de la TMF est étudié dans de nombreuses pathologies impliquant le MI, dont les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Le Pr Harry Sokol a présenté les résultats d'un petit essai pilote randomisé (17 patients), en simple aveugle, contre placebo, qui a évalué le rôle de la TMF chez des adultes ayant une maladie de Crohn colique ou iléo-colique au cours d'une poussée, et

traités par corticothérapie orale. Le critère d'évaluation principal qui a été l'implantation du MI du donneur chez le receveur à la semaine 6, défini par le MI du receveur à la semaine 6 plus proche du donneur (indice Sorensen $\geq 0,6$) que du patient avant TMF, n'a pas été atteint. Cependant, parmi les critères de jugement secondaires évalués, les auteurs ont observé une diminution de la gravité endoscopique de la maladie dans le groupe TMF et une augmentation de l'inflammation dans le groupe contrôle. La colonisation par le MI du donneur était associée au maintien de la rémission, et les patients n'ayant pas été colonisés par le MI du donneur rechutaient plus vite. De plus, la composition du MI était prédictive d'une rémission clinique sans stéroïde. Malgré le petit effectif, cette étude suggère que la TMF pourrait être efficace après induction



MARS 2019



PARIS, FRANCE

de la rémission clinique par corticoïdes chez des patients souffrant d'une maladie de Crohn en poussée. Plusieurs essais plus amples, dont un mené par l'équipe du Pr Sokol, sont en cours.

LES ENTÉROBACTÉRIES MODULENT LES EFFETS DES CHAMPIGNONS DANS LA COLITE

Si le rôle du MI bactérien et fongique est connu dans les MICI, ceux des interactions entre bactéries et champignons dans l'inflammation le sont moins. Le Dr Bruno Sovran a présenté une étude qui s'est justement intéressée à ces interactions dans un modèle de colite chez la souris. Les auteurs ont observé que l'administration de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 améliorait la colite, alors que l'administration de *Candida albicans* avait un effet aggravant. Cependant, un traitement préalable par colistine, qui détruit les bactéries à gram négatif (dont les protéobactéries) induisait la perte des effets des champignons. L'administration d'une souche d'*E. coli* résistante à la colistine qui restaurait le niveau d'entérobactéries chez les souris traitées par colistine permettait également de rétablir les effets bénéfiques de *S. boulardii* CNCM I-745 et les effets délétères de *C. albicans* sur la sévérité de la colite. Ces résultats suggèrent que les entérobactéries sont nécessaires pour une meilleure colonisation intestinale des champignons et pourraient expliquer les effets de certains probiotiques dans la colite [2].

L'AXE INTESTIN-CERVEAU DANS L'OBÉSITÉ

Le rôle du MI dans la physiopathologie de l'obésité est maintenant bien reconnu. Le MI peut également moduler les fonctions cognitives et psychiques à travers l'axe intestin-cerveau [3]. L'obésité est un facteur de risque de troubles cognitifs, indépendamment des comorbidités, mais les mécanismes sont peu connus. L'étude MEMOB présentée par le Dr Sophie Cambos s'est intéressée aux dysfonctions mnésiques chez des patients obèses, et à leur corrélation au MI. Cet essai prospectif,

longitudinal, monocentrique, a inclus des sujets obèses et des sujets normopondéraux. Elle a montré que les sujets obèses avant chirurgie bariatrique présentaient des dysfonctions mnésiques en comparaison à une population témoin. L'analyse du profil microbien a mis en évidence un lien entre l'abondance d'*Eggerthellales* et les fonctions mnésiques : plus l'abondance d'*Eggerthellales* est importante, moins bons sont les résultats mnésiques. Ces résultats suggèrent que l'obésité – et donc les altérations du microbiote intestinal associées – pourraient accélérer le déclin cognitif *via* l'axe intestin-cerveau.

MICROBIOTE ET FOIE

Un atelier Biocodex intitulé « Microbiote et foie, du mécanisme au traitement » s'est déroulé durant le congrès. Le Pr Gabriel Perlemuter a passé en revue les dernières avancées en ce qui concerne le rôle du MI dans les maladies du foie. Parmi les études récentes les plus marquantes, on peut noter le rôle du MI dans la susceptibilité de développer une maladie alcoolique du foie ou une hépatopathie dysmétabolique lors de la consommation des inhibiteurs de la pompe à protons. Ces produits induisent une augmentation

d'*Enterococcus* au niveau du MI et qui se traduit par une augmentation de la translocation de cette bactérie au niveau du foie, où elle induit une inflammation hépatique [4]. Plusieurs études-pilotes se sont également intéressées au rôle de la TMF dans les maladies hépatiques (hépatite B, encéphalopathie hépatique et hépatite alcoolique aiguë sévère cortico-résistante) et ont montré une certaine efficacité dans ces indications.

Le Dr Anne-Marie Cassard a évoqué la modulation du MI en cas de maladies du foie. Elle a présenté les résultats de son équipe montrant que des niveaux bas de *Bacteroides* sont associés au développement des lésions hépatiques liées à l'alcool. Le fait de corriger cette perturbation du MI par l'administration de pectine, une fibre soluble, permet de prévenir et d'améliorer les lésions de MAF [5]. Cependant, toutes les fibres n'induisent pas les mêmes modifications du MI, même si l'effet bénéfique sur l'hôte reste le même. De plus, parmi les différentes stratégies étudiées qui ciblent le MI et qui ont montré une certaine efficacité au niveau des lésions hépatiques (antibiotiques, TMF, probiotiques et prébiotiques), seuls les antibiotiques et la TMF permettent de modifier durablement le MI.

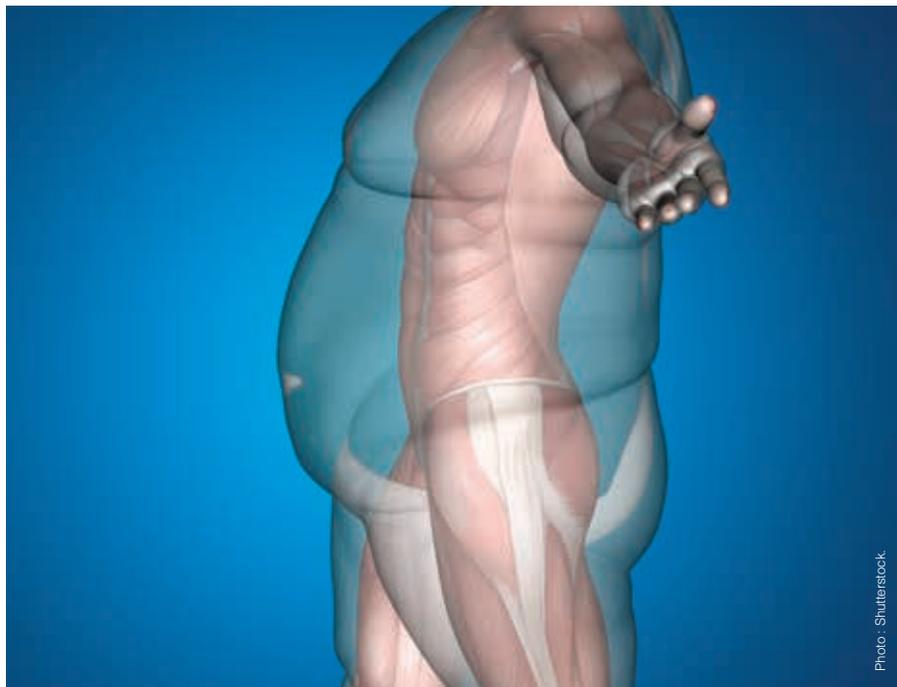


Photo : Shutterstock

Références

1. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, *et al*. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017 ; 66 : 569-580.
2. Sovran B, Planchais J, Jegou S, *et al*. Enterobacteriaceae are essential for the modulation of colitis severity by fungi. *Microbiome* 2018 ; 6 : 152.
3. Nicolai E, Boem F, Russo E, Amedei A. The gut-brain axis in the neuropsychological disease model of obesity: a classical movie revised by the emerging director "microbiome". *Nutrients* 2019 ; 11.
4. Llorente C, Jepsen P, Inamine T, *et al*. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal *Enterococcus*. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 837.
5. Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, *et al*. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017 ; 66 : 806-815.



March 23 & 24, 2019
Miami, FL (USA)
InterContinental Miami

RETOUR DE CONGRÈS



Par le Pr Francisco Guarner

*Unité de recherche sur le système digestif,
Hôpital université Vall d'Hebron,
Barcelone, Espagne*

FOCUS SUR LE GUT SUMMIT 2019

Lors de sa 8^e édition en mars dernier, le Gut Microbiota for Health World Summit 2019 a accordé une place prépondérante à l'alimentation et à la façon dont elle interagit avec le microbiome intestinal, en prévenant ou en favorisant les maladies.

ALIMENTATION ET MICROBIOME INTESTINAL

L'alimentation est un élément essentiel des interactions symbiotiques entre les microbes intestinaux et l'hôte. Elle est considérée comme l'un des principaux facteurs qui façonnent le microbiote intestinal tout au long de la vie, selon la revue réalisée par Jack A. Gilbert (UC, San Diego), Susan Devkota (Cedars-Sinai, Los Angeles) et Lipping Zhao (Rutgers, New Jersey). Les aliments apportent de nombreux substrats pour le métabolisme

microbien et le microbiote digestif est une usine chimique qui synthétise les métabolites importants pour la santé humaine. Les macro- et micronutriments influencent la structure et les fonctions de l'écosystème microbien intestinal. De fait, l'alimentation se trouve être le facteur d'impact le plus important dans la construction d'une composition microbienne partagée chez l'homme [1].

Les données déclaratives des participants au projet *American Gut* en matière d'alimentation [2] suggèrent que le nombre d'espèces végétales uniques consommées est en rapport avec la diversité microbienne plutôt qu'avec les données déclaratives des participants telles que « végétarien » ou « omnivore ». Une diversité microbienne plus élevée et une abondance plus grande d'espèces productrices d'acides gras à chaîne



MARS 2019



MIAMI, USA

courte (AGCC) ont été relevées chez les sujets consommant plus de 30 types de plantes par semaine comparativement aux sujets consommant moins de 10 types de plantes par semaine. Le métabolome fécal était également différent entre les deux groupes. De plus, les sujets consommant plus de 30 types de plantes présentaient une abondance de gènes de résistance aux antibiotiques significativement moindre par rapport aux sujets consommant au maximum 10 plantes.

La dysbiose intestinale est un état définissable ayant des implications mécaniques. Elle ne correspond pas à un simple changement de la diversité microbienne mais à une rupture de l'équilibre réciproque entre le microbiote et l'hôte, dans laquelle une alimentation inadéquate joue un rôle délétère. En cas d'homéostasie, le métabolisme des colonocytes est orienté vers

une phosphorylation oxydative, entraînant une consommation épithéliale d'oxygène élevée. L'hypoxie épithéliale qui en résulte contribue à maintenir une communauté microbienne dominée par les anaérobies obligatoires, lesquels se révèlent bénéfiques par la conversion des fibres en produits de fermentation (AGCC) absorbés par l'hôte. Les facteurs modifiant le métabolisme de l'épithélium, telles qu'une alimentation pauvre en fibres, augmentent l'oxygénation épithéliale, entraînant ainsi un accroissement des anaérobies facultatifs, un élément caractéristique de la dysbiose colique [3]. Ce changement de composition, commun à de nombreuses maladies chroniques chez l'homme, pourrait être associé au dysfonctionnement des colonocytes. Comme l'a souligné Susan Devkota, en cas de choix d'un régime alimentaire strict ou extrême, la consommation de fibres mixtes peut soutenir le microbiote et prévenir les carences en nutriments.

LA « GUILDE DES FONDATEURS »

Lipping Zhao a souligné que nos ancêtres consommaient beaucoup plus de fibres alimentaires que nous. La réduction des apports en fibres et la diminution de la prévalence des bactéries productrices d'AGCC pourraient expliquer de nombreuses maladies chroniques telles que le diabète de type 2. Dans un essai interventionnel, contrôlé et randomisé, conduit chez des patients chinois atteints de diabète de type 2 [4], des apports élevés en diverses fibres alimentaires (régime WTP) ont favorisé de manière sélective l'abondance d'un groupe de souches productrices d'acide acétique et d'acide butyrique dans l'intestin. Le régime WTP repose sur la consommation de céréales complètes, d'aliments médicinaux traditionnels chinois et de prébiotiques. Le régime WTP a amélioré l'homéostasie du glucose en réduisant l'hémoglobine glyquée, la glycémie à jeun et l'hyperglycémie provoquée par voie orale.

L'abondance des producteurs d'AGCC dans les selles correspondait aux résultats métaboliques et aux taux sanguins de glucagon-like peptide-1 et de peptide YY, qui induisent la sécrétion d'insuline.

En outre, la réduction du pH fécal par la production d'AGCC a été associée à l'inhibition des bactéries délétères qui favorisent l'inflammation et suppriment la production de glucagon-like peptide-1. En plus de fournir des AGCC qui sont directement bénéfiques pour l'hôte, ce groupe de producteurs d'AGCC a exercé des fonctions écologiques importantes dans le microbiote intestinal. Lipping Zhao a suggéré qu'il agit comme une « guilde des fondateurs » pour structurer le microbiote intestinal sain. Pour aider les patients à récupérer un microbiote intestinal sain, « cette guilde des fondateurs doit être réinoculée et rétablie », a-t-il précisé.

FODMAPS ET SII

Selon la revue réalisée par Magnus Simren (Université de Göteborg), le régime pauvre en oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*, FODMAPs) est désormais recommandé par près de 85 % des médecins dans le traitement des troubles fonctionnels intestinaux. Les essais cliniques suggèrent que certains patients ont une réponse favorable à court terme à un régime pauvre en FODMAPs, mais il n'est pas certain que ce conseil diététique soit nettement meilleur que le traitement diététique de première intention du SII. En particulier, l'utilisation à court terme du régime pauvre en FODMAPs a été associée à des changements potentiellement défavorables de la composition du microbiote intestinal, notamment une réduction des espèces participant à la fermentation (*Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* et *Clostridium* cluster XIVa) et une augmentation des scores à l'indice de dysbiose [5].

Un essai contrôlé randomisé a comparé les effets du régime pauvre en FODMAPs et des galacto-oligosaccharides (GOS) prébiotiques sur la composition du microbiote intestinal [6]. Les évolutions du microbiote fécal ont été différentes entre les deux groupes après une période de 4 semaines de traitement, notamment au niveau des bifidobactéries (augmentation dans le groupe prébiotique et diminution dans le groupe pauvre en FODMAPs) et *Bifidobacterium wadsworthia* (profil opposé).

Malgré ces effets différents sur le microbiote, les réductions des symptômes ont été très similaires dans les deux groupes. Il est intéressant de noter que la diminution des symptômes a persisté pendant le suivi de 2 semaines après l'arrêt de la consommation de prébiotiques, alors que les symptômes sont réapparus immédiatement après l'arrêt du régime pauvre en FODMAPs. La modulation du microbiote intestinal comme stratégie thérapeutique dans le SII semble prometteuse, mais son innocuité à long terme est un paramètre à prendre en compte. Les régimes qui réduisent les symptômes mais détériorent la santé intestinale (et la santé en général sur le long terme) ne doivent pas être le premier choix.

PRÉVENTION DE LA SEPTICÉMIE DU NOUVEAU-NÉ : LES SYMBIOTIQUES À L'ESSAI

La septicémie dans la petite enfance est responsable d'un million de décès par an dans le monde, la majorité d'entre eux se produisant dans les pays en voie de développement. Pinaki Panigrahi a présenté une étude interventionnelle pour prévenir la septicémie chez le nourrisson dans l'Inde rurale [7]. Une préparation symbiotique orale (*Lactobacillus plantarum* plus fructo-oligosaccharides) a réduit les septicémies et les décès de manière significative chez les nouveau-nés (rapport de risque : 0,60 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,48-0,74). Ce résultat suggère qu'une grande partie des septicémies néonatales dans les pays en développement pourraient être évitées grâce à un traitement probiotique-prébiotique.



Références

1. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018 ; 555 : 210-15.
2. McDonald D, Hyde E, Debelius JW, et al. American gut: an open platform for citizen science microbiome research. *mSystems* 2018 ; 3.
3. Byndloss MX, Pernetzsch SR, Bäuml A. Healthy hosts rule within: ecological forces shaping the gut microbiota. *Mucosal Immunol* 2018 ; 11 : 1299-305.
4. Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* 2018 ; 359 : 1151-6.
5. Bennet SMP, Böhn L, Störsrud S, et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut* 2018 ; 67 : 872-81.
6. Huaman JW, Mego M, Manichanh C, et al. Effects of prebiotic vs a diet low in FODMAPs in patients with functional gut disorders. *Gastroenterology* 2018 ; 155 : 1004-7.
7. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature* 2017 ; 548 : 407-412.



Photo : Gettyimages

REVUE DE PRESSE

❖ L'IMPACT DU MICROBIOTE DES PARENTS SUR LA SANTÉ DES ENFANTS

L'intestin de l'enfant est colonisé par les bactéries vaginales et fécales de la mère lors d'une naissance par voie basse. La colonisation microbienne de l'intestin commence durant la vie fœtale, même si son rôle est toujours débattu. Selon l'hypothèse des origines développementales de la santé et des maladies (*developmental origins of health and disease*, DOHaD), les conditions de vie fœtale auraient un impact sur les premiers stades de la vie du nouveau-né et leurs perturbations majoreraient le risque de maladies chroniques chez l'enfant.

Le Professeur Friedman a analysé la programmation développementale [1]. L'obésité, le diabète et l'alimentation occidentale chez la mère ont un impact sur les cellules souches, le système immunitaire et le microbiote intestinal de l'enfant. L'intestin du nouveau-né est d'abord colonisé par des micro-organismes aérobies et des anaérobies facultatifs, eux-mêmes remplacés par des anaérobies stricts. Ce phénomène modifie la signalisation immunitaire innée, les réponses immunitaires des cellules T auxiliaires et la tolérance aux endotoxines. L'obésité maternelle peut perturber la colonisation microbienne normale et majorer le risque ultérieur de maladies immunologiques et métaboliques. La prise d'antibiotiques pendant la grossesse augmente le risque d'obésité chez l'enfant. Les enfants nés de mères obèses possèdent une

plus faible quantité de deux familles de protéobactéries fécales. De plus, une alimentation riche en graisses chez la mère provoque une perte de bactéries-clés et diminue la diversité bactérienne du microbiote fécal de l'enfant.

Le régime alimentaire du père peut également avoir un impact sur l'état de santé des générations suivantes. Zhang *et al.* ont étudié l'impact d'une alimentation déséquilibrée dans un modèle animal [2]. Ils ont nourri des rats mâles de deux générations successives (F0 et F1) avec des aliments riches en graisses, en saccharose et en sel. Le groupe témoin a reçu une alimentation normale. L'alimentation enrichie a été associée à une élévation des taux d'aspartate-aminotransférase à la génération suivante (F2). L'alimentation déséquilibrée



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

a également été associée à un poids corporel plus élevé. Chez les femelles de la génération F2, l'indice de Shannon du microbiote intestinal indiquait une diversité significativement supérieure. La variation de l'abondance du genre bactérien a été associée à des anomalies de la fonction hépatique. L'alimentation déséquilibrée des générations F0 et F1 a été associée à une augmentation des taux sériques de cholestérol et de lipoprotéines chez les rats mâles de la génération F2.

Ces données suggèrent qu'une alimentation déséquilibrée chez les parents entraîne une dysbiose du microbiote intestinal chez les enfants et qu'elle pourrait majorer les risques de surpoids et de différentes maladies chroniques (diabète de type 2, maladies hépatiques et cardiovasculaires).



Photo : Shutterstock

❖ LE MICROBIOTE ŒSOPHAGIEN : CAUSE OU CONSÉQUENCE DES MALADIES ŒSOPHAGIENNES ?

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est courant dans les pays occidentaux. L'endobrachyœsophage (EBO), ou œsophage de Barrett, est une complication du RGO et constitue le principal facteur de risque d'adénocarcinome de l'œsophage, qui est associé à un taux de survie à cinq ans de moins de 20 %.

Une récente revue a analysé le rôle du microbiote œsophagien dans l'EBO et le cancer de l'œsophage [3]. L'œsophage est exposé aux micro-organismes oraux avalés ainsi qu'à ceux du contenu gastrique reflué. Le microbiote de l'œsophage est différent de celui de la bouche ou de l'estomac. Les premières bactéries détectées dans l'œsophage ont été *Streptococcus viridans* et les streptocoques du groupe D. Ultérieurement, six phyla ont été identifiés par PCR universelle ADNr 16S, notamment Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria et Fusobacteria, le genre *Streptococcus* étant le plus représenté. L'EBO et la dysplasie de haut grade ont été associés au nombre le plus élevé de bactéries. Chez les patients présentant une œsophagite et un EBO, le nombre de *Streptococcus* était diminué, tandis que celui des bactéries micro-aérophiles et anaérobies à gram négatif était augmenté.

L'EBO et l'adénocarcinome de l'œsophage sont associés à un nombre accru d'*Escherichia coli*. Une autre espèce à gram négatif détectée chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage est *Fusobacterium nucleatum*. Une dysbiose buccale peut également être associée à un risque accru de cancer de l'œsophage, alors que la présence d'*Helicobacter pylori* dans l'estomac semble constituer une protection contre ce cancer. Une dysbiose gastrique caractérisée par une augmentation de *Clostridiales* et *Erysipelotrichaceae* est associée au carcinome épidermoïde de l'œsophage. Des champignons, comme *Candida albicans* et *C. glabrata*, sont

aussi fréquemment détectés dans les échantillons œsophagiens de patients atteints d'un adénocarcinome de l'œsophage. Une étude épidémiologique a montré une association dose-dépendante entre l'utilisation de la pénicilline et l'augmentation du risque de cancer de l'œsophage. Les inhibiteurs de la pompe à protons modifient également les microbiotes gastrique et œsophagien.

Les données actuelles sur le microbiote œsophagien proviennent de populations de patients de petite taille, sélectionnées, symptomatiques et issues d'études transversales. Aucune conclusion ne peut donc être tirée quant à un lien de causalité éventuel entre le microbiote œsophagien et les maladies œsophagiennes. Seule une petite partie des patients présentant un EBO développent un adénocarcinome et des études plus approfondies sont nécessaires pour définir le rôle de la dysbiose œsophagienne dans la pathogenèse du cancer. L'impact des inhibiteurs de la pompe à protons sur le microbiote œsophagien et sur le risque de maladies œsophagiennes doit également être évalué [3].

L'œsophagite à éosinophiles (OeE) est une maladie inflammatoire allergique chronique constituant la première cause de dysphagie chez les enfants et les jeunes adultes des pays développés. L'OeE possède des caractéristiques inflammatoires communes aux autres maladies allergiques et l'exposition aux allergènes joue probablement un rôle central dans la pathogenèse de l'OeE. Capucilli et Hill ont analysé l'épidémiologie, la pathogenèse et le traitement de cette maladie [4]. Le microbiote œsophagien pourrait être impliqué dans la pathogenèse de l'OeE. L'œsophage est colonisé par des centaines d'espèces bactériennes et les membres des phyla Firmicutes et Bacteroidetes sont les plus courants [4]. Chez les patients présentant une OeE active, les genres

Streptococcus et *Atopobium* sont diminués alors que *Neisseria* et *Corynebacterium* sont augmentés. Une autre étude a montré que la quantité totale des bactéries œsophagiennes et celle du genre *Haemophilus* en particulier étaient augmentées dans l'OeE. Les inhibiteurs de la pompe à protons utilisés dans le traitement de l'OeE entraînent un enrichissement du phylum Proteobacteria. La charge bactérienne œsophagienne est augmentée chez les patients atteints d'OeE, indépendamment du traitement ou de la sévérité de l'éosinophilie au niveau de la muqueuse œsophagienne. Comme dans d'autres maladies allergiques et auto-immunes, la prise d'antibiotiques et l'accouchement par césarienne sont associés à un risque accru d'OeE [4].

Les études réalisées étaient transversales et il n'y a pas de données sur la stabilité du microbiote œsophagien dans le temps. Davantage d'études sont nécessaires pour définir le rôle du microbiote œsophagien dans la pathogenèse et l'activation de l'OeE.



Références

1. Friedman JE. Developmental programming of obesity and diabetes in mouse, monkey, and man in 2018: where are we headed? *Diabetes* 2018 ; 67 : 2137-51.
2. Zhang X, Dong Y, Sun G, et al. Paternal programming of liver function and lipid profile induced by a paternal pre-conceptional unhealthy diet: potential association with altered gut microbiome composition. *Kidney Blood Press Res* 2019 ; 44 : 133-48.
3. Ajayi TA, Cantrell S, Spann A, KS G. Barrett's esophagus and esophageal cancer: links to microbes and the microbiome. *PLoS Pathogens* 2018 ; 14(12).
4. Capucilli P, Hill DA. Allergic comorbidity in eosinophilic esophagitis: mechanistic relevance and clinical implications. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2019 [Publication en ligne avant l'impression].



Par Agnès Louvrier
Chef de gamme, Biocodex France

LA FRANCE INAUGURE L'UNIVERSITÉ DES MICROBIOTES

Engagé dans le partage des connaissances sur les microbiotes humains et expert du domaine, le Biocodex Microbiota Institute a mis en place la première édition de l'Université des microbiotes.

Entre décembre 2018 et février 2019, 8 villes ont accueilli des réunions scientifiques de haute qualité, animées par des experts de renom. Le but : proposer des échanges riches sur des thématiques variées et mettre l'accent sur l'importance de l'équilibre du microbiote intestinal dans la santé humaine. Véritable succès, ce « tour de France des expertises » a rassemblé plus de 500 professionnels de santé (médecins et pharmaciens), plongés au cœur de l'actualité du microbiote intestinal.

Lors de chaque soirée, le Pr Philippe Marteau (hôpital Saint-Antoine, Paris), a rappelé quelques-unes des connaissances fondamentales : la dysbiose, les pathologies digestives associées (gastroentérite, diarrhée associée aux antibiotiques, infection à *Clostridium difficile*, SII, MICI), mais aussi l'efficacité de certaines souches probiotiques dans ces maladies.



Aux côtés de Philippe Marteau, se sont succédés en fonction des villes :

- le Pr Harry Sokol (hôpital Saint-Antoine, Paris), qui a précisé l'indication de la transplantation fécale et mentionné les travaux de recherche en cours ;
- le Pr Gabriel Perlemuter (hôpital Antoine-Béclère, Paris) qui a expliqué le rôle du microbiote intestinal dans l'initiation et l'évolutivité de certaines pathologies hépatiques ;
- le Pr Pascal Derkinderen (CHU de Nantes) qui a développé les résultats des études suggérant le rôle des dysbioses dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives du système nerveux central ;
- le Pr Karine Clément (hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris) qui a présenté les preuves scientifiques permettant de démontrer l'implication du microbiote intestinal dans le déclenchement des maladies métaboliques ;
- le Pr Iradj Sobhani (hôpital Henri-Mondor, Créteil) qui a détaillé le rôle de certaines espèces bactériennes dans la genèse du cancer du côlon.



Vous pouvez retrouver chaque intervention, disponible en vidéo sur le site du Biocodex Microbiota Institute : www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/services/videotheque

APPEL À PROJET

❖ BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

L'appel à projets international 2019, consacré au thème « *Gut microbiota and drug metabolism* » et récompensé d'une bourse de 200 000 €, a connu son dénouement en mars dernier : le comité scientifique international a désigné le Professeur Emily Balskus (Chemistry and Chemical Biology - Harvard University, Cambridge, MA, USA) comme lauréate pour son projet « **Targeting gut microbial drug metabolism to enhance the treatment of Parkinson's disease** ».

Lors de la même séance, le comité a également décerné le « *Super Award* » 2019 au Dr Paul McLellan (Gastroentérologie et Nutrition - Hôpital Saint-Antoine, Paris, France). Primé pour son projet intitulé « **Use of the bacterial protein MAM as a biomarker of intestinal inflammation in Crohn's disease** », le gagnant concourait parmi les vainqueurs des 9 appels à projet nationaux 2018. Il s'est vu attribuer une bourse de 20 000 €, en complément de la bourse française de 25 000 €.

En 2020, l'appel à projets international portera sur le thème « **Role of microbiota in post-antibiotic or post-infectious functional bowel disorders** ». La date limite de réception des dossiers est fixée au 30 novembre 2019.

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



« PRO » DU NET

❖ BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

Le site Web de l'Institut fait peau neuve. Pour faciliter l'accès aux contenus disponibles et proposer de nouvelles rubriques, les home pages des accès « professionnels de santé » et « grand public » ont été entièrement refondues.

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

RENCONTRES

❖ RETROUVEZ BIOCODEX SUR LES CONGRÈS SUIVANTS :



❖ ESNM 2019
📅 5 AU 7 SEPTEMBRE
📍 LISBONNE, PORTUGAL



❖ UEG WEEK 2019
📅 19 AU 23 OCTOBRE
📍 BARCELONE, ESPAGNE



❖ APDW 2019
📅 12 AU 15 DÉCEMBRE
📍 CALCUTTA, INDE

❖ VOTRE AVIS NOUS INTÉRESSE

Lancée voilà deux ans, la newsletter Microbiota décrypte les dernières découvertes de la science en matière de microbiote intestinal et vise à faire découvrir l'incroyable richesse de ce domaine de recherche. L'heure du premier bilan est venue : pour savoir si elle correspond à vos attentes et pour recueillir vos suggestions, nous vous invitons à vous exprimer en ligne.

Participez à l'évolution de Microbiota en quelques minutes.



Et n'hésitez pas à vous abonner !

Rédacteurs en chef :

Dr Maxime Prost
Directeur Affaires médicales France

Camille Aubry, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

Équipe éditoriale :

Perrine Hugon, PharmD, PhD
Responsable communication scientifique

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

Synthèse :

Pr Iradj Sobhani
*Gastro-entérologie
Université Paris est Créteil (UPEC),
CHU Henri-Mondor, Créteil, France*

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 :

Dr Dragos Ciocan
*Hépatogastroentérologie
et nutrition, Hôpital Antoine-Béclère,
Clamart, France*

Pr Francisco Guarner
*Unité de recherche sur le système digestif,
Hôpital université Vall d'Hebron,
Barcelone, Espagne*

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 :
Enterococcus faecalis, BSIP*