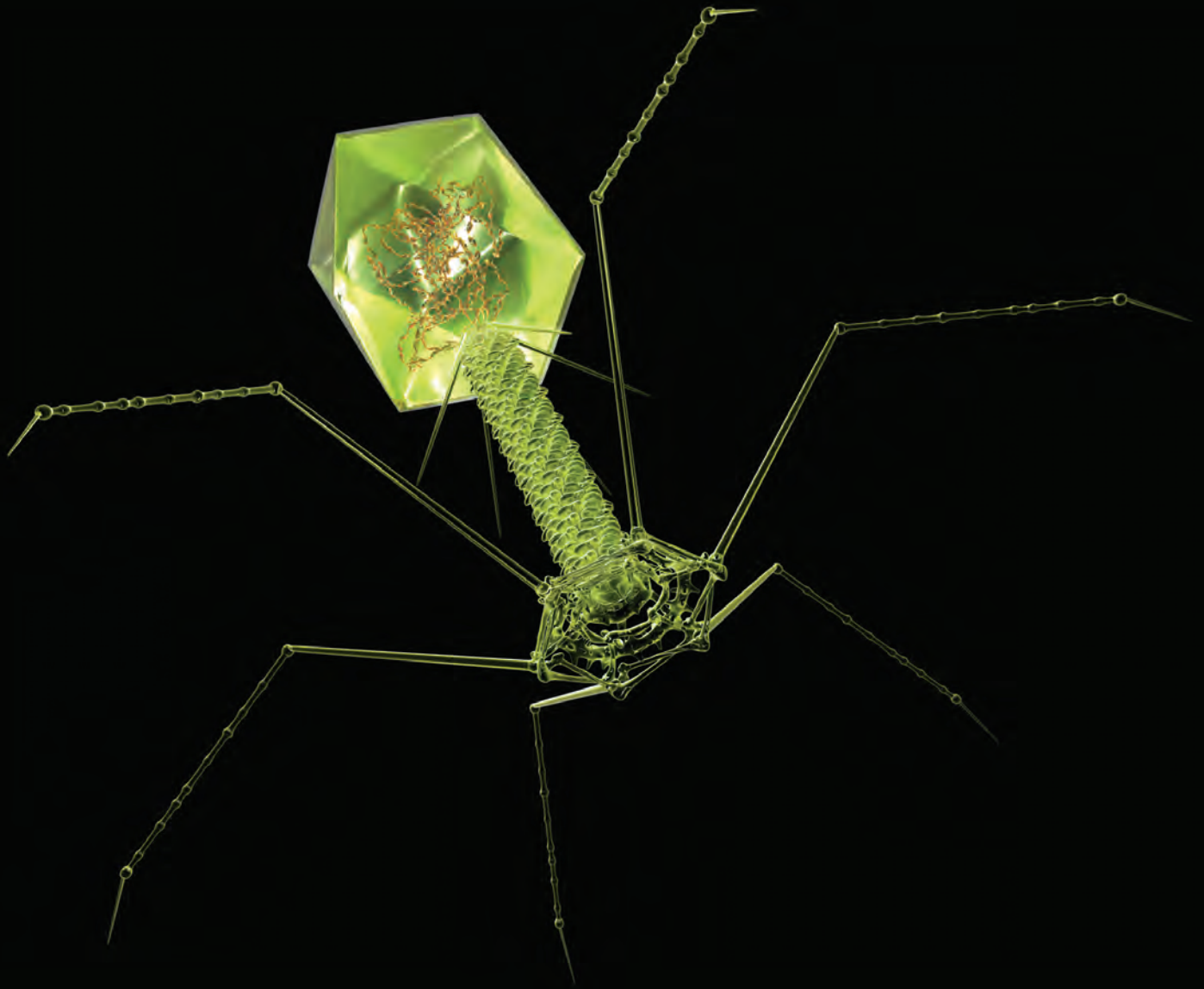


MICROBIOTA

10

NEWSLETTER BIOCODEX | JUILLET 2020



SOMMAIRE



ARTICLES COMMENTÉS

RUBRIQUE ADULTE
RUBRIQUE ENFANT

8



REVUE DE PRESSE

16



ACTUALITÉS

BIOCODEX MICROBIOTA
FOUNDATION

19

ÉDITO



Dr Maxime Prost
Directeur Affaires médicales
France



Camille Aubry, PhD
Responsable Affaires médicales
internationales

“ PARMIS LES FACTEURS DE RISQUE, LA PRISE D'ANTIBIOTIQUES AFFAIBLISSANT LE MICROBIOTE EST SOUVENT MISE EN CAUSE, MAIS ELLE N'EST DÉSORMAIS PEUT-ÊTRE PLUS LA SEULE ”

C

chers lecteurs, isolée pour la première fois en 1935 par Hall et O'Toole dans les fèces d'un nourrisson en bonne santé, *Clostridium difficile*, récemment renommée « *Clostridioides difficile* », est une bactérie commensale de l'intestin retrouvée chez 5 % des adultes et entre 15 et 70 % des enfants. Son nom d'espèce, *difficile*, reflète les difficultés rencontrées par ses découvreurs pour l'isoler et la faire croître en milieu de culture. Sa reclassification en *Clostridioides* il y a quelques années a aussi été complexe. Le genre *Clostridium* a été proposé en 1880 par Prazmowski en se basant sur l'espèce type *Clostridium butyricum* et est devenu l'« entrepôt » d'un grand nombre de bactéries Gram positif anaérobiques en forme de bâtonnet et formant des spores. Grâce à l'évolution des technologies de séquençage, la phylogénie du genre *Clostridium* a été redéfinie, démontrant une diversité phylogénétique très étendue dans celui-ci et le besoin de créer de nouveaux genres. La dénomination *C. difficile*, voire *C. diff.*, est mondialement utilisée, et un changement radical de nom aurait eu des conséquences à tous les niveaux. Une modification au niveau des hôpitaux (nom des tests et des résultats, codes pour les pharmacies, matériels épidémiologiques, manuels d'éducation), au niveau des organisations de santé nationales et internationales (sites Internet, littérature et documents officiels) mais aussi au niveau des industries pharmaceutiques et biotechnologiques aurait engendré un coût global très important. C'est pourquoi la lettre « C » a été conservée comme première lettre du nouveau nom de la famille *Clostridioides*, littéralement organisme similaire à *Clostridium*.

La responsabilité de *C. difficile* dans les colites pseudo-membraneuses a été démontrée en 1978. Vers la fin du XX^e siècle, l'incidence des infections à *C. difficile* a nettement augmenté, les plaçant au premier rang des infections nosocomiales, touchant tous les services des hôpitaux et devenant ainsi une menace urgente à traiter selon le CDC. Parmi les facteurs de risque, la prise d'antibiotiques affaiblissant le microbiote est souvent mise en cause, mais elle n'est désormais peut-être plus la seule : une étude parue en 2018 (commentée dans notre newsletter *Microbiota* d'octobre 2018) a montré le rôle potentiel du tréhalose, additif alimentaire largement utilisé, dans la virulence de certaines lignées épidémiques de *C. difficile*. En effet, certaines de ces souches seraient capables de n'utiliser que ce sucre, en faible quantité, comme source unique de carbone pour leur métabolisme aidant leur émergence et contribuant à leur virulence.

Dans ce numéro, le Pr Ianiri évoque l'importance du microbiote intestinal à la fois dans la physiopathologie et dans la prise en charge de l'infection à *C. difficile* : certains facteurs de risque (antibiotiques à large spectre, inhibiteurs de la pompe à protons) sont associés à une dysbiose et la modulation du microbiote (probiotiques, transplantation fécale) fait aujourd'hui partie des options envisageables pour prévenir ou traiter cette infection.

Très bonne lecture.

SYNTHÈSE

❖ MICROBIOTE INTESTINAL ET CLOSTRIDIODES DIFFICILE

Ces dernières années, l'infection à *C. difficile* (ICD) est devenue, au niveau international, un poids tout à la fois clinique et socio-économique, du fait d'une augmentation de la morbidité, de la sévérité, de la mortalité et du risque de récurrence de la maladie. Le microbiote intestinal joue un rôle considérable dans l'ICD, et ce pour de nombreuses raisons. Tout d'abord, la plupart des facteurs de risque de survenue d'une ICD, notamment le recours excessif aux antibiotiques à large spectre ou aux inhibiteurs de la pompe à protons, sont associés à un déséquilibre du microbiote intestinal. En outre, des modulateurs spécifiques du microbiote jouent un rôle dans la prévention (probiotiques spécifiques) ou le traitement (transplantation de microbiote fécal) de l'ICD. Dans cet article, nous allons examiner l'épidémiologie, les facteurs de risque et les traitements homologués de l'ICD, via une approche centrée sur le microbiote.



Par le Pr Gianluca Ianiro

Centre des maladies digestives,
Fondazione Policlinico « A. Gemelli »
IRCCS, Rome, Italie

Clostridioides difficile (*C. difficile*, anciennement *Clostridium difficile*) est une bactérie anaérobie stricte à Gram positif sporulée. Les spores permettent à *C. difficile* de rester dans l'environnement et de se disséminer à partir des sujets infectés. Des conditions particulières (comme la dysbiose induite par les antibiotiques) favorisent la germination des spores dans le côlon, qui prennent alors une forme végétative dont le résultat est l'infection clinique (infection à *Clostridium difficile* [ICD]). Pendant la phase d'infection, *C. difficile* produit deux toxines : l'entérotoxine A et la cytotoxine B qui endommagent les colonocytes et déclenchent la réponse inflammatoire, ce qui conduit à différents tableaux cliniques allant d'une colite d'intensité légère à une colite pseudo-membraneuse et un mégacôlon toxique [1].

Ces dernières années, l'ICD est devenue un enjeu sanitaire et économique considérable dans la plupart des pays. Des études réalisées aux États-Unis rapportent

une incidence de près de 453 000 cas et de près de 29 000 décès par ICD en 2011, et une incidence en Europe de 124 000 cas/an, avec près de 3 700 décès/an. L'augmentation de la morbidité, de la durée d'hospitalisation et de la mortalité contribue à l'impact économique majeur de l'ICD, qui représentait près de 5 milliards de dollars aux États-Unis en 2011 et près de 3,7 milliards d'euros en Europe en 2013 [2, 3]. Ces chiffres montrent que l'incidence des ICD a augmenté partout dans le monde, et ce pour différentes raisons. La première est le recours accru aux antibiotiques, qui sont un facteur de risque connu d'ICD. En outre, la diffusion de ribotypes spécifiques (principalement le ribotype virulent 027, mais également le 017 en Asie, le 018 en Italie, le 17 621 en Europe de l'Est et le 24 422 en Océanie) a permis le développement de cas groupés d'ICD. Le nombre de diagnostics a également augmenté du fait du développement de tests ultrasensibles (comme la PCR) et de la sensibilisation accrue auprès

des professionnels de santé. La principale cause de l'augmentation globale de l'incidence des ICD semble être le taux accru de récurrences. De 2001 à 2012, l'incidence annuelle des ICD récidivantes a augmenté de près de 189 %, alors que l'augmentation de l'incidence des ICD dans leur ensemble pendant la même période était de près de 43 % [2]. Dans la mesure où une infection récidivante a moins de chances d'être guérie par des antibiotiques qu'un premier épisode, elle est associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation, de la morbidité et de la mortalité.

Malgré cette augmentation des diagnostics d'ICD, un nombre considérable de patients atteints n'est toujours pas diagnostiqué, comme le montre l'étude EUCLID, ce qui augmente le risque de diffusion de la maladie.



L'ICD est la première cause de diarrhée infectieuse associée aux soins de santé, mais des données récentes suggèrent une augmentation des cas communautaires. À ce jour, près de 25 à 35 % des cas d'ICD sont d'origine communautaire, probablement par le biais de différentes voies de transmission féco-orale (zoonose et alimentation par exemple).

teurs de risque modifiables constitue une mesure de prévention contre les ICD. Les principaux facteurs de risque sont notamment l'âge, le recours aux antibiotiques et les inhibiteurs de la pompe à protons (Figure 1).

ANTIBIOTIQUES

Si les antibiotiques restent aujourd'hui des molécules indispensables à l'arsenal thérapeutique, il convient également de prendre en compte leurs effets indésirables sur le microbiote intestinal ; un nombre important de données montre en effet une association entre leur utilisation et de nombreuses maladies associées à la dysbiose, notamment l'ICD [5].



Le recours aux antibiotiques systémiques est le facteur de risque modifiable le plus important des ICD. Le microbiote intestinal peut être un élément déterminant dans la réussite ou l'échec de la colonisation du côlon par *C. difficile*, via des voies directes et indirectes. En principe, le déséquilibre du microbiote intestinal induit par les antibiotiques à large spectre peut avoir plusieurs conséquences conduisant à une ICD.

Tout d'abord, les antibiotiques peuvent détruire les bactéries commensales capables d'exercer une action directe contre *C. difficile* (grâce à la sécrétion d'un certain nombre de bactériocines) et également entrer en compétition avec le pathogène pour les nutriments (comme l'acide sialique et le succinate). Les bactéries commensales jouent également un rôle protecteur indirect par la régulation des acides biliaires.

Clostridium scindens a récemment été associée à une résistance à la colonisation par *C. difficile*. Cette bactérie possède un opéron inducible par les acides biliaires qui est capable de coder pour des enzymes déshydroxylantes qui transforment les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires. Les acides biliaires primaires favorisent la germination des spores de *C. difficile*, alors que les acides biliaires secondaires ont la capacité d'inhiber ce processus [6].

En corollaire, les patients souffrant d'ICD récidivante ont un profil microbien déséquilibré, caractérisée par une abondance relative plus importante de familles bactériennes nocives telles que *Enterobacteriaceae* et *Veillonellaceae*, et une abondance relative plus faible de familles bénéfiques, notamment *Ruminococcaceae*, *Bacteroidaceae* et *Lachnospiraceae*.

Un certain nombre de revues systématiques, seules ou avec méta-analyse, ont évalué le rôle de différentes classes d'antibiotiques dans la survenue d'ICD. Dans la première méta-analyse (1998), le recours

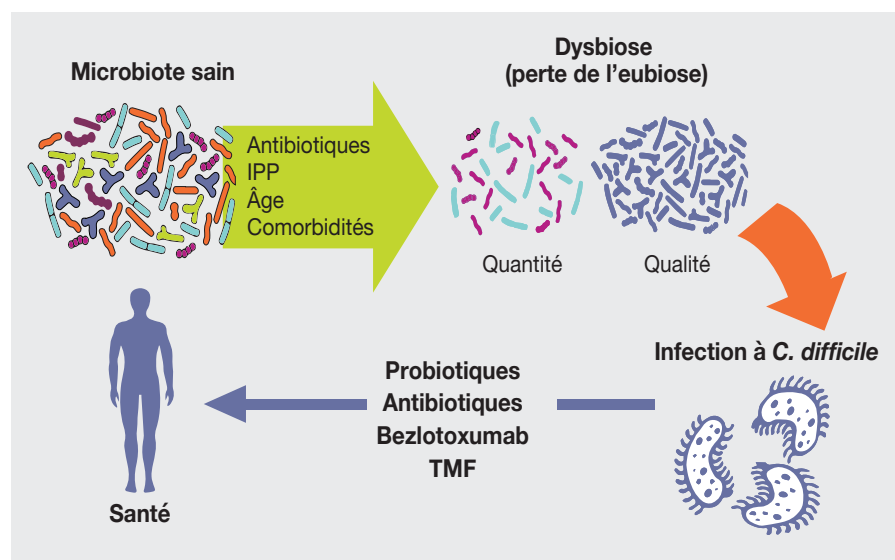
Les ICD nosocomiales et communautaires semblent différer à plusieurs égards. Tout d'abord, les patients atteints d'une infection nosocomiale ont davantage de risques de présenter un tableau clinique sévère, alors que ceux atteints d'une infection communautaire peuvent être des porteurs asymptomatiques, ce qui augmente le risque de diffusion de l'ICD. D'autre part, on sait que l'ICD communautaire se diffuse également chez les patients sans facteur de risque standard.

FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE D'UNE INFECTION À *C. DIFFICILE*

Bien que les mécanismes pathogènes exacts de l'ICD ne soient pas encore clairement établis, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés [4]. Il est important de les connaître car le contrôle des fac-

▼ FIGURE 1

Approche centrée sur le microbiote de l'infection à *C. difficile*



▼ TABLEAU 1

Antibiotiques prédisposant à une ICD

Fréquemment	Peu fréquemment	Rarement
Ampicilline et amoxicilline Céphalosporines Clindamycine	Tétracyclines Sulfonamides Érythromycine Chloramphénicol Triméthoprim Quinolones	Aminosides administrés par voie parentérale Bacitracine Métro­nidazole Vancomycine

aux antibiotiques a été associé à une multiplication par 6 du risque de survenue d'une ICD, avec un risque maximal pour les fluoroquinolones, la clindamycine et les céphalosporines. De plus, le recours aux antibiotiques s'est avéré être un facteur prédictif indépendant de la récurrence de l'ICD (risque relatif 1,76). L'un des facteurs-clés de la prévention des ICD est la promotion du bon usage des antibiotiques, et il est donc essentiel de connaître le risque d'ICD associé aux différentes classes d'antibiotiques (Tableau 1).

L'utilisation des antibiotiques suivants est associée à un doublement du risque d'ICD chez les patients hospitalisés : clindamycine, céphalosporines, carbapénèmes, fluoroquinolones, triméthoprim et sulfonamides. Dans la communauté, les antibiotiques sont associés à différents niveaux de risque de survenue ou de récurrence de l'ICD, à savoir : clindamycine (risque multiplié par 8 à 20), céphalosporines et fluoroquinolones (multiplication par 3 à 5), macrolides (multiplication par 2 à 3) [5].

INHIBITION DE L'ACIDITÉ GASTRIQUE

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement utilisés dans le monde entier pour le traitement de différents troubles gastro-intestinaux, notamment le reflux gastro-œsophagien, la hernie hiatale, la gastrite, l'infection à *H. pylori* (avec une antibiothérapie d'éradication) et l'ulcère gastroduodénal.

Dans l'ensemble, les IPP sont considérés comme des médicaments sûrs. Cependant, de nombreuses données montrent que le recours aux IPP est associé de façon significative à la survenue d'ICD.

En principe, les IPP peuvent majorer le risque de colonisation par *C. difficile* selon différents mécanismes, notamment la ré-

duction de la production d'acide pouvant conduire à une pullulation bactérienne de l'intestin grêle et à une dysbiose et l'augmentation des sels biliaires, qui peut favoriser la germination des spores de *C. difficile*. Enfin, le fait qu'un pH gastrique plus élevé constitue un environnement plus sûr pour les spores n'est pas clairement établi [6].

Les preuves cliniques d'une association significative entre les IPP et l'ICD proviennent de plusieurs revues systématiques et méta-analyses, avec des *odds ratios* allant de 1,26 à 2,34, selon les études (de 3 à 67, en fonction des méta-analyses).

La plupart des données sont hétérogènes et proviennent de cohortes observationnelles, donc des facteurs de confusion tels que les autres médicaments utilisés, et les comorbidités pourraient altérer la qualité de cette observation. Cependant, l'association entre les IPP et l'ICD est restée significative même après stratification selon le recours aux antibiotiques, à la fois dans les études de cohorte et les études cas-témoins.

Le rôle délétère des IPP s'est avéré plus prononcé dans les ICD communautaires, ce qui suggère une utilisation excessive chronique dans la communauté plutôt qu'à l'hôpital.

Plus spécifiquement, les IPP ont été associés non seulement aux ICD dans leur ensemble, mais également aux ICD récidivants, d'après plusieurs méta-analyses (comportant de 3 à 16 études), avec des *odds ratios* allant de 1,52 à 2,51, même si les définitions de la récurrence variaient significativement entre les études.

ÂGE

L'âge est l'un des facteurs de risque les plus connus de l'ICD primaire et récidivant.

Des preuves établies montrent que les taux d'ICD sont beaucoup plus élevés chez les adultes de plus de 65 ans que dans la population plus jeune. Dans une méta-analyse de 33 études, un âge supérieur à 65 ans a été identifié comme facteur prédictif indépendant de la récurrence de l'ICD (risque relatif 1,63).

Toutefois, l'âge est un facteur de confusion important dans la mesure où l'utilisation de différents médicaments favorisant les ICD (antibiotiques, IPP) est plus fréquente chez les personnes âgées. De plus en plus d'éléments suggèrent que le microbiote des patients âgés est moins sain (du fait d'une réduction de la diversité microbienne et d'une augmentation des espèces opportunistes), ce qui confirme par ailleurs le rôle du déséquilibre du microbiote dans l'ICD [7].



Photo : Shutterstock

COMORBIDITÉS

L'association entre l'ICD et certaines comorbidités a été étudiée de manière systématique. Dans une revue systématique, un risque d'ICD significativement plus élevé a été observé pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (OR 3,72), l'insuffisance rénale (OR 2,64), les cancers hématologiques (OR 1,75) et le diabète (OR 1,15). Cette observation était particulièrement vraie pour les ICD communautaires [7].

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE L'ICD

TRAITEMENT CLASSIQUE DE L'ICD

Traditionnellement, le métronidazole et la vancomycine sont les options thérapeutiques les plus courantes dans l'ICD, les deux étant utilisées en première ligne ; mais seule la vancomycine a été recommandée selon un schéma à doses dégressives et intermittentes pour traiter les récurrences [8].

Cependant ces dernières années, l'ICD est devenue plus difficile à traiter. Notamment, le métronidazole a montré des taux de guérison plus faibles que la vancomycine, de sorte que la vancomycine a été préférée au métronidazole pour les primo-infections également. Dans l'ensemble, la vancomycine perd également de son efficacité, et les taux de récurrences augmentent. On assiste en outre à l'émergence de souches hypervirulentes de *C. difficile*, notamment le ribotype 027, qui répond moins bien aux antibiotiques standard et qui est associé à des tableaux cliniques plus sévères [8].

Ces dernières années, la fidaxomicine (un antibiotique à spectre étroit) s'est montrée supérieure à la vancomycine dans le traitement des récurrences d'ICD. Cependant, son coût élevé et les récentes preuves de sa moindre efficacité par rapport à la transplantation de microbiote fécal (TMF) dans le traitement de l'ICD récidivante constituent des obstacles potentiels à son utilisation à grande échelle [9].

MODULATEURS THÉRAPEUTIQUES DU MICROBIOTE : LES PROBIOTIQUES ET LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL

Les probiotiques sont généralement considérés comme une option fiable pour rétablir un microbiote intestinal sain après une dysbiose, induite par exemple par une antibiothérapie. Dans l'ensemble, certains probiotiques se sont révélés efficaces contre la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA), qui est un effet indésirable fréquent de l'antibiothérapie [10-12]. Dans une méta-analyse de 21 essais randomisés, *Saccharomyces boulardii* a significativement réduit le risque de DAA (rapport de risques : 0,47) [11].

Dans la mesure où l'ICD peut être considérée comme un sous-groupe de DAA, l'efficacité des probiotiques dans la prévention des ICD a été évaluée. Une revue Cochrane a récemment montré, dans une méta-analyse de 23 essais, que les probiotiques sont à la fois sûrs et efficaces pour prévenir les ICD [13]. Cependant, seuls

des probiotiques spécifiques, notamment *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus casei*, un mélange de *L. acidophilus* et de *Bifidobacterium bifidum*, et un mélange de *L. acidophilus*, *L. casei* et *L. rhamnosus*, se sont révélés efficaces pour prévenir les ICD primaires après une antibiothérapie. En particulier, *S. boulardii* a montré son efficacité dans la prévention des ICD dans une cohorte de patients âgés hospitalisés, avec des économies potentielles à la clé. En effet, une étude canadienne a montré que l'utilisation de probiotiques préventifs avait permis d'économiser 518 \$/patient par rapport à la prise en charge habituelle et de réduire le risque d'ICD [11]. Cependant, d'autres études à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer le rôle de probiotiques spécifiques dans la prévention des ICD.



La TMF consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de guérir les troubles liés à la dysbiose. À ce jour, plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont montré que la TMF est extrêmement efficace pour guérir les ICD récidivantes (avec des taux de guérison pouvant atteindre 90 %).

Sur la base de ces résultats exceptionnels, les sociétés scientifiques ont inclus la TMF dans les options thérapeutiques pour les ICD récidivantes [14, 15]. On sait également que la TMF augmente la survie globale et réduit la durée d'hospitalisation chez les patients souffrant d'ICD récidivantes [16]. Bien que la TMF soit de plus en plus standardisée, elle reste encore sous-utilisée. Les approches qui garantiront à l'avenir une large diffusion de la TMF sont notamment la TMF par gélules et les médicaments à base de micro-organismes intestinaux.



Photo : Shutterstock

CONCLUSION

L'ICD est une maladie lourde qui touche principalement les patients présentant plusieurs facteurs de risque, dont la plupart sont associés à un déséquilibre du microbiote intestinal, notamment le recours excessif aux antibiotiques, aux inhibiteurs de la pompe à protons et l'âge. Du point de vue microbiologique, le profil microbien des patients atteints d'ICD est caractérisé par une importante dysbiose du microbiote intestinal. Des modulateurs thérapeutiques du microbiote se sont révélés efficaces pour prévenir (probiotiques spécifiques, certaines souches de *Lactobacillus* et *S. boulardii*) ou guérir (TMF) les ICD récidivantes, ouvrant la voie à une approche basée sur le microbiote pour la prise en charge de cette maladie.

Références

1. Query B, Galperine T, Barbut F. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. *BMJ* 2019 ; 366 : 14609. • 2. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, et al. Increasing incidence of multiply recurrent Clostridium difficile infection in the United States. A cohort study. *Ann Intern Med* 2017 ; 167 : 152-8. • 3. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA. Clostridium difficile spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol* 2014 ; 22 : 406-16. • 4. De Roo AC, Regenbogen SE. Clostridium difficile Infection: An Epidemiology Update. *Clin Colon Rectal Surg* 2020 ; 33 : 49-57. • 5. Ianaro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut* 2016 ; 65 : 1906-15. • 6. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol* 2016 ; 14 : 609-20. • 7. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018 ; 66 : 987-94. • 8. Furuya-Kanamori L, Stone JC, et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015 ; 36 : 132-41. • 9. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2019 ; 156 : 1324-32. • 10. Ianaro G, Murri R, Sciumè GD, et al. Incidence of bloodstream infections, length of hospital stay, and survival in patients with recurrent clostridioides difficile infection treated with fecal microbiota transplantation or antibiotics: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2019 ; 171 : 695-702. • 11. Cammarota G, Ianaro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017 ; 66 : 569-80. • 12. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; (12) : CD004827. • 13. Carstensen JW, Chehri M, Schønning K, et al. Use of prophylactic Saccharomyces boulardii to prevent Clostridium difficile infection in hospitalized patients: a controlled prospective intervention study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018 ; 37 : 1431-9. • 14. McFarland LV. Probiotics for the primary and secondary prevention of c. difficile infections: a meta-analysis and systematic review. *Antibiotics* 2015 ; 4 : 160-78. • 15. Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 42 : 793-801.



ARTICLE COMMENTÉ

RUBRIQUE ADULTE

LE RÉGIME MÉDITERRANÉEN MODIFIE LE MICROBIOTE INTESTINAL CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES, RÉDUIT LA FRAGILITÉ ET AMÉLIORE L'ÉTAT DE SANTÉ : L'ÉTUDE NU-AGE

Commentaire de l'article de Ghosh et al. Gut 2020 [1]



Par le Pr Harry Sokol

*Gastro-entérologie et nutrition,
Hôpital Saint-Antoine,
Paris, France*

Le vieillissement s'accompagne d'une détérioration de multiples fonctions organiques et d'une inflammation, qui, ensemble, contribuent à la fragilité. Il a déjà été montré, par les auteurs et d'autres équipes, que la fragilité était associée aux altérations du microbiote intestinal, d'autant plus dans un contexte de régime alimentaire peu varié. Le régime méditerranéen est reconnu comme étant associé à une bonne santé. Ici, les auteurs ont cherché à savoir si 12 mois de régime méditerranéen, reconnu associé à une bonne santé, pouvait modifier le microbiote intestinal, réduire la fragilité et améliorer les fonctions cognitives. Le profil du microbiote intestinal a été établi chez des sujets non fragiles ou pré-fragiles dans cinq pays européens avant et après l'adoption d'un régime méditerranéen pendant 1 an adapté aux sujets âgés (régime NU-AGE). Les résultats montrent qu'il est possible d'améliorer le régime alimentaire habituel afin de moduler le microbiote intestinal, ce qui favorise un vieillissement en meilleure santé.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

La fragilité qui accompagne le vieillissement implique la défaillance de plusieurs systèmes physiologiques et une activation persistante de la réponse inflammatoire immunitaire innée. La fragilité peut inclure le développement d'une inflammation chronique de bas grade, une altération de la fonction cognitive, une sarcopénie et le développement de maladies chroniques comme le diabète et l'athérosclérose. La modification des schémas alimentaires

telle que l'adoption d'un régime méditerranéen a été suggérée comme une stratégie thérapeutique majeure pour lutter contre la fragilité [2]. Le régime méditerranéen se caractérise par une consommation accrue de légumes, légumineuses, fruits, noix, huile d'olive, poisson et une faible consommation de viande rouge, produits laitiers et graisses saturées. L'adhésion à ce type d'alimentation est associée à une mortalité réduite et une activité antioxydante accrue, ainsi qu'à une réduction de l'incidence de plusieurs maladies et de l'inflammation. Plusieurs études ont

montré que l'adoption de ce régime est liée à une diminution de la fragilité. Au-delà de l'association négative avec la maladie, une adhésion plus élevée au régime méditerranéen a été associée à des changements bénéfiques dans la composition du microbiote intestinal (réduction de l'abondance des protéobactéries, augmentation des niveaux de production d'acides gras à chaîne courte [AGCC]). Pourtant dans le monde, peu de sujets âgés suivent ce régime et un grand nombre pâtissent d'une alimentation restreinte associée à un microbiote intestinal peu diversifié. Changer cela représente un défi majeur, notamment concernant les personnes en institution. Dans des travaux antérieurs, les auteurs ont utilisé une analyse bio-informatique pour identifier des taxons microbiens spécifiques qui sont progressivement perdus lors de la transition d'un microbiote diversifié de sujets sains à un microbiote peu diversifié de sujets fragiles. Dans une étude récente portant sur une intervention alimentaire de 6 mois avec supplémentation par 5 prébiotiques (jusqu'à 20 g/jour) chez des personnes âgées, plusieurs taxons microbiens ont été modifiés, mais aucun changement n'a été noté dans la diversité globale du microbiote ou concernant les marqueurs inflammatoires. Les auteurs ont donc estimé qu'une intervention diététique plus drastique était nécessaire. Le projet d'intervention alimentaire NU-AGE visait à étudier l'effet de l'administration d'un régime méditerranéen personnalisé pendant 12 mois dans une large cohorte



POINTS CLÉS

- Le vieillissement est associé à une détérioration de nombreuses fonctions et à une inflammation qui conduisent à la fragilité
- Un régime alimentaire méditerranéen induit une augmentation de l'abondance de taxons bactériens qui sont associés à une diminution de la fragilité
- Le rôle d'une augmentation de la production de certains métabolites bactériens, notamment des AGCC est suggéré dans les effets positifs du régime

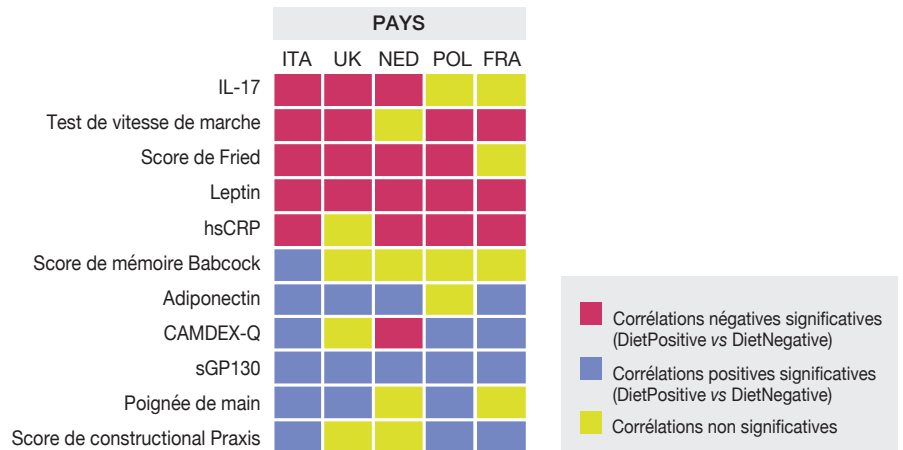
de plus de 1 200 personnes âgées de 65 à 79 ans, réparties dans cinq pays européens. Une association significative a été observée entre une adhésion accrue au régime méditerranéen et une capacité cognitive globale et une mémoire épisodique améliorées [3]. De plus, il a été démontré qu'une adhésion plus élevée réduisait le taux de perte osseuse chez les personnes atteintes d'ostéoporose et améliorait la fonction immunitaire innée, la tension artérielle et la rigidité artérielle [4-6]. Dans la présente étude, les auteurs ont analysé le microbiote intestinal d'un sous-groupe de sujets de l'étude.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Globalement, 612 sujets ont été analysés (289 témoins : 145 hommes, 144 femmes et 323 sous régime méditerranéen : 141 hommes, 182 femmes). À l'état basal, des différences en termes nutritionnel et de microbiote étaient observées entre les différents pays. Des associations entre le régime méditerranéen et le microbiote intestinal ont été mises en évidence. Parmi les taxons associés à une bonne adhésion au régime méditerranéen (DietPositive), on trouve une surreprésentation d'espèces comme

▼ FIGURE 1

Association entre l'abondance des taxons sensibles à l'alimentation et les différentes mesures de fragilité, de fonction cognitive et d'inflammation.



par exemple *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium* et *Roseburia*, dont une majorité sont associées à une bonne santé (incluant la production d'AGCC et des effets anti-inflammatoires). Inversement, des taxons ont été déplétés en cas d'adhésion forte à ce régime et certains ont été associés avec le diabète de type 2, le cancer colorectal, la cirrhose ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ces résultats suggèrent collectivement que l'adhésion au régime méditerranéen peut moduler le microbiote dans une direction positivement associée à la santé.

Enfin, les auteurs ont observé que l'abondance des taxons DietPositive étaient négativement corrélés à certains marqueurs inflammatoires (CRP ultrasensible – hsCRP et IL-17), et aux scores cliniques augmentés en cas de fragilité (scores de Fried, test de vitesse de marche). Au contraire, l'abondance de ces taxons était corrélée positivement à l'amélioration des fonctions cognitives (score de Constructionl Praxis, Score de mémoire de Babcock) et à la réduction de fragilité (poignée de main) et de deux marqueurs anti-inflammatoires (adiponectine et sGP130). La tendance opposée était observée avec les taxons DietNegative (Figure 1). L'analyse des profils de métabolites microbiens inférés a indiqué que le changement de microbiote modulé par l'alimentation était associé à une augmen-

tation de la production d'acides gras à chaîne courte/ramifiée et à une production plus faible d'acides biliaires secondaires, de p-crésols, d'éthanol et de dioxyde de carbone.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Ces résultats confirment que l'alimentation est un moyen efficace pour agir sur l'état de santé, au moins en partie, via une modulation du microbiote intestinal. On peut bien sûr conseiller d'adopter un régime méditerranéen chez les sujets âgés, mais la faisabilité d'une telle intervention nutritionnelle sur le long terme pose question. Cette étude ayant identifié des bactéries associées aux effets bénéfiques du régime méditerranéen, il ouvre la voie à leur utilisation sous forme de probiotiques de nouvelle génération. Ce type d'approche basée sur des bactéries issues du microbiote intestinal devrait être testé dans cette indication.

CONCLUSION

Cette étude met en lumière les interactions complexes entre alimentation, microbiote intestinal et santé. Elle suggère que les effets bénéfiques d'un régime méditerranéen sur la santé des sujets âgés passent, au moins en partie, par une modulation du microbiote intestinal.

Références

1. Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut* 2020 [Epub ahead of print].
2. An R, Wilms E, Masclee AAM, et al. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? *Gut* 2018 ; 67 : 2213-22.
3. Marseglia A, Xu W, Fratiglioni L, et al. Effect of the NU-AGE diet on cognitive functioning in older adults: a randomized controlled trial. *Front Physiol* 2018 ; 9 : 349.
4. Jennings A, Cashman KD, Gillings R, et al. A Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 (10 µg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: results of a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018 ; 108 : 633-40.
5. Maijo M, Ivory K, Clements SJ, et al. One-year consumption of a Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D3 supplements induced small scale but extensive changes of immune cell phenotype, co-receptor expression and innate immune responses in healthy elderly subjects: results from the United Kingdom arm of the NU-AGE trial. *Front Physiol* 2018 ; 9 : 997.
6. Jennings A, Berendsen AM, de Groot LCPGM, et al. Mediterranean-style diet improves systolic blood pressure and arterial stiffness in older adults. *Hypertension* 2019 ; 73 : 578-86.



Photo : Shutterstock

ARTICLE COMMENTÉ RUBRIQUE ENFANT

❖ MÉTAGÉNOMIQUE DU VIROME FÉCAL : EFFET CUMULATIF DE LA QUANTITÉ DE GLUTEN ET DES ENTÉROVIRUS SUR LE RISQUE D'AUTO-IMMUNITÉ DE MALADIE COËLIAQUE CHEZ DES ENFANTS PRÉDISPOSÉS – L'ÉTUDE TEDDY

*Commentaire de l'article original de Lindfors et al.
(Gut 2019) [1]*



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

raient induire une rupture de la tolérance orale du gluten et le développement de la maladie cœliaque.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Il s'agit d'une étude cas-contrôle nichée dans la cohorte de naissance TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) qui a inclus 8 676 enfants avant l'âge de 4 mois et demi avec un suivi de 15 ans. L'objectif principal de cette cohorte est d'identifier les facteurs génétiques et environnementaux associés au diabète de type 1 et à la maladie cœliaque. Après appariement en fonction des antécédents familiaux de diabète de type 1, sexe et site d'inclusion dans l'étude, 83 paires (enfants avec prédisposition et cas contrôle) ont été retenues dans l'analyse finale pour lesquelles les données du virome fécal étaient disponibles après introduction du gluten. Parmi ces paires, 16 avaient des antécédents familiaux de diabète de type 1. Lors du suivi, 28 des cas d'auto-immunité de maladie cœliaque ont développé la maladie.

De 3 mois à 2 ans, des échantillons de selles ont été recueillis tous les mois ; une recherche d'entérovirus, adénovirus, astrovirus, norovirus, réovirus et rotavirus a été effectuée. Tous les 3 mois, un questionnaire alimentaire était adressé pour recueillir les informations sur l'allaitement maternel

Une consommation de gluten plus élevée, de fréquentes infections gastro-intestinales et les adénovirus, entérovirus, rotavirus et réovirus ont été suggérés comme déclencheurs environnementaux de la maladie cœliaque (MC). Cependant, le lien entre la quantité de gluten ingérée et les expositions virales dans le développement de la maladie reste inconnu. Le but de cette étude était de savoir si des expositions virales distinctes, seules ou associées au gluten, augmentaient le risque d'auto-immunité de la MC chez les enfants génétiquement prédisposés. Elle conclut que l'exposition fréquente à des entérovirus entre 1 et 2 ans est effectivement associée à un risque accru d'auto-immunité de MC, l'effet cumulatif de l'interaction entre les entérovirus et une consommation de gluten plus élevée étant en cause.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

La maladie cœliaque est une pathologie auto-immune qui survient chez des personnes génétiquement prédisposées de génotype HLA DQ2 et/ou DQ8 positif. Elle est caractérisée par la présence d'une atrophie villositaire et d'une infiltration lymphocytaire au niveau de l'épithélium de l'intestin grêle. Le gluten présent dans l'ali-

mentation induit une réponse auto-immune dirigée contre la transglutaminase tissulaire. L'apparition d'anticorps anti-transglutaminase (TG) définit l'auto-immunité de la maladie cœliaque.

L'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes fait suspecter le rôle de facteurs environnementaux dans leur pathogénèse. Des études observationnelles suggèrent que des infections virales pour

▼ TABLEAU 1

Détections virales cumulées dans les échantillons de selles entre l'âge de 1 et 2 ans.

72 paires avaient des échantillons de selles disponibles. Les nombres de cas et de contrôles correspondent aux nombres d'enfants ayant au moins 1 séquence virale dans les selles.

Virus/sérototype	OR (IC 95%)	p value	Cas positifs (n)	Contrôles positifs (n)
Tout virus	1,60 (1,12 – 2,29)	0,01	59	58
HEV	2,56 (1,19 – 5,51)	0,02	31	16
HEV A	2,10 (0,67 – 6,60)	0,2	13	8
CVA	2,53 (0,73 – 8,78)	0,15	7	5
HEV B	2,64 (0,84 – 8,36)	0,1	15	7
CVB	6,00 (1,27 – 28,46)	0,02	16	6
Échovirus	2,27 (0,68 – 7,61)	0,18	11	6
HAdV	1,41 (0,99 – 2,02)	0,05	52	55
HAdV A	5,11 (0,71 – 36,63)	0,1	9	1
HAdV B	6,12 (0,55 – 67,70)	0,14	4	1
HAdV C	1,74 (0,82 – 3,70)	0,15	19	17
HAdV F	1,09 (0,23 – 5,11)	0,91	7	7
Astrovirus	0,70 (0,29 – 1,68)	0,42	13	18
Norovirus	1,04 (0,42 – 2,62)	0,93	10	11
Réovirus	NA	NA	1	0
Rotavirus	NA	NA	0	0

CVA, coxsackievirus A ; CVB, coxsackievirus B ; HAdV, adénovirus humain ; HEV, entérovirus humain ; NA, non applicable

et l'âge d'introduction des aliments contenant du gluten. Un relevé alimentaire sur 3 jours a permis de calculer les quantités de gluten ingérées à 6, 9, 12, 18 et 24 mois.

Le pourcentage d'échantillons de selles positives pour n'importe quel virus variait de 22 à 50 %, sans pic lié à l'âge, et celui des entérovirus de 0 à 21 % après 6 mois. Entre 1 et 2 ans, des entérovirus ont été détectés chez 31 cas vs 16 contrôles (**Tableau 1**). Le nombre cumulé d'échantillons de selles positifs pour n'importe quel virus était associé à un risque augmenté d'auto-immunité de maladie cœliaque (OR 1,60 ; $p = 0,01$), avec une association la plus forte pour les entérovirus (OR 2,56 ; $p = 0,02$).

Le risque d'auto-immunité de maladie cœliaque n'était pas augmenté par les infections virales survenant après l'âge d'introduction du gluten lorsque l'allaitement maternel était poursuivi. En revanche, après sevrage de l'allaitement maternel, sur les échantillons de selles recueillis entre 1 et 2 ans alors que le gluten avait été introduit, il existait une association entre le nombre cumulé de virus retrouvés (OR 1,41 ; $p = 0,05$) ainsi que d'entérovirus retrouvés (OR 2,47 ; $p = 0,03$) et le risque d'auto-immunité de maladie cœliaque. Il y avait une interaction significative entre la présence d'entérovirus retrouvés entre 1 et 2 ans et la quantité ingérée de gluten jusqu'à 2 ans sur le risque d'auto-immunité

de maladie cœliaque ($p = 0,03$). Ce risque augmentait avec la quantité de gluten ingérée : élevée (OR 8,3), moyenne (OR 2,9) et faible (OR 1,0) (**Figure 1**).

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Les résultats de cette étude ont un intérêt pour prévenir l'apparition d'auto-anticorps de la maladie cœliaque chez des enfants à risque. Pour cela, il faudrait faire attention aux quantités de gluten ingérées, notamment en cas d'exposition aux entérovirus, surtout lorsque l'enfant n'est plus sous allaitement maternel.



POINTS CLÉS

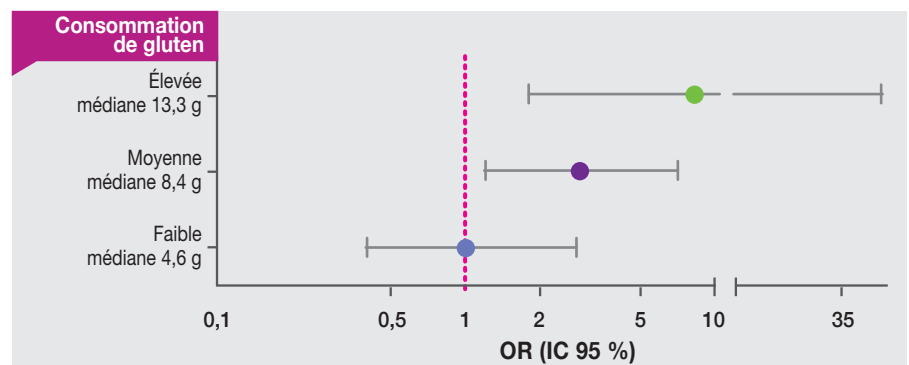
- Les facteurs environnementaux jouent un rôle dans la maladie cœliaque
- L'exposition aux entérovirus est un facteur de risque de développer des anticorps anti-transglutaminases chez des enfants HLA DQ2 et/ou DQ8 positifs
- Ce risque est potentialisé par des apports importants en gluten dans l'alimentation

CONCLUSION

Cette étude a montré qu'il existait une association entre les expositions digestives à entérovirus et le risque d'auto-immunité de maladie cœliaque chez des enfants génétiquement prédisposés. Ce risque est majoré par la quantité de gluten ingérée.

▼ FIGURE 1

Effet de l'exposition aux entérovirus entre l'âge de 1 et 2 ans et le risque d'auto-immunité de maladie cœliaque, stratifié par la consommation de gluten cumulée jusqu'à l'âge de 2 ans.



Référence

1. Lindfors K, Lin J, Lee HS, Hyöty H, et al; the TEDDY Study Group. Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut* 2019 [Epub ahead of print].

GUT MICROBIOTA FOR HEALTH

World Summit 2020



RETOUR DE CONGRÈS



Par le Pr Kristin Verbeke

Laboratoire Digestion et Absorption, Centre de recherche translationnelle sur les troubles gastro-intestinaux (TARGID), Département de médecine clinique et expérimentale, Louvain, Belgique

❖ GUT MICROBIOTA FOR HEALTH WORLD SUMMIT 2020



MARS 2020



MADRID, ESPAGNE

C'est dans des circonstances exceptionnelles en raison de l'épidémie de Covid-19 que le Gut Microbiota for Health World Summit de cette année s'est tenu à Madrid. Dans la mesure où de nombreux participants n'ont pas pu assister physiquement à l'événement, ce retour de congrès est un peu plus approfondi que ceux habituellement présentés dans cette Newsletter.

La 9^e édition de ce congrès a abordé différents aspects du microbiote, notamment les facteurs alimentaires et non alimentaires qui façonnent le microbiote intestinal ainsi que le rôle du microbiote intestinal dans la fonction cérébrale et la modulation du système immunitaire.

Lors d'une conférence inaugurale, Colin Hill (Cork, Irlande) a évoqué les obstacles à la traduction clinique de la recherche sur le microbiote. Il a appelé à adopter



au groupe témoin qui n'a pas adapté son régime alimentaire. Les taux fécaux de *Bacteroidetes* et de *Faecalibacterium prausnitzii* ont augmenté avec l'alimentation végétale, alors que les espèces *Bacteroides fragilis* ont diminué avec les deux régimes, mais dans une moindre mesure avec l'alimentation végétale. En outre, les modifications de la composition bactérienne étaient corrélées aux modifications des paramètres métaboliques.

INTERACTIONS MICROBIOTE-MÉDICAMENTS

Comme l'a souligné Rinse K. Weersma (Groningue, Pays-Bas), les médicaments interagissent avec le microbiote intestinal de différentes manières. Certains médicaments, comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) affectent la composition et la fonction du microbiote. L'augmentation locale du pH intestinal provoquée par la prise d'IPP entraîne une « oralisation » du microbiote intestinal du fait de la pénétration des bactéries d'origine buccale plus en profondeur dans le tractus gastro-intestinal. La metformine, un antidiabétique oral, affecte également la composition du microbiote intestinal avec un nombre accru d'*Akkermansia muciniphila* et une plus grande production d'AGCC, ce qui contribue à son effet antihyperglycémiant. Les immunothérapies n'ont pas directement d'impact sur le microbiote, mais comme celui-ci est impliqué dans l'homéostasie immunitaire, il détermine indirectement la réponse à ces médicaments anticanc-

les définitions des consensus et à utiliser un langage précis. L'objectif est une approche plus rigoureuse, davantage basée sur la quantification exacte de bactéries plutôt que sur des proportions et des abondances relatives. Pour cela, il faut prendre en compte la complexité liée à l'individualité du microbiote et maîtriser celle des chiffres afin de ne pas noyer le lecteur.

Il a également fait remarquer que le choix de la méthodologie, notamment entre méthodes biologiques et *in silico*, affecte significativement les résultats.

qui ont une alimentation occidentale riche en glucides raffinés et en graisses. Le passage d'une alimentation américaine standard à une alimentation végétale a modifié le microbiote de sujets obèses et considérablement amélioré leurs paramètres métaboliques, comme l'a indiqué Hana Kahleova (Washington DC, États-Unis). Les participants qui sont passés à une alimentation végétale pendant 16 semaines ont perdu 5,8 kg, dont environ deux tiers de graisses, et leur sensibilité à l'insuline était améliorée rapport

Par exemple, le microbiote fécal n'est qu'une approximation très vague du microbiote intestinal, la durée du transit intestinal affecte la composition du microbiote et le passage d'une méthode *in silico* à une méthode *in vivo* n'est pas toujours simple. La recherche sur le microbiote devrait être une science appliquant des normes strictes plutôt qu'un système de croyances.

LES FACTEURS ALIMENTAIRES QUI FAÇONNENT LE MICROBIOTE INTESTINAL

Des études transversales antérieures indiquaient déjà que la composition du microbiote fécal dépendait du régime alimentaire. En effet, les personnes qui suivent un régime alimentaire à base de plantes ont un microbiote plus diversifié, avec une proportion plus importante de bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte (AGCC) que les personnes



Photo : Shutterstock



Photo : Shutterstock

céreux. De plus, le microbiote modifie également l'activité de certains médicaments en les activant ou en les inactivant, ou alors en influençant leur toxicité. Par exemple, la transformation de la lévodopa par le microbiote intestinal réduit sa biodisponibilité pour le cerveau, ce qui pourrait en partie expliquer la variabilité des réponses des patients à ce médicament. Pour être actif, le promédicament sulfasalazine doit être clivé par azo-réduction bactérienne dans le côlon en 5-ASA et en sulfapyridine, alors que la digoxine, un glucoside cardiotonique, est inactivée par métabolisme microbien. Pour finir, la transformation par le microbiote intestinal de l'antiviral oral brivudine en bromovinyluracile joue un rôle dans la toxicité de ce médicament.

Athanasios Typas (Heidelberg, Allemagne) a souligné l'effet majeur des médicaments non antibiotiques sur le microbiote. Un criblage *in vitro* de 1 200 médicaments commercialisés vis-à-vis de 40 souches bactériennes intestinales représentatives a montré qu'au moins un quart des médicaments non antibiotiques ayant pour cible des cellules humaines inhibaient au moins une souche [1]. Cette inhibition *in vitro* se reflétait dans les effets secondaires de ces

médicaments chez l'homme et concordait avec les essais cliniques existants, ce qui montre la pertinence de cette stratégie de criblage. Il est intéressant de noter qu'il existait un chevauchement important au niveau de la sensibilité des souches bactériennes intestinales aux médicaments ciblant des cellules humaines et aux antibiotiques, ce qui a été attribué au fait que les mêmes pompes, transporteurs et mécanismes de détoxification sont utilisés pour les deux groupes de médicaments. Ces résultats suggèrent que la polymédication pourrait constituer un facteur important de résistance aux antibiotiques.

LE RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS L'AXE INTESTIN-CERVEAU

Ces 30 dernières années, le traitement des maladies mentales a très peu progressé. John Cryan (Cork, Irlande) a expliqué que le microbiote intestinal pourrait constituer une nouvelle cible pour améliorer la santé mentale, même si ce domaine n'en est qu'à ses balbutiements, car le microbiote intestinal affecte la santé mentale à différents stades de la vie. Le mode d'accouchement, qui a des conséquences sur le microbiote intestinal, a été associé à des troubles neurodéveloppe-

mentaux [2]. Les souris nées par césarienne présentent une réponse accrue au stress, une plus grande anxiété et des déficiences en matière de sociabilité. Ces effets peuvent être inversés en agissant sur le microbiote intestinal. Le fait que les souris axéniques présentent également un développement cérébral inapproprié, notamment avec des déficiences au niveau de la mémoire de la peur, une augmentation des douleurs viscérales et des déficiences sociales, confirme le rôle du microbiote gastro-intestinal. De plus, au début de l'adolescence, le cerveau est sensible aux signaux microbiens. Les souris ayant reçu une alimentation riche en graisses pendant l'adolescence présentaient des différences durables en termes de composition du microbiote intestinal à l'âge adulte, ainsi que des différences au niveau de l'expression de gènes en lien avec la neuro-inflammation ou la neurotransmission, même si aucun trouble du comportement avéré n'a été observé à l'âge adulte [3]. Chez des souris mâles âgées, des modifications du microbiote pour adopter un profil précédemment associé à des maladies inflammatoires ont été corrélées avec une plus grande perméabilité intestinale, une inflammation périphérique et des troubles du comportement, notamment des déficiences au niveau de la mémoire spatiale et un comportement plus anxieux.

Souvent appelée « hormone du bonheur », la sérotonine a en fait une fonction biologique beaucoup plus complexe. Elle est en effet impliquée dans la densité os-



Photo : Shutterstock

seuse ainsi que dans les fonctions neuronale, plaquettaire et gastro-intestinale, ce qui en fait une option intéressante pour améliorer la santé. La sérotonine est produite en majeure partie dans les tissus gastro-intestinaux. Jonathan Lynch (Los Angeles, États-Unis) a indiqué que le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la régulation de la production de sérotonine par l'hôte. En particulier, les bactéries sporulées indigènes stimulent la biosynthèse de sérotonine par la production de métabolites solubles qui transmettent directement les signaux aux cellules coliques. Cette induction de sérotonine médiée par les bactéries régule la motilité gastro-intestinale et la fonction plaquettaire chez la souris [4]. En outre, les concentrations de sérotonine dans la lumière intestinale modulent également la colonisation bactérienne dans l'intestin. L'abondance relative des bactéries sporulées, en particulier de *Turicibacter sanguinis*, augmente quand les taux de sérotonine dans la lumière intestinale sont

élevés. *T. sanguinis* exprime un récepteur homologue au SERT (transporteur de la sérotonine des mammifères) qui permet d'importer la sérotonine, entraînant l'expression de facteurs de sporulation et de transporteurs membranaires. Ces effets sont inversés par l'exposition à la fluoxétine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

MICROBIOTE INTESTINAL ET SYSTÈME IMMUNITAIRE

À la naissance, les nouveau-nés acquièrent des micro-organismes par transmission verticale de leur mère. Cette colonisation postnatale serait le principal stimulus pour le développement et la maturation du système immunitaire. À l'aide d'un modèle de colonisation transitoire de souris gravides, Kathy McCoy (Calgary, Canada) a démontré que, déjà pendant la gestation, le microbiote intestinal de la mère façonne la fonction du système immunitaire des petits. Les souriceaux axé-

niques nés de mères colonisées de manière transitoire présentaient des taux plus élevés de cellules de l'immunité innée dans l'intestin et une expression accrue de gènes codant pour les peptides antibactériens épithéliaux et le métabolisme des molécules microbiennes par rapport aux petits nés de mères axéniques [5]. Cette éducation du système immunitaire médiée par le microbiote intestinal maternel repose sur les anticorps de la mère transmis aux petits pendant la gestation et par l'intermédiaire du lait. De plus, le microbiote intestinal de la mère protège les petits d'une inflammation excessive. L'administration de lipopolysaccharides (LPS) a déclenché une réponse inflammatoire très importante chez les petits nés de mères axéniques, alors que cette réponse était atténuée chez les petits de mères colonisées.

La période comprise entre la naissance et le sevrage, c'est-à-dire au moment de l'introduction d'une alimentation plus diversifiée, est importante pour l'ontogenèse du système immunitaire, comme l'a souligné Gérard Eberl (Paris, France). L'expansion du microbiote intestinal qui se produit lors du sevrage induit une réponse immunitaire forte associée à l'induction des lymphocytes T régulateurs [6]. L'exposition de souris axéniques aux micro-organismes avant le sevrage entraîne cette réaction immunitaire (normale), alors qu'aucune réaction ne se produit quand les souris ne sont exposées aux micro-organismes qu'après le sevrage, ce qui indique que le système immunitaire doit être exposé aux micro-organismes dans une fenêtre de temps spécifique. L'empreinte pathologique générée a entraîné plus tard une susceptibilité accrue aux pathologies immunitaires. Le fonctionnement de la mémoire du système immunitaire doit encore être éclairci. Des données dans la littérature suggèrent une régulation épigénétique des gènes immunitaires et l'empreinte de l'expression des gènes dans les cellules myéloïdes ou stromales. L'hypothèse la plus probable est qu'une empreinte soit retrouvée dans de nombreuses cellules différentes, mais la signification de ce phénomène doit encore être analysée.



Photo: Shutterstock

Références

1. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M *et al.* Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018; 555 : 623-8.
2. Moya-Pérez A, Luczynski P, Renes IB, *et al.* Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis. *Nutrition rev* 2017; 75: 225-40.
3. Fülling C, Lach G, Bastiaansen TFS *et al.* Adolescent dietary manipulations differentially affect gut microbiota composition and amygdala neuroimmune gene expression in male mice in adulthood. *Brain Behav Immun* 2020 [Epub ahead of print].
4. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, *et al.* Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161, 264-76.
5. Gomez de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, *et al.* The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* 2016; 351, 1296-302.
6. Al Nabhani Z, Dulauroy S, Marques R, *et al.* A weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity* 2019; 50: 1276-1288.e1275.

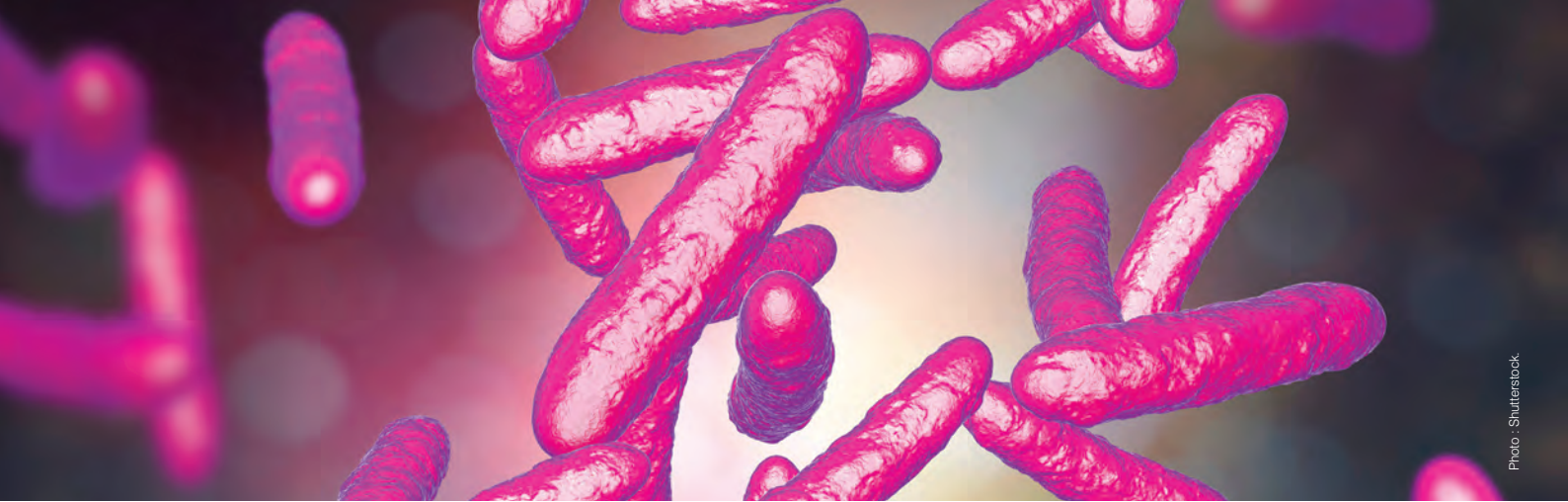


Photo : Shutterstock

REVUE DE PRESSE

MICROBIOTE VAGINAL

❖ LE MICROBIOTE VAGINAL POURRAIT PRÉDIRE LA SÉVÉRITÉ DE L'ENDOMÉTRIOSE

Perrotta AR, Borrelli GM, Martins CO, et al. The vaginal microbiome as a toll to predict rASRM stage of disease in endometriosis: a pilot study. *Reprod Sci.* 2020.

Les microbiotes intestinal et vaginal pourraient-ils prédire le stade de l'endométriose ? D'après cette étude, aucune différence n'a été détectée entre les échantillons des patientes et ceux des sujets témoins sains en termes de phases folliculaire et menstruelle du cycle menstruel. Au niveau individuel, la répartition des types d'états communautaires (*community state types*, CST) était significativement différente entre les deux phases. Chez les patientes, les unités taxonomiques opérationnelles (*Operational Taxonomic Units*, OTU) du genre *Anaerococcus* (en particulier *A. lactolyticus* et *A. degenerii*) étaient significativement différentes entre les stades 1-2 et les stades 3-4 de la maladie (classification révisée de l'*American Society for Reproductive Medicine*, rASRM). Les auteurs concluent que le microbiote vaginal pourrait prédire le stade de la maladie.



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

❖ MICROBIOTE VAGINAL ET CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Pourmollaei S, Barzegari A, Farshbaf-Khalili A, et al. Anticancer effect of bacteria on cervical cancer: molecular aspects and therapeutic implications. *Life Sci* 2020.

La dysbiose vaginale pourrait être liée à l'apparition, à la progression et à la stabilité du cancer du col de l'utérus (CCU), mais on ne sait pas si la relation entre les deux est causale ou corrélative. Afin de déterminer si les bactéries cervico-vaginales ont également un effet anticancéreux, l'utilisation des micro-organismes dans le traitement du cancer (en particulier le CCU) a été discutée dans cet article : probiotiques, immunothérapie à base de bactéries, toxines et spores bactériennes, vecteurs en thérapie génique, et inhibiteurs de l'angiogenèse tumorale. Certaines bactéries inhibent le CCU en activant les lymphocytes NK et la maturation des cellules dendritiques. Les autres mécanismes sont la production de composés cytotoxiques, la régulation de la différenciation des cellules immunitaires, et l'inhibition de la migration des cellules cancéreuses. En conclusion, les bactéries génétiquement modifiées pourraient constituer un traitement efficace du CCU à l'avenir. Des études portant sur une taille d'échantillon plus importante sont nécessaires pour évaluer cette option.



Photo : Shutterstock

❖ LE MICROBIOTE DU MEIBUM

Suzuki T, Sutani T, Nakai H, *et al.* The microbiome of the meibum and ocular surface in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020.

Le meibum empêche l'évaporation du film lacrymal de l'œil, permet l'homéostasie de la surface oculaire et possède son propre microbiote. Mais ce microbiote et celui des surfaces oculaires changent-ils avec l'âge ?

Cette étude montre que les échantillons de peau palpébrale prélevés chez les sujets jeunes présentaient une faible diversité α (indice de Shannon) et que *Probionibacterium acnes* et *Staphylococcus epidermidis* étaient les espèces dominantes. Les microbiotes du meibum et du sac conjonctival étaient différents de celui de la peau, et étaient caractérisés par un indice de diversité α élevé avec un grand nombre d'espèces bactériennes. Chez les sujets âgés, *Corynebacterium* sp. et les espèces appartenant à la famille des *Neisseriaceae* prédominaient au niveau de la peau palpébrale et l'indice de Shannon était significativement réduit au niveau du meibum et du sac conjonctival.

Les auteurs concluent que le microbiote du meibum est effectivement altéré avec l'âge, de la même manière chez les hommes que chez les femmes.



❖ VIEILLISSEMENT ET MODIFICATIONS DU MICROBIOTE

Huang S, Haiminen N, Carrieri AP, *et al.* Human skin, oral, and gut microbiomes predict chronological age. *mSystems* 2020.

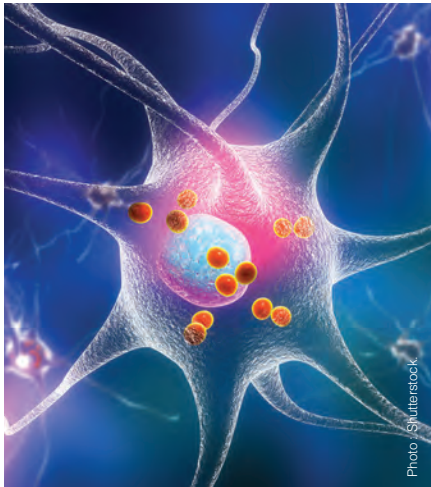
On sait que le microbiote intestinal évolue avec l'âge, et on observe le même phénomène avec les microbiotes buccal et cutané. Mais lequel permet le mieux de prédire le vieillissement ? Les auteurs ont évalué la diversité du microbiote sur près de 9 000 échantillons prélevés sur la peau, dans la salive et les intestins de sujets sains dans 10 études.

Les taxa enrichis chez les sujets jeunes (18 à 30 ans) semblaient plus abondants et répandus que les taxa enrichis chez les sujets âgés (> 60 ans) ; le vieillissement pourrait être lié à une perte de taxa clés. En comparaison aux microbiotes intestinal et buccal, celui de la peau était le meilleur prédicteur de l'âge (moyenne 3,8 ans $\pm$ 0,45 écart type). Les auteurs ont identifié des genres et familles comprenant des bactéries anaérobies (*Mycoplasma*, *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*) qui étaient corrélées négativement avec l'âge. Les modifications liées à l'âge de la physiologie de la peau (diminution de la production de sébum, augmentation de la sécheresse cutanée) et des réactions immunitaires de l'hôte pourraient être à l'origine de ces modifications du microbiote.



Photo : Shutterstock

MICROBIOTE INTESTINAL

❖ **BACILLUS SUBTILIS
ET MALADIE DE PARKINSON**

Goya ME, Xue F, Sampedro-Torres-Quevedo C, et al. Probiotic *Bacillus subtilis* protects against α -synuclein aggregation in *C. Elegans*. *Cell Rep*. 2020.

Pour mieux comprendre l'impact du microbiote intestinal sur la progression/sévérité de la maladie de Parkinson (MP) et sur les agrégats d' α -synucléine (α -syn) dans les corps de Lewy, les auteurs ont utilisé un modèle nématode *Caenorhabditis elegans*. Ils ont remarqué que les spores et les cellules végétatives d'une souche de *Bacillus subtilis* induisaient la formation d'un biofilm dans l'intestin du ver ainsi que la libération de métabolites bactériens. Ainsi, des voies protectrices telles que le métabolisme des sphingolipides ont été régulées de manière différenciée ; une élimination des agrégats d' α -syn préformés et une inhibition de l'agrégation des α -syn ont été observées chez les animaux jeunes et vieux. D'après les auteurs, les effets de cette souche en complément alimentaire devraient être davantage explorés dans le traitement de la MP.

❖ **IMPACT DES ANTIBIOTIQUES
SUR L'IMMUNOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE**

Iglesias-Santamaria A. Impact of antibiotic use and other concomitant medications on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *Clin Transl Oncol* 2020.

Le microbiote intestinal pourrait avoir un impact sur l'efficacité et la toxicité des traitements anticancéreux. D'après les résultats dont on dispose actuellement, il influence significativement la réponse au traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire (*Immune Checkpoint Inhibitor*, ICI). L'étude a évalué l'impact de l'utilisation des antibiotiques, des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), des corticoïdes et des opioïdes sur la réponse thérapeutique au traitement par ICI, définie d'après les critères iRECIST¹. Elle a montré que le recours aux antibiotiques en soi n'était pas associé à une réduction de l'efficacité du traitement par ICI, mais que des cures multiples ou prolongées d'antibiothérapie alteraient les résultats de l'immunothérapie. C'est la première étude qui montre que l'utilisation concomitante d'opioïdes, mais pas d'IPP ou de corticoïdes, est associée à de moins bons résultats du traitement par ICI.



¹ Critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) modifiés

ACTUALITÉS

APPEL À PROJET

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

À l'occasion de la parution de ce numéro estival, nous avons le plaisir et l'honneur d'annoncer que le Pr Premysl BERCIK (Hamilton, Canada*) a été désigné lauréat de la bourse internationale 2020 grâce à son thème de recherche, « *Clostridium difficile*-induced post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Study of the mechanisms and treatments ».

Distribution des candidatures à la bourse internationale 2020



Nous dévoilons également le thème de l'appel à projets 2021, en lien avec la santé mentale : « Functional effects of the human gut microbiome on autism ».

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

*Professeur de médecine (Dpt de gastroentérologie, Université Mc Master) et Gastroentérologue (Hamilton Health Sciences)

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 Gianluca Ianaro
*Centre des maladies digestives,
Fondazione Policlinico « A. Gemelli »
IRCCS, Rome, Italie*

Rubrique Adulte :

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

Rubrique Enfant :

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

Retour de congrès :

Pr Kristin Verbeke
*Laboratoire Digestion et Absorption,
Centre de recherche translationnelle
sur les troubles gastro-intestinaux
(TARGID), Département de médecine
clinique et expérimentale,
Louvain, Belgique*

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
Bât A / 30 rue Berthollet,
94110 Arcueil, France
www.jle.com*



Création graphique :
Agence Wellcom

Réalisation :
Scriptoria-crée

Crédits photographiques :
*Photo de couverture :
Bacteriophage (Enterobacteria phage T4)
GettyImages.*