

MICROBIOTA

11

NEWSLETTER BIOCODEX | DÉCEMBRE 2020



SOMMAIRE



SYNTHÈSE

MICROBIOTE INTESTINAL
ET MÉTABOLISME
DES MÉDICAMENTS

4



ARTICLES COMMENTÉS

RUBRIQUE ADULTE
RUBRIQUE ENFANT

8



MICROBIOTE
& COVID-19

RETOUR DE CONGRÈS

12



REVUE DE PRESSE

16



ACTUALITÉS

BIOCODEX MICROBIOTA
INSTITUTE

BIOCODEX MICROBIOTA
FOUNDATION

19

ÉDITO



Dr Maxime Prost
*Directeur Affaires médicales
France*



Camille Aubry, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

“ VÉRITABLE
USINE À ENZYMES,
LE MICROBIOTE
POURRAIT AVOIR UNE
INFLUENCE POSITIVE
SUR LES MÉDICAMENTS
EN MODIFIANT DES
PRÉCURSEURS INACTIFS,
OU NÉGATIVEMENT PAR
PERTURBATION DES
INTERACTIONS ENTRE
LA MOLÉCULE ET SON
RÉCEPTEUR. ”

C hers lecteurs, l'impact de certains médicaments sur la composition du microbiote, et par conséquent ses fonctions, est décrit depuis un certain nombre d'années. Les plus connus sont les antibiotiques, mais aussi les inhibiteurs de la pompe à proton ou encore la metformine. Mais à l'inverse, qu'en est-il de l'impact du microbiote sur les médicaments ? Observé et caractérisé plus récemment, le rôle du microbiote intestinal dans le métabolisme des médicaments pourrait expliquer l'efficacité variable de certains d'entre eux d'un individu à l'autre, dépendant de la composition de leur microbiote. Véritable usine à enzymes, le microbiote pourrait influencer positivement en modifiant des précurseurs inactifs, ou négativement par perturbation des interactions entre la molécule et son récepteur. Administrés par voie orale, mode le plus utilisé, ou par voie parentérale, où les métabolites peuvent atteindre les intestins *via* les sécrétions biliaires, tous les médicaments pourraient être impactés par le microbiote.

Dans ce numéro, le Pr Balskus nous explique, à travers différents exemples, l'implication du microbiote intestinal dans le métabolisme de certains médicaments et les conséquences sur leur efficacité. Elle décrit également les études en cours visant à identifier les molécules susceptibles d'agir sur l'activité métabolique du microbiote vis-à-vis de certains médicaments. Enfin, elle évoque l'importance de prendre en compte le rôle métabolique du microbiote dans le développement de nouveaux médicaments.

Un autre domaine dans lequel le microbiote serait aussi impliqué concerne les infections respiratoires. De récentes études semblent, en effet, montrer une réduction de certains genres bactériens producteurs de butyrate chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 (résultats préliminaires). De plus, 7 à 20 % des personnes atteintes de SARS-CoV-2 ont une diarrhée montrant aussi un impact au niveau intestinal.

Le Pr Trottein aborde ainsi l'axe « intestin-poumon » et évoque les modifications du microbiote intestinal observées lors des infections respiratoires virales ainsi que les conséquences de ces dysbioses. Il explique également le rôle crucial que joue le microbiote dans la lutte vis-à-vis des infections respiratoires et l'intérêt potentiel de le moduler pour les prévenir.

Bonne lecture.

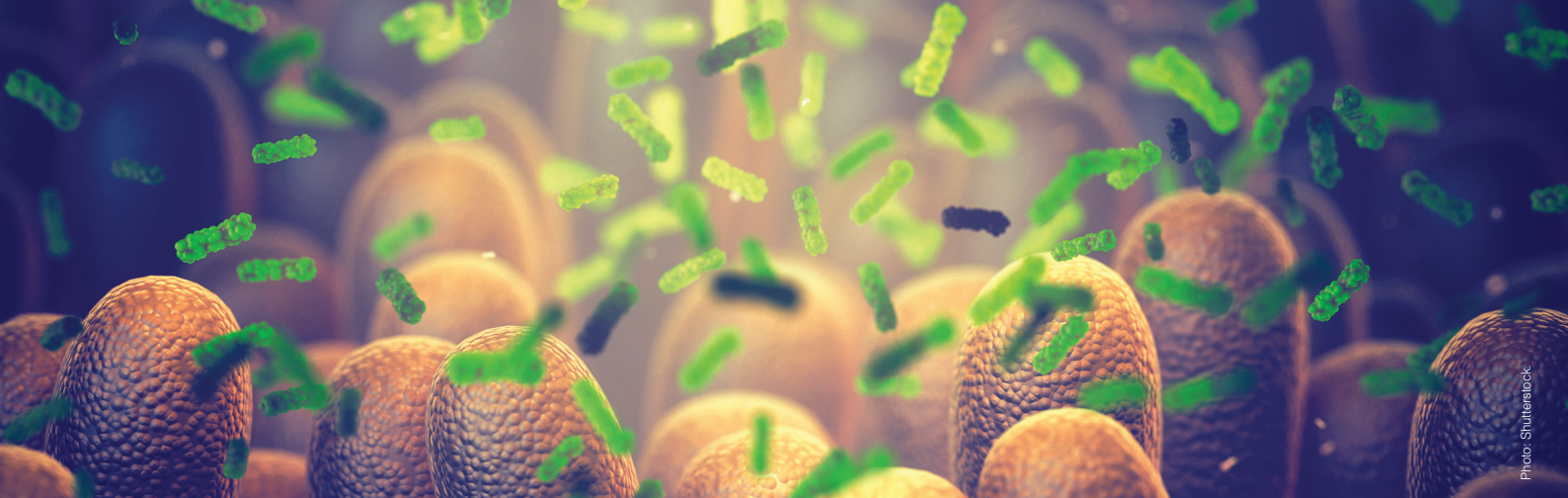


Photo: Shutterstock

SYNTHÈSE

❖ MICROBIOTE INTESTINAL ET MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS

Le microbiote intestinal transforme les structures chimiques des substances ingérées, y compris les médicaments à petites molécules administrés par voie orale. Ce métabolisme, qui peut considérablement varier d'un patient à l'autre, a un impact à la fois positif et négatif sur l'efficacité des médicaments et il peut également influencer sur leur toxicité. Son rôle potentiel dans la variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments est de plus en plus reconnu depuis ces 10 dernières années. Nous allons ici étudier ce phénomène en nous concentrant en particulier sur les récentes avancées réalisées et sur leur impact potentiel futur sur la prise en charge des patients et la découverte des médicaments.



Par le Pr Emily P. Balskus

Département de Chimie et de Biologie chimique, Université de Harvard, Cambridge, États-Unis

Les milliers de milliards de micro-organismes qui peuplent l'intestin humain possèdent un nombre de gènes bien plus important que le génome de l'hôte. Beaucoup de ces gènes codent pour des catalyseurs protéiques (enzymes) qui permettent aux micro-organismes intestinaux d'opérer un large éventail de réactions chimiques venant enrichir la chimie associée au corps humain. L'une des caractéristiques principales du métabolisme microbien intestinal est sa variabilité : à l'image de la composi-

tion du microbiote, les capacités métaboliques de cette communauté diffèrent selon les individus. À mesure que se poursuit le travail d'identification des liens entre le microbiote intestinal et la santé, il devient de plus en plus important de caractériser les transformations métaboliques microbiennes au niveau moléculaire.

L'une des propriétés majeures du microbiote intestinal est sa capacité à modifier chimiquement les structures des médicaments à petites molécules [1]. Les médicaments administrés par voie orale peuvent rencontrer les micro-organismes intestinaux soit avant d'être absorbés dans l'intestin grêle, soit dans le côlon si leur biodisponibilité orale est faible. Les médicaments administrés par voie orale ou injectés, ou leurs métabolites, entrent également en contact avec le microbiote s'ils sont excrétés par voie biliaire dans l'intestin. Dans la mesure où l'activité pharmacologique d'un médicament est directement liée à sa structure chimique, le métabolisme microbien peut avoir un effet important sur son action.

EFFETS DE LA MÉTABOLISATION DES MÉDICAMENTS PAR LE MICROBIOTE INTESTINAL

Le métabolisme microbien intestinal produit plusieurs conséquences en aval sur l'action et l'efficacité des médicaments (**Figure 1**). Comme le montrent les exemples des médicaments azoïques, la métabolisation de « promédicaments » (précurseurs inactifs) par des micro-organismes pourrait être nécessaire pour générer l'agent pharmacologique actif. La connaissance de ce phénomène est à l'origine de la conception de nouvelles stratégies basées sur les activités métaboliques microbiennes visant à libérer les médicaments de manière ciblée dans le côlon.

La métabolisation assurée par le microbiote intestinal peut également avoir des effets négatifs sur l'activité des médicaments en perturbant les interactions avec

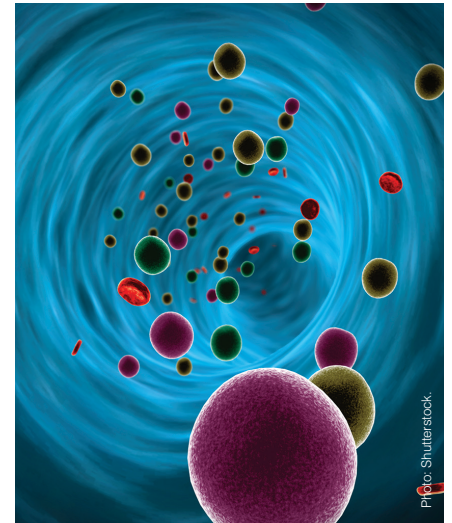


Les études de la métabolisation des médicaments par le microbiote intestinal ont débuté il y a plus de 80 ans quand on a découvert que l'antibiotique Prontosil, une molécule azoïque inactive vis-à-vis des isolats bactériens mais montrant une efficacité *in vivo*, subissait une réduction sous l'action du microbiote intestinal pour donner l'agent actif sulfanilamide. D'autres exemples ont été découverts depuis, souvent en lien avec l'observation d'une variabilité au niveau de l'efficacité ou de la toxicité chez les patients. Pourtant, malgré ces découvertes, ces activités ne sont généralement toujours pas prises en compte dans le développement ou l'administration des médicaments.

les cibles prévues chez l'hôte. Prenons l'exemple de la digoxine, une molécule naturelle utilisée pour traiter certaines affections cardiaques. Chez 5 à 10 % des patients, le microbiote intestinal réduit le cycle lactone $\alpha\beta$ -insaturé de la digoxine pour donner la dihydrodigoxine. Cette modification subtile opérée par la bactérie intestinale *Eggerthella lenta* réduit fortement l'affinité de liaison de la digoxine pour sa cible (la Na^+/K^+ ATPase) et entraîne donc une perte d'efficacité [2]. Un autre exemple est celui du principal médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson, la L-dopa. La métabolisation de la L-dopa en dopamine par des enzymes de l'hôte au niveau du cerveau est essentielle pour le soulagement des symptômes. La métabolisation de la L-dopa par le microbiote intestinal produit également de la dopamine [3,4]. Étant donné que la dopamine générée au niveau périphérique ne peut pas franchir la barrière hémato-encéphalique, cette activité pourrait réduire la quantité de L-dopa atteignant le cerveau.

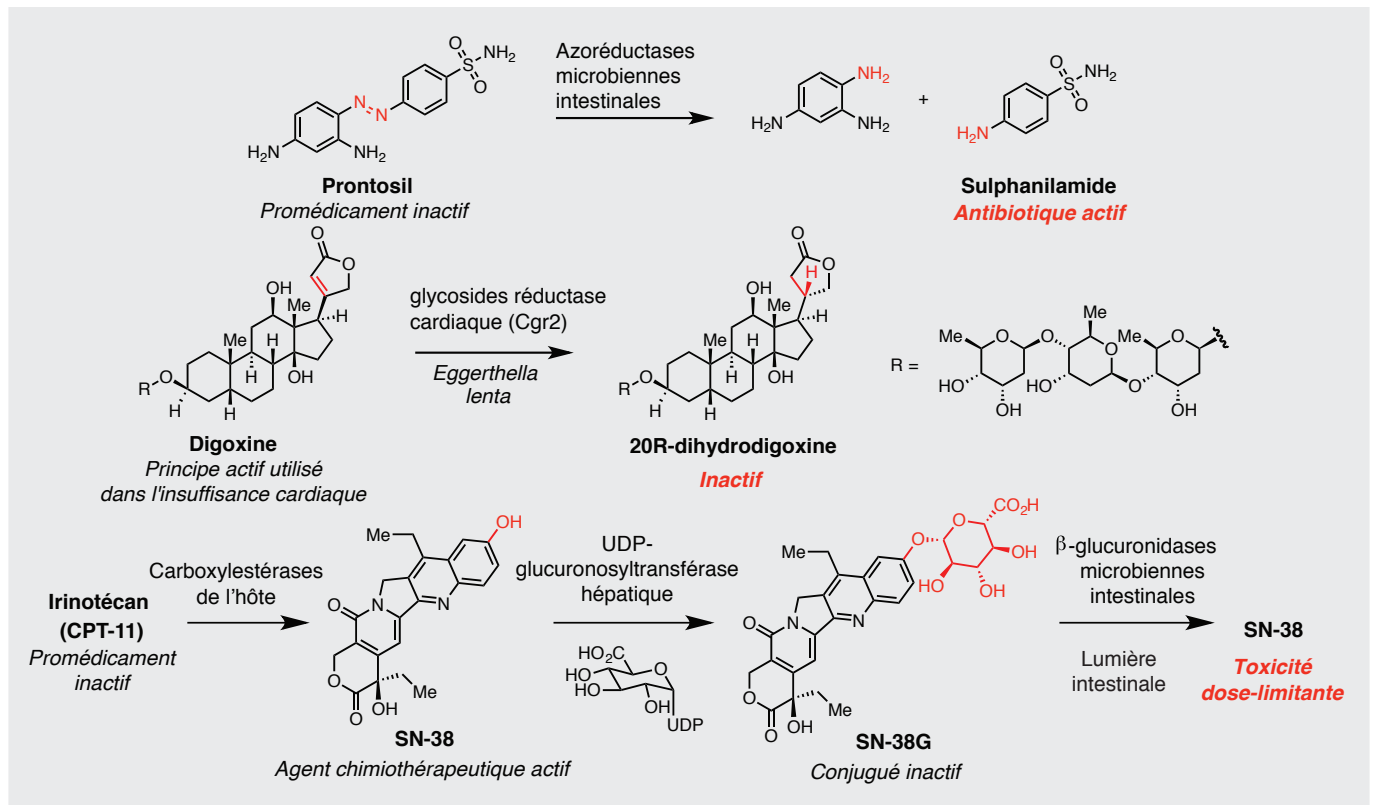
Pour finir, en plus de réduire l'activité, les modifications chimiques opérées par les micro-organismes intestinaux peuvent également produire une toxicité non voulue. Par exemple, le métabolisme microbien in-

testinal a été impliqué dans la létalité associée à la co-administration du médicament antiviral sorivudine et d'agents chimiothérapeutiques de type fluoropyrimidine. Il s'est avéré que le mécanisme en cause était la métabolisation, par le microbiote intestinal, de la sorivudine en bromovinyluracile. Ce métabolite inhibe en effet une enzyme clé de l'hôte impliquée dans la détoxification du 5-fluorouracile, ce qui augmente sa concentration à des niveaux létaux.



▼ FIGURE 1

Les différents effets de la métabolisation des médicaments par le microbiote intestinal





La chimie de la métabolisation des médicaments par le microbiote intestinal, qui a tendance à être réductrice et hydrolytique, est souvent distincte de celle des transformations de l'hôte, qui impliquent une oxydation des médicaments et une conjugaison avec des métabolites plus polaires pour faciliter l'excrétion. Le métabolisme microbien a souvent des effets inverses sur la disponibilité des médicaments en prolongeant leur circulation dans l'organisme. Cependant, les transformations induites par le microbiote n'ont pas besoin d'être différentes pour avoir un impact sur l'action des médicaments. En effet, de récentes études réalisées avec l'antiviral brivudine suggèrent que ces activités pourraient affecter la pharmacocinétique du médicament même quand elles sont identiques au métabolisme de l'hôte [5].

Une caractéristique importante de la métabolisation des médicaments par le microbiote intestinal est sa variabilité entre les patients, dont l'origine est la variabilité du microbiote intestinal. Même si certaines activités métaboliques sont retrouvées dans de nombreux micro-organismes, d'autres sont assurées par un petit sous-groupe peu abondant de la communauté intestinale. Le métabolisme peut varier entre des souches de la même espèce, et des bactéries même étroitement liées peuvent présenter des différences importantes au niveau de leur génome. Il n'est donc peut-être pas surprenant que la composition de la communauté soit souvent un mauvais facteur prédictif du métabolisme et que le métabolisme de certains médicaments puisse être rapide chez certaines personnes et absent chez d'autres. Cette variabilité a probablement des conséquences importantes mais incomplètement comprises pour les patients prenant différents médicaments à petites molécules.

COMPRÉHENSION DU MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS AU NIVEAU MOLÉCULAIRE

Afin de bien comprendre la métabolisation des médicaments par le microbiote intestinal, il faut établir des liens entre les activités individuelles et les micro-organismes, les gènes et les enzymes. L'identification des micro-organismes métabolisant des médicaments spécifiques est typiquement nécessaire pour permettre de réaliser les études des mécanismes en aval. Pour ce faire, on peut cribler les isolats microbiens intestinaux disponibles ou isoler les micro-organismes métabolisateurs directement dans des échantillons de microbiote intestinal complexe. Il faut ensuite relier les transformations d'intérêt aux gènes et aux enzymes. Cette étape est cruciale pour étudier le métabolisme dans des communautés intestinales complexes car les gènes codant pour les enzymes métaboliques permettent de détecter et de prédire les activités individuelles dans les génomes microbiens et les données de séquençage du microbiome. Le lien entre le métabolisme des médicaments et les gènes microbiens peut être établi de différentes manières, notamment par l'analyse rationnelle des génomes à la recherche d'enzymes possédant les capacités catalytiques requises, l'utilisation du séquençage de l'ARN pour identifier les gènes dont l'expression est spécifiquement augmentée en réponse à un médicament, et l'utilisation de la génomique comparative pour associer les gènes à des capacités métaboliques.

IDENTIFICATION DE NOUVELLES ACTIVITÉS MÉTABOLIQUES

En 2019, environ 60 exemples de métabolisation des médicaments par le microbiote intestinal avaient été rapportés. Deux récentes études ont utilisé des approches issues du criblage à haut débit et de l'expérimentation pour réaliser des recherches à grande échelle sur la métabolisation des médicaments par le microbiote intestinal, et ont ainsi fortement élargi l'éventail des transformations connues. Goodman et son équipe ont criblé 76 isolats bactériens intestinaux humains pour analyser leur capacité à métaboliser 271 médicaments à petites molécules et ils ont constaté que les



On estime que 70 % des micro-organismes intestinaux n'ont pas encore été cultivés et il est donc difficile de caractériser leurs activités. Donia et son équipe ont utilisé la métagénomique fonctionnelle, qui consiste à introduire dans un hôte hétérologue de l'ADN isolé directement dans un microbiote complexe, afin d'identifier une enzyme bactérienne intestinale métabolisant l'hydrocortisone [6]. Des enzymes métabolisant le cholestérol ont aussi été découvertes récemment dans des bactéries intestinales non cultivées en corrélant la présence de gènes microbiens dans les microbiomes aux données métabolomiques [7]. Ces deux stratégies pourraient être utiles pour étudier la métabolisation des médicaments par des micro-organismes non cultivés.

deux tiers des médicaments étaient modifiés par au moins un micro-organisme [8]. Le groupe de Donia a réalisé un criblage analogue sur 575 médicaments en utilisant un échantillon de microbiote intestinal de patient *ex vivo* et il a découvert 45 nouvelles transformations [6]. Ces travaux suggèrent que les médicaments susceptibles d'être ainsi métabolisés pourraient être plus nombreux que ceux précédemment identifiés. Toutefois, la grande majorité de ces activités nouvellement rapportées n'ont pas encore été confirmées *in vivo*, donc on ne connaît pas leur signification pour les patients.

MANIPULATION DE LA MÉTABOLISATION DES MÉDICAMENTS PAR LE MICROBIOTE INTESTINAL

Une fois que l'on sait que le microbiote intestinal transforme un médicament à petites molécules, la prochaine étape logique est de chercher à savoir comment cette

activité peut être contrôlée, à la fois pour évaluer les conséquences du métabolisme sur l'action du médicament et pour améliorer le traitement du patient si ce métabolisme s'avère nocif. Différentes méthodes ont été utilisées à cette fin. Grâce aux modèles animaux gnotobiotiques (animaux axéniques colonisés de manière contrôlée avec un microbiote défini), on peut comparer des communautés contenant des souches intestinales métabolisant les médicaments ou des mutants de délétion dépourvus d'activités spécifiques. L'utilité de cette approche a été parfaitement illustrée par les études du laboratoire de Goodman sur la brivudine [5].

Cependant, la manipulation génétique est difficile dans les communautés microbiennes complexes natives et des approches alternatives sont donc évaluées. Une stratégie potentielle consiste à utiliser les connaissances en matière de physiologie bactérienne intestinale pour guider la manipulation de l'environnement intestinal *via* des interventions alimentaires. Pour la digoxine par exemple, Turnbaugh et son équipe ont observé que la présence de L-arginine diminue la métabolisation de la molécule par *E. lenta* [2]. Ils ont ensuite montré que l'administration d'aliments riches en protéines à des souris gnotobiotiques colonisées avec *E. lenta* réduisait l'inactivation de cette molécule *in vivo*.

Une autre stratégie très intéressante consiste à identifier des petites molécules qui inhibent l'activité d'enzymes microbiennes intestinales métabolisant les médicaments, comme l'a montré le laboratoire de Redinbo dans ses études sur le métabolisme de l'irinotécan. L'irinotécan est un promédicament qui est métabolisé par les cellules de l'hôte en SN-38, inhibiteur actif des topo-isomérases. Le SN-38 est métabolisé par l'hôte par glucuronocouplage, produisant un conjugué inactif (SN-38G). Ce métabolite est excrété dans l'intestin où le glucuronide est éliminé par les enzymes bactériennes intestinales β -glucuronidases (GUS). Cette réactivation produit une toxicité dose-limitante au niveau du tube digestif. Le groupe

de Redinbo a utilisé le criblage à haut débit pour identifier des inhibiteurs sélectifs des enzymes bactériennes intestinales GUS, et il a montré que ceux-ci empêchaient la survenue des effets indésirables sévères causés par l'irinotécan dans un modèle murin [9]. Des travaux ultérieurs ont révélé que ces molécules augmentaient l'efficacité de l'irinotécan en limitant sa toxicité [10]. Ces travaux ont fourni une preuve très intéressante du concept du ciblage thérapeutique du métabolisme bactérien intestinal et sont à l'origine d'autres initiatives pour découvrir des inhibiteurs.

LES PROCHAINES ÉTAPES

Le développement d'inhibiteurs de GUS comme candidats thérapeutiques est une illustration de la manière dont la compréhension des mécanismes moléculaires de la métabolisation des médicaments par le microbiote intestinal pourrait bénéficier aux patients. Un autre domaine qui pourrait être transformé par ces connaissances est la médecine de précision. En effet, en comprenant comment des traitements spécifiques sont métabolisés par les micro-organismes intestinaux, les médecins pourraient un jour utiliser les données de séquençage du microbiome ou des tests diagnostiques basés sur le microbiote pour décider si, et de quelle manière, il convient de prescrire des médicaments particuliers.

La reconnaissance croissante du rôle de la métabolisation des médicaments par le microbiote intestinal pourrait également influencer sur le processus-même de découverte des médicaments. En raison de leurs associations passées avec des toxicités et des effets indésirables, de nombreux groupes fonctionnels dont on sait qu'ils sont transformés par les bactéries intestinales sont typiquement évités par les chimistes médicinaux. On pourrait imaginer découvrir de nouvelles transformations inattendues dans les premières phases du développement des médicaments, en criblant des micro-organismes individuels ou des communautés com-

plexes de patients à des fins de détermination du métabolisme *ex vivo*, de la même manière que l'on teste typiquement les candidats-médicaments afin d'analyser leur métabolisation par les enzymes de l'hôte. Les différences entre les modèles animaux et les êtres humains en termes de composition et de fonctions du microbiote intestinal devraient être prises en compte dans les études précliniques et cliniques. Enfin, il pourrait être opportun d'intégrer dans les essais cliniques le recueil d'échantillons de microbiote et leur analyse en termes de métabolisme du médicament. La mise en corrélation du métabolisme avec les différences au niveau de la toxicité ou de l'efficacité pourrait aider à interpréter les résultats de ces essais et à définir les populations de patients cibles.

CONCLUSION

En résumé, ces 10 dernières années ont été le témoin d'avancées considérables dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la métabolisation des médicaments par le microbiote intestinal et de ses conséquences sur l'efficacité des médicaments. Des travaux supplémentaires pour explorer ce domaine de recherche passionnant pourraient permettre de faire avancer la médecine de précision et la découverte des médicaments.



Références

1. Koppel N, Maini Rekdal V, Balskus EP. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science* 2017 ; 356 : eaag2770. • 2. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, Sirasani G, Balskus EP, Turnbaugh PJ. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Enterococcus faecalis*. *Science* 2013 ; 341 : 295-8. • 3. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, Balskus EP. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science* 2019 ; 364 : eaau6323. • 4. Van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, Castejon M, Keshavarzian A, van Dijk G, El Aidy S. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 310. • 5. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity. *Science* 2019 ; 363 : eaat9931. • 6. Javdan B, Lopez JG, Chankhamjorn P, et al. Personalized mapping of drug metabolism by the human gut microbiome. *Cell* 2020 ; 181 : 1661-9. • 7. Kenny DJ, Plichta D, Shungin D, et al. Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level. *Cell Host Microbe* 2020 ; 28 : 245-257. • 8. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R, Goodman AL. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature* 2019 ; 570 : 462-7. • 9. Wallace BD, Wang H, Lane KT, et al. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science* 2010 ; 330 : 831-5. • 10. Bhatt AP, Pellock SJ, Biernat KA, et al. Targeted inhibition of gut bacterial β -glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 ; 117 : 7374-81.

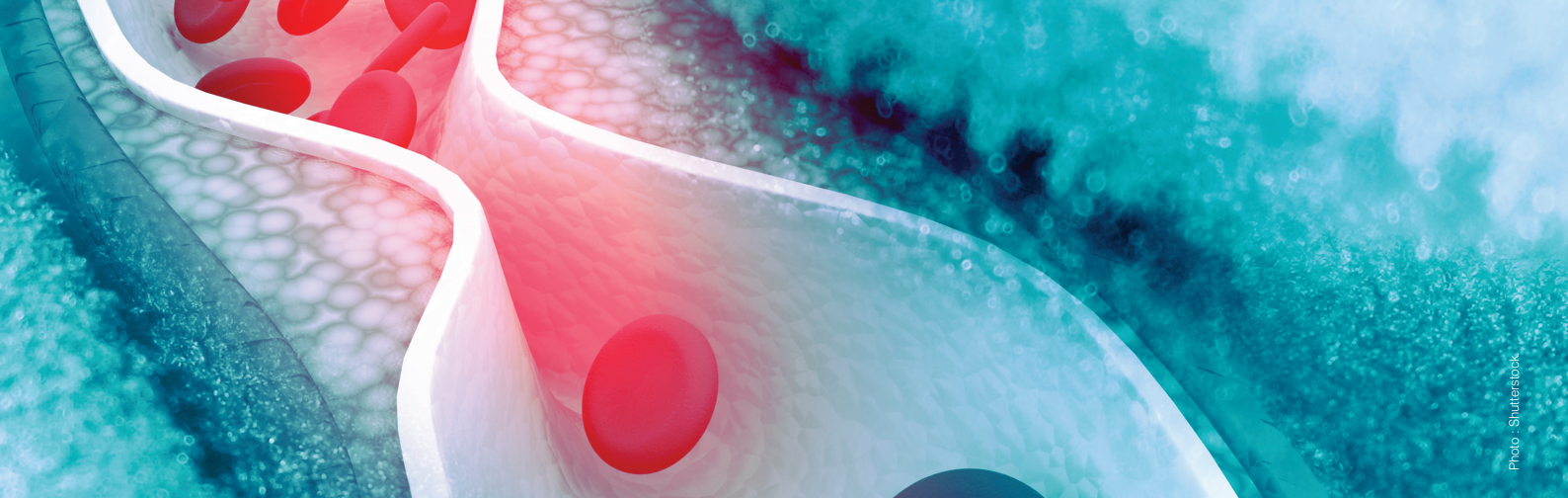


Photo : Shutterstock

ARTICLE COMMENTÉ

RUBRIQUE ADULTE

LE MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL PAR DES BACTÉRIES INTESTINALES HUMAINES NON CULTIVÉES INFLUENCE LE NIVEAU DE CHOLESTÉROL DE L'HÔTE

Commentaire de l'article original de Kenny et al. (Cell Host & Microbe 2020 [1])



Par le Pr Harry Sokol

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

Le microbiome humain possède des capacités métaboliques étendues, mais notre compréhension des mécanismes reliant les bactéries intestinales au métabolisme humain reste limitée. Dans leur article, les auteurs se sont concentrés sur la conversion par le microbiote intestinal du cholestérol en coprostanol, un stérol mal absorbé, pour l'identification d'enzymes fonctionnelles et de bactéries impliquées dans ce processus. En intégrant des données appariées de métagénomique et de métabolomique provenant de cohortes existantes avec des connaissances et des expériences biochimiques, les auteurs proposent de prédire et valider l'existence d'un groupe de cholestérol déshydrogénases bactériennes qui contribuent à la formation du coprostanol. Ces enzymes sont codées par les gènes *ismA* dans un groupe de bactéries non cultivées, qui sont répandues dans des cohortes humaines géographiquement diverses. Les individus hébergeant les bactéries intestinales contribuant à la formation du coprostanol ont des taux de cholestérol fécal significativement plus bas et un cholestérol total sérique inférieur avec des effets comparables à ceux attribués aux variations des gènes de l'homéostasie lipidique. Ainsi, le métabolisme du cholestérol par ces bactéries pourrait jouer un rôle important dans la réduction des concentrations intestinales et sériques de cholestérol, ayant un impact direct sur la santé humaine.

dans le régime alimentaire américain moyen), et les deux sources sont finalement transportées dans les entérocytes pour être conditionnées en particules de lipoprotéines et sécrétées dans le plasma. L'hypercholestérolémie est un facteur de risque des maladies cardiovasculaires (MCV), qui sont à l'origine d'un quart de tous les décès dans les pays industrialisés.

La réduction du transport du cholestérol dans l'intestin est une stratégie cliniquement validée pour abaisser le taux de cholestérol sérique. Une gamme de bactéries intestinales métabolisent et modifient les molécules alimentaires et dérivées de l'hôte dans l'intestin grêle. Étant donné que les deux sources de cholestérol traversent cet environnement, le microbiote intestinal pourrait influencer les taux de cholestérol sérique. En effet, le transfert de microbiote de donneurs humains avec des taux sériques élevés de cholestérol peut transmettre ce phénotype hypercholestérolémique chez la souris [2, 3]. D'autres études ont rapporté que l'administration d'espèces bactériennes particulières peut avoir des effets hypocholestérolémifiants [4]. Cependant, les mécanismes précis sous-tendant ces observations sont actuellement inconnus. Le microbiote intestinal pourrait exercer des effets hypocholestérolémifiants en métabolisant le cholestérol intestinal en coprostanol (**Figure 1**), qui réduirait la quantité de cholestérol absorbée par l'intestin.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Le cholestérol est une molécule biologique clé qui fonctionne comme un composant structural de toutes les membranes cellulaires animales et est un précurseur des hormones stéroïdes, de la vitamine D et des acides biliaires. Deux sources principales de cholestérol influencent sa concentration

dans le sérum : le cholestérol endogène synthétisé dans le foie et le cholestérol exogène dérivé de composants alimentaires d'origine animale (**Figure 1**). Le cholestérol synthétisé dans les hépatocytes est transporté vers la vésicule biliaire et est ensuite sécrété dans l'intestin grêle avec d'autres sels biliaires. Dans l'intestin, le cholestérol biliaire (~ 1-2 g/jour) se mélange au cholestérol alimentaire (~ 0,2-0,4 g/jour



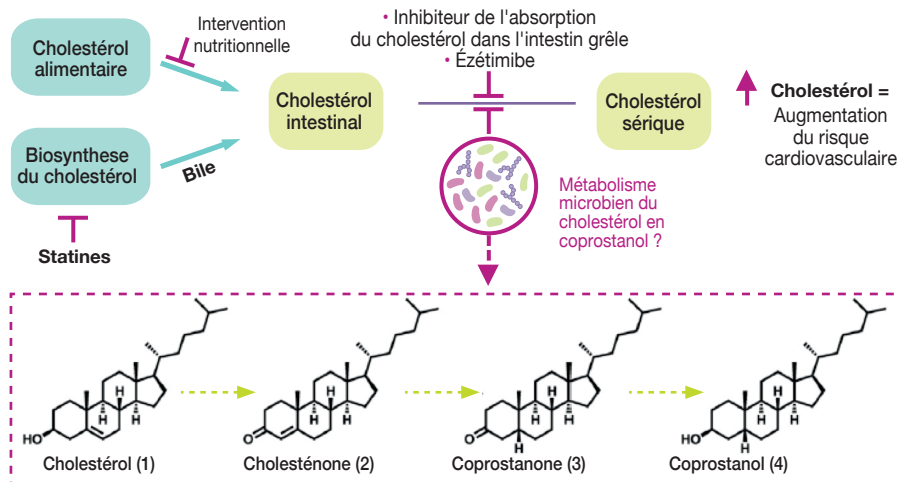
POINTS CLÉS

- Certaines bactéries du microbiote intestinal humain possèdent des enzymes, de la famille ismA, capables de dégrader le cholestérol
- La présence d'espèces ismA + dans le microbiote intestinal est associée à une diminution du cholestérol fécal et sérique chez l'homme
- L'effet des espèces ismA + sur le cholestérol sérique est comparable à celui de la génétique humaine

On sait depuis le début des années 1900 que cette transformation dépendante du microbiote se produit chez l'homme. Plusieurs bactéries intestinales générant du coprostanol avec des caractéristiques physiques et biochimiques similaires ont été signalées à partir de diverses sources, notamment des rats, des babouins et des humains. Cependant, la plupart de ces souches ne sont actuellement pas disponibles et n'ont jamais été séquencées. Les premiers travaux ont montré que la formation de coprostanol par ce groupe de bactéries intestinales passe par une voie de réduction indirecte impliquant l'oxydation initiale du cholestérol (1) en cholesténone (2), suivie de la réduction de la double liaison D4,5 pour former la coprostanone (3), et re-réduction ultérieure de la cétone pour générer du coprostanol (4) (**Figure 1**). Les enzymes bactériennes responsables de ce métabolisme n'ont jamais été identifiées. Plus récemment, d'autres rapports ont impliqué d'autres bactéries intestinales phylogénétiquement diverses dans la formation du coprostanol [5]. Alors que les efforts visant à élucider comment le métabolisme microbien intestinal du cholestérol affecte le taux de cholestérol sérique humain s'étendent sur plus de 100 ans, les éléments mécanistiques sont restés insaisissables en raison d'une compréhension limitée des bactéries intestinales, gènes et enzymes responsables de la formation du coprostanol.

▼ FIGURE 1 Les niveaux de cholestérol sérique sont importants pour la santé humaine et peuvent être modulés par une variété de facteurs, y compris le métabolisme potentiel du cholestérol par le microbiote intestinal.

Les taux de cholestérol intestinal sont influencés à la fois par le cholestérol alimentaire et celui de l'hôte. L'intervention par des changements de régime alimentaire ou l'utilisation de statines affectent les niveaux de cholestérol intestinal. Le métabolisme microbien intestinal du cholestérol peut également servir à réduire l'absorption du cholestérol dans l'intestin, entraînant une baisse du taux de cholestérol sérique. La voie proposée pour la conversion microbienne du cholestérol (1) en coprostanol (4) dans le microbiote implique les intermédiaires cholesténone (2) et coprostanone (3).



QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Les auteurs ont utilisé une stratégie multidisciplinaire pour la découverte d'enzymes bactériennes intestinales. Cette stratégie, basée sur des corrélations entre données de métagénomique et de métabolomique provenant de cohortes humaines existantes, a permis d'identifier et de caractériser une famille étendue d'enzymes de cholestérol déshydrogénase à partir d'un groupe de bactéries intestinales non cultivées qui interviennent dans le métabolisme du cholestérol en coprostanol. Tout d'abord, l'enzyme responsable de la première étape de dégradation du cholestérol, nommé ismA, a été identifiée dans *Eubacterium coprostanoligenes*, une bactérie déjà connue pour cette fonction. L'analyse des données de séquençages sur cohortes humaines a ensuite permis d'identifier des enzymes homologues dans un groupe de bactéries anaérobies non cultivées.

La présence de ces gènes ismA dans le microbiome était associée à la présence de coprostanol dans les selles et à une réduction fécale des taux de cholestérol. Enfin, pour démontrer le potentiel de ces

bactéries à influencer la santé humaine, les auteurs montrent que la présence de gènes ismA dans les métagénomiques humaines est associée à une diminution des concentrations de cholestérol total dans le sérum, comparable aux effets observés à partir de variants des gènes humains impliqués dans l'homéostasie lipidique.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Ensemble, ces résultats confirment le rôle du métabolisme bactérien intestinal dans la modulation des niveaux de cholestérol de l'hôte dans l'intestin mais, plus important, aussi au niveau systémique. Ces travaux ouvrent la voie à l'utilisation du microbiote intestinal comme biomarqueur prédictif du risque d'hypercholestérolémie et jettent les bases d'interventions thérapeutiques ciblées sur le microbiote.

CONCLUSION

Cette étude met en lumière le rôle du microbiote intestinal dans la dégradation du cholestérol avec des effets sur le niveau sérique de cholestérol. Le microbiote intestinal pourrait prochainement être une cible pour les thérapies hypocholestérolémiantes.

Références

1. Kenny DJ, Plichta DR, Shungin D, et al. Cholesterol metabolism by uncultured human gut bacteria influences host cholesterol level. *Cell Host Microbe* 2020 ; 28 : 245-57.
2. Le Roy T, Lécuyer E, Chassaing B, et al. The intestinal microbiota regulates host cholesterol homeostasis. *BMC Biol* 2019 ; 17 : 94.
3. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018 ; 555 : 210-5.
4. Parks DH, Imelfort M, Skennerton CT, Hugenholtz P, Tyson GW. CheckM: assessing the quality of microbial genomes recovered from isolates, single cells, and metagenomes. *Genome Res* 2015 ; 25 : 1043-55.
5. Gerard P, Lepercq P, Leclerc M, Gavini F, Raibaud P, Juste C. Bacteroides sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol* 2007 ; 73 : 5742-9.



Photo : Shutterstock

ARTICLE COMMENTÉ

RUBRIQUE ENFANT

PROFILAGE DU MICROBIOTE FÉCAL ET DU MICROBIOTE MUQUEUX DIGESTIF COMBINÉ AU SYSTÈME IMMUNITAIRE INTESTINAL CHEZ DES NOUVEAU-NÉS AFFECTÉS PAR DES ATTEINTES ISCHÉMIQUES INTESTINALES

Commentaire de l'article original de Romani et al. (Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2020 [1])



Par le Pr Emmanuel Mas

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

Le microbiote des premières semaines de vie joue un rôle crucial dans la santé en agissant comme une barrière contre l'invasion des pathogènes et en maintenant l'homéostasie immunitaire intestinale. Une altération de l'écologie du microbiote fécal (MF) a été signalée chez des nouveau-nés atteints d'ischémie intestinale. L'objectif de cette étude était de décrire, chez ces patients, le MF, le microbiote des muqueuses (MM) et l'immunité des muqueuses.

Quatorze nouveau-nés ont subi une résection intestinale en raison d'une ischémie intestinale. Sur la base de la gravité des lésions, deux groupes ont été identifiés : ischémie intestinale étendue (IIE) et ischémie intestinale localisée (IIL). Cette étude a montré la variation du MF et du MM dans les groupes IIE et IF.

intestinale est présente, de même qu'un processus inflammatoire. L'utilisation d'antibiotiques et d'anti-acides favorise la dysbiose et augmente aussi le risque de survenue d'ECUN.

D'autres atteintes ischémiques et inflammatoires peuvent aussi affecter les nouveau-nés, comme le volvulus du grêle et les perforations localisées digestives.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Cette étude pilote monocentrique a caractérisé le MF et le MM ainsi que les cellules mononucléées de la lamina propria et les cytokines pro-inflammatoires de deux groupes de nouveau-nés à terme ou prématurés. Sept enfants avaient une ischémie intestinale étendue (IIE) (5 ECUN, 1 volvulus du grêle et 1 ischémie colique totale) et 7 enfants une ischémie intestinale localisée (IIL) (4 perforations isolées et 3 atrésies intestinales). Le MF de 9 nouveau-nés à terme a été utilisé comme contrôle.

Le MM des nouveau-nés ayant une IIE, en comparaison de ceux ayant une IIL, contient : plus de *Proteobacteria* ($p = 0,049$) et moins de *Bacteroidetes* ($p = 0,007$) et de *Verrucomicrobia*

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

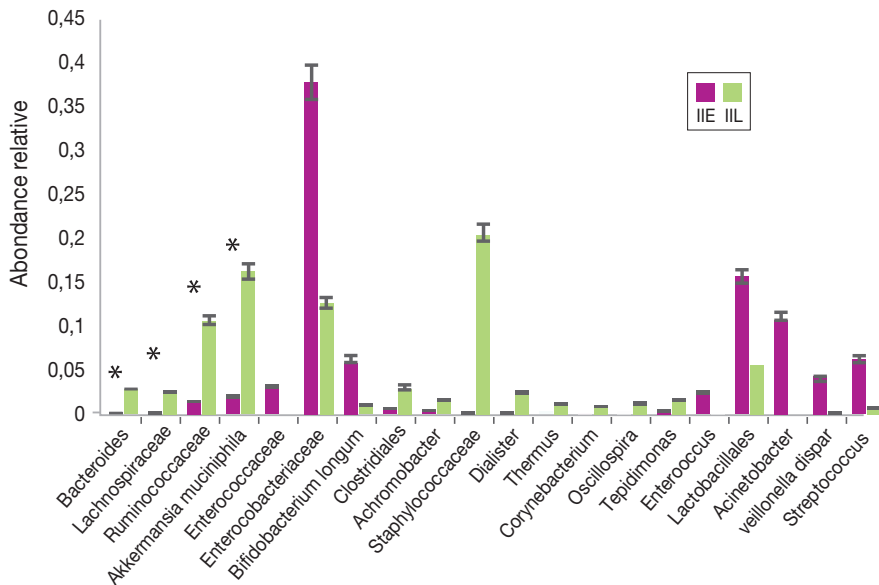
Le microbiote intestinal des nouveau-nés est caractérisé par une plus faible diversité bactérienne et une proportion plus importante de bactéries pathogènes. En outre, leur système immunitaire intestinal est immature. Ces deux facteurs altèrent la

barrière épithéliale intestinale et favorisent la production de médiateurs pro-inflammatoires.

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est une atteinte ischémique et inflammatoire digestive qui affecte les nouveau-nés prématurés. La physiopathologie de l'ECUN est encore mal connue mais une dysbiose

▼ FIGURE 1

Phyla du microbiote associé à la muqueuse digestive dans les groupes IIE et IIL.



($p = 0,01$) (Figure 1) ; moins de *Bacteroides*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* et *Akkermansia muciniphila* ($p < 0,05$).

Le MF a une diversité (index de Shannon) plus faible chez les IIE que chez les IIL ($p = 0,01$). L'abondance relative est similaire au MM entre IIE et IIL pour les Proteobacteria et Firmicutes ($p < 0,05$). De même, on retrouve une distribution bactérienne avec plus d'*Enterobacteriaceae* chez les IIE et plus de *Ruminococcaceae*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* et *Staphylococcaceae* chez les IIL.

Le groupe IIE a une augmentation des lymphocytes B, T et NK (*Natural Killer*), notamment des lymphocytes T CD3+, TH17 (Figure 2A) et une diminution des

lymphocytes T régulateurs (Tregs), avec une augmentation des cellules exprimant le TNF α (Figure 2B) et l'INF γ (Figure 2C).

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Cette étude pilote confirme que la faible diversité bactérienne et la prédominance d'*Enterobacteriaceae* sont des facteurs de risque d'ECUN, de même que la réduction des taux d'*A. muciniphila*.

Une correction de cette dysbiose pourrait permettre de modifier le déséquilibre TH17/Tregs et de réduire la production de médiateurs de l'inflammation (TNF α et INF γ).



POINTS CLÉS

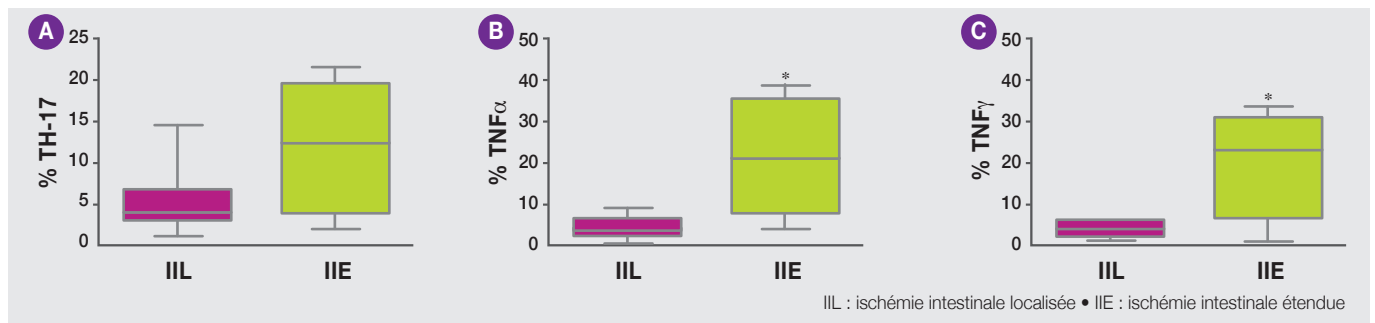
- L'entérocolite ulcéro-nécrosante est une pathologie digestive sévère qui affecte les nouveau-nés prématurés
- Les anomalies du microbiote fécal et du microbiote associé à la muqueuse digestive pourraient intervenir dans le processus inflammatoire et ischémique de l'ECUN

CONCLUSION

Le microbiote fécal et le microbiote associé à la muqueuse digestive ont des caractéristiques spécifiques chez les prématurés ayant des lésions ischémiques. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer le rôle de ces bactéries dans le processus inflammatoire et ischémique de l'ECUN.

▼ FIGURE 2

Profil immunologique de la muqueuse intestinale dans les groupes IIE et IIL : cellules mononucléées de la lamina propria exprimant l'IL-17 (A), le TNF α (B) et l'INF γ (C).



IIL : ischémie intestinale localisée • IIE : ischémie intestinale étendue

Référence

1. Romani L, Del Chierico F, Chiriaco M, et al. Gut mucosal and fecal microbiota profiling combined to intestinal immune system in neonates affected by intestinal ischemic injuries. *Front Cell Infect Microbiol* 2020 ; 10 : 59.



Photo : Shutterstock

MICROBIOTE & COVID-19

❖ L'AXE INTESTIN-POUMON DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES D'ORIGINE VIRALE

La nouvelle maladie à coronavirus 19 (COVID-19) nous rappelle que les interactions entre le microbiote intestinal et le système immunitaire sont essentielles lors des infections virales des voies respiratoires. Les virus respiratoires peuvent déclencher des symptômes gastro-intestinaux, mettant en évidence le rôle de l'axe poumon-intestin dans la maladie. Des études cliniques et l'exploitation de modèles expérimentaux indiquent que les infections respiratoires aiguës d'origine virale modifient la composition et les fonctions du microbiote intestinal. Dans cette revue, nous examinons ces changements majeurs et discutons des causes potentielles de la dysbiose intestinale induite lors d'infections respiratoires virales. Nous présentons également les conséquences de la dysbiose intestinale sur la maladie. Enfin, nous suggérons des stratégies interventionnelles visant à cibler le microbiote intestinal afin de réduire la sévérité des maladies respiratoires d'origine virale.

LA MENACE CONSTANTE LIÉE AUX INFECTIONS RESPIRATOIRES D'ORIGINE VIRALE

Les infections des voies respiratoires d'origine virale constituent une préoccupation majeure à l'échelle planétaire. En effet, elles entraînent des problèmes considérables sur les plans socio-économique et sanitaire. Malgré des campagnes vaccinales et les traitements antiviraux, l'infection par le virus grippal (influenza) reste la plus impactante quant au nombre d'individus infectés (5 à 10 % de la population mondiale) et de décès (> 600 000 par an). Parallèlement aux épidémies annuelles, la grippe est également responsable de pandémies tous les 10 à 20 ans. La plus connue est la grippe espagnole de 1918-1919 (50 millions de décès), la plus récente est la grippe pandémique de 2009 à H1N1 (surmortalité de 400 000 décès) [1]. Les pandémies ne se limitent pas à la grippe, comme en témoigne l'exemple de la COVID-19 [2]. La fréquence accrue

des pandémies survenues au cours des dernières décennies est particulièrement préoccupante. Ce phénomène s'explique en partie par les changements climatiques et les pratiques humaines.

RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA SANTÉ ET LES MALADIES

Le microbiote intestinal joue un rôle crucial en santé humaine et il est déterminant dans le contrôle des infections, dont les infections respiratoires [3, 4]. De nombreux facteurs peuvent modifier la diversité et la composition du microbiote intestinal, conduisant à une dysbiose. Parmi ces facteurs, des situations pathologiques telles que des infections et des troubles inflammatoires ou métaboliques chroniques peuvent entraîner une profonde modification de la composition du microbiote intestinal et de sa fonction. La dysbiose intestinale influence l'évolution des maladies, même celles affectant d'autres organes



Par le Dr François Trottein

Centre d'Infection et d'Immunité de Lille,
Inserm U1019, CNRS UMR 9017,
Université de Lille, CHU Lille,
Institut Pasteur de Lille, France

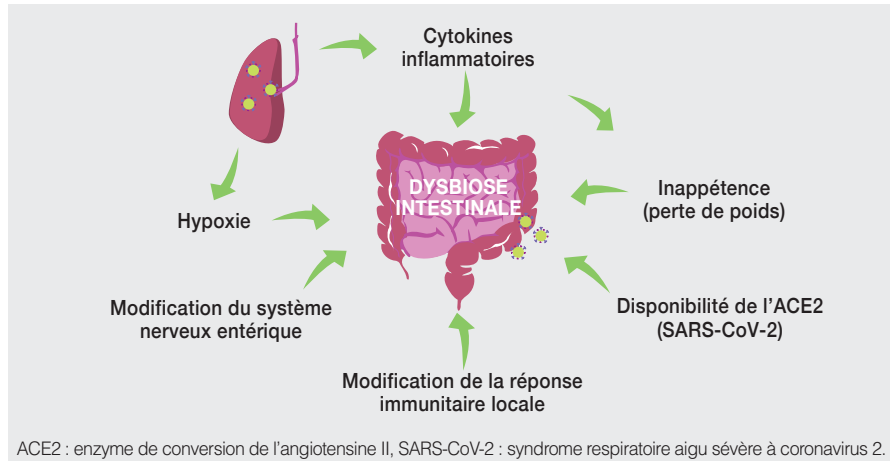
comme le poumon [3, 4]. Nous récapitulons ci-dessous les effets des infections respiratoires aiguës d'origine virale sur le microbiote intestinal.

LES INFECTIONS VIRALES DES VOIES RESPIRATOIRES ENTRAÎNENT UNE DYSBIOSE INTESTINALE

Des études chez l'homme ont montré la présence d'une dysbiose intestinale lors de l'infection grippale. L'abondance relative d'Actinobacteria, *Erysipelotricha*, *Clostridia* et des producteurs de butyrate (familles des *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae*) diminuent chez les patients H1N1. En revanche, les agents pathogènes opportunistes tels que *Escherichia-Shigella* et *Prevotella* se développent [5]. Dans des modèles expérimentaux (souris), une dysbiose intestinale transitoire survient également, avec un pic à 5 à 7 jours après l'infection [6-9]. On observe des changements aux niveaux taxonomiques sans modification de la diversité alpha. L'infection réduit la croissance de bactéries bénéfiques pour la santé telles que *Lactobacilli* ou *Bifidobacteria*, et des bactéries filamenteuses segmentées. De nombreuses espèces capables de transformer par fermentation les fibres alimentaires en acides gras à chaîne courte (AGCC) sont affectées. La production des AGCC chute drastiquement pendant l'infection grippale [9]. La diminution de la fréquence relative des bactéries commensales

▼ FIGURE 1

Causes potentielles de la dysbiose intestinale lors des infections respiratoires d'origine virale.
L'impact et les causes de la dysbiose pulmonaire se développant lors des infections respiratoires ne sont pas traités dans cette revue.



bénéfiques s'accompagne d'une prolifération des bactéries délétères, notamment *Gammaproteobacteria* (*Escherichia coli*) et *Verrucomicrobia* (du genre *Akkermansia*) et *Ruminococcus*, ces dernières étant capables de dégrader le mucus intestinal. Des travaux récents montrent que l'infection par le SARS-CoV-2 (l'agent de la COVID-19) déclenche également des modifications du microbiote intestinal chez l'homme avec notamment une réduction de la fréquence des producteurs de butyrate tels que plusieurs genres bactériens appartenant aux familles *Ruminococcaceae* et *Lachnospiraceae* (*Roseburia*) [5, 10]. En revanche, une proportion relative significativement plus élevée de bactéries pathogènes opportunistes comprenant *Streptococcus* (de la classe *Bacilli*), *Rothia* et *Actinomyces* a été observée. Il convient de noter qu'une prolifération de pathogènes opportunistes fongiques (*Aspergillus* et *Candida* spp.) a également été décrite chez les patients atteints de COVID-19 [11]. De manière générale, les infections respiratoires d'origine virale entraînent un appauvrissement des bactéries commensales bénéfiques et une augmentation des bactéries opportunistes délétères. Les changements putatifs de la structure du microbiote intestinal, de sa composition et de son activité fonctionnelle pourraient constituer des biomarqueurs de la sévérité de la maladie.

MÉCANISMES ENTRAÎNANT UNE DYSBIOSE INTESTINALE

Les causes de la dysbiose intestinale survenant lors des infections respiratoires d'origine virale sont probablement multiples. Elles peuvent comprendre la libération de cytokines inflammatoires et la

réduction de la prise alimentaire (Figure 1). L'infection induit une perte de poids importante due à une perte de l'appétit. Des expériences de transfert de flore fécale indiquent clairement qu'une baisse rapide de l'absorption de nourriture reproduit les modifications du microbiote intestinal observées lors de la grippe [8]. Des preuves récentes suggèrent un rôle du TNF α dans la dysbiose associée à l'inappétence lors d'infections respiratoires d'origine virale [12]. Les interférons de type I et de type II, essentiels pour assurer la réponse antivirale de l'hôte, jouent également un rôle dans la dysbiose intestinale [5,6]. L'hypoxie (une caractéristique de l'infection respiratoire aiguë d'origine virale), les modifications au niveau du système ner-

veux entérique et la dérégulation de la réponse immunitaire locale pourraient aussi participer à la dysbiose intestinale [13] (Figure 1). Dans le cas de la COVID-19, parallèlement à ces mécanismes, la répllication virale locale est susceptible de jouer un rôle dans la dysbiose intestinale. L'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2), le récepteur du SARS-CoV-2, est essentielle pour maintenir l'écologie microbienne de l'intestin. Il a été montré que l'infection par le SARS-CoV-2 altère l'expression d'ACE2, ce qui pourrait perturber la composition et les fonctions du microbiote intestinal [13].

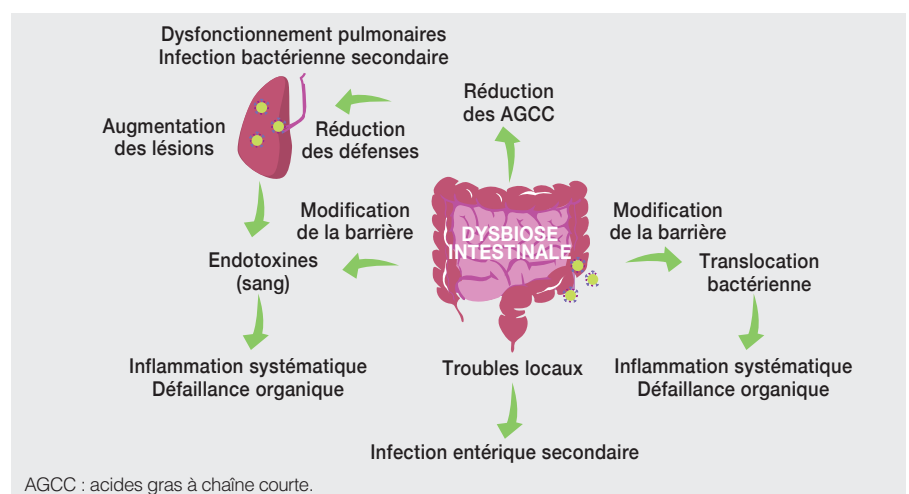
CONSÉQUENCES D'UNE DYSBIOSE INTESTINALE SUR LES ÉVOLUTIONS SECONDAIRES

La dysbiose intestinale observée lors des infections respiratoires d'origine virale a des conséquences locales et distales. Elle pourrait contribuer de façon importante à la sévérité de la maladie et à une évolution fatale (Figure 2). Les patients présentant une infection respiratoire d'origine virale peuvent développer des symptômes de type gastro-entérite tels que des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées. Les modifications du microbiote intestinal peuvent expliquer ces troubles. Il est également probable que la modification du microbiote intestinal joue un rôle dans l'inflammation locale et dans la rupture de l'intégrité de la barrière intestinale [6]. Cette rupture de barrière pourrait augmenter les concentrations d'endotoxines dans le sang, déclenchant une inflammation, une surproduction de

▼ FIGURE 2

Conséquences potentielles de la dysbiose intestinale lors d'une infection respiratoire d'origine virale.

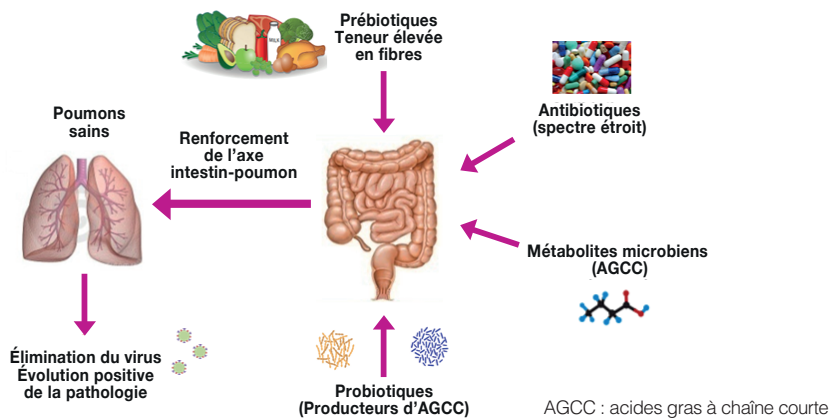
La modification du microbiote intestinal lors des infections respiratoires d'origine virale pourrait déclencher les troubles intestinaux et systémiques, aggraver les atteintes pulmonaires et participer à la surinfection bactérienne (par le biais de la réduction des défenses immunitaires innées).



▼ FIGURE 3

Stratégies de ciblage du microbiote intestinal destinées à contrôler les infections respiratoires d'origine virale et à réduire la sévérité de la maladie.

Des preuves expérimentales démontrent qu'un microbiote sain peut favoriser à distance les mécanismes de défense contre les infections respiratoires. Différentes approches, comprenant l'utilisation de prébiotiques et de probiotiques, destinées à optimiser l'axe intestin-poumon, sont présentées. Dans le cas d'une dysbiose due à une infection respiratoire d'origine virale, des approches telles qu'un traitement antibiotique ciblant les pathobiontes (de préférence, antibiothérapie à spectre étroit) et des métabolites dérivés du microbiote tels que les AGCC, seraient pertinentes.



cytokines et des dysfonctionnements pulmonaires [14]. Les infections respiratoires aiguës d'origine virale peuvent entraîner des infections entériques secondaires et une septicémie. La dysbiose intestinale et la diminution des AGCC pourraient être importantes dans ce contexte. En effet, les AGCC jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie, l'intégrité de la barrière intestinale et le contrôle des agents pathogènes entériques [15]. Parallèlement aux troubles locaux, nos données récentes montrent que la dysbiose intestinale peut entraver à distance les défenses de l'hôte au niveau pulmonaire [9] (Figure 2). À l'homéostasie, le microbiote intestinal arme les poumons contre les infections bactériennes, en partie en renforçant l'activité bactéricide des macrophages alvéolaires [16]. Pendant une grippe, cet axe est modifié et des bactéries opportunistes envahissent les poumons. Cela entraîne une surinfection bactérienne, une cause majeure de décès lors des épidémies et pandémies

grippales [1]. Nous avons montré que la réduction de la production d'acétate (un AGCC majeur) par le microbiote intestinal est en partie responsable de cet effet [9]. Pour conclure, la dysbiose provoquée par l'infection respiratoire virale pourrait participer aux symptômes gastro-intestinaux et à la sévérité de la maladie, dont les surinfections bactériennes. Pouvons-nous exploiter l'axe intestin-poumon pour mieux contrôler la sévérité des infections respiratoires virales et réduire le taux de mortalité ?

PERSPECTIVES INTERVENTIONNELLES

Le microbiote intestinal est essentiel dans les défenses pulmonaires contre les infections respiratoires. Des stratégies interventionnelles ciblant les bactéries commensales de l'intestin pourraient donc être développées pour armer de façon préventive les poumons contre les agents pathogènes. Cette approche permettrait de

protéger le microbiote des perturbations associées aux infections virales (Figure 3). Cela est particulièrement vrai chez les individus qui présentent un déséquilibre général du microbiote intestinal, tels que les personnes âgées et les individus présentant des comorbidités, plus sensibles aux infections. Des approches telles que (i) des compléments alimentaires enrichis en fibres végétales destinés à nourrir nos micro-organismes bénéfiques et (ii) la supplémentation en probiotiques pourraient être pertinentes. Ces stratégies, en particulier lorsqu'elles sont personnalisées (c'est-à-dire basées sur l'analyse du microbiote intestinal dans la population « à risque ») pourraient améliorer les paramètres cliniques et accélérer la récupération des patients souffrant d'infections virales. Les probiotiques tels que certaines bifidobactéries et *Lactobacillus* spp. peuvent réduire la gravité de la grippe bien que les mécanismes soient encore peu compris [17]. Sujet d'actualité, une étude récente a montré qu'une bactériothérapie orale, en combinaison avec le traitement médicamenteux classique, pourrait améliorer le devenir des patients atteints de la COVID-19 [18].

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'axe intestin-poumon est important dans les mécanismes de défense contre les infections respiratoires. Ces dernières peuvent modifier la composition et la fonction du microbiote intestinal et ainsi contribuer à la sévérité de la maladie. Le microbiote intestinal représente donc une cible de choix pour prévenir et limiter la gravité des infections respiratoires. Les moyens d'intervention comprennent l'apport raisonné de fibres végétales et de probiotiques.

References

- McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 252-62.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395: 470-3.
- McAleer JP, Kolls, JK. Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. *Eur J Immunol* 2018; 48: 39-49.
- Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 55-63.
- Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis* 2020 (in press).
- Wang J, Li F, Wei H, et al. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med* 2014; 211: 2397-410.
- Deriu E, Boxx GM, He X, et al. Influenza Virus Affects Intestinal microbiota and secondary Salmonella infection in the gut through type I interferons. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005572.
- Groves HT, Cuthbertson L, James P, et al. Respiratory disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota. *Front Immunol* 2018; 9: 182-93.
- Sencio V, Barthelemy A, Tavares LP, et al. Gut dysbiosis during influenza contributes to pulmonary pneumococcal superinfection through altered short-chain fatty acid production. *Cell Rep* 2020; 30: 2934-47.
- Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020 (in press).
- Zuo T, Zhan H, Zhang F, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with COVID-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology* 2020 pii: S0016-5085(20)34852-6.
- Groves HT, Higham SL, Moffatt MF, et al. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. *mBio* 2020; 11: e03236-19.
- Trottein F, Sokol H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep* 2020; 32: 107915.
- Openshaw PJ. Crossing barriers: infections of the lung and the gut. *Muc Immunol* 2009; 2: 100-2.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* 2016; 165: 1332-5.
- Brown RL, Sequeira RP and Clarke TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nat Commun* 2017; 8: 1512-22.
- Zelaya H, Alvarez S, Kitazawa H, et al. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. *Front Immunol* 2016; 7: 633.
- d'Etorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, et al. Challenges in the management of SARS-CoV2 infection: the role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19. *Front Medecine* 2020; 7: 389-96.

RETOUR DE CONGRÈS



Par le Dr Dragos Ciocan

CCA Service Hépatogastroentérologie
et nutrition, Hôpital Antoine-Béclère,
Clamart, France

EJFHOD 2020

Malgré la pandémie de Covid-19, nous avons pu profiter cette année d'une version en ligne des Journées francophones d'hépatogastroentérologie avec l'avantage de pouvoir bénéficier des présentations enregistrées du 3 au 20 juillet 2020. Ces eJFHOD ont réuni 7 924 utilisateurs, et 172 937 pages ont été vues. Comme chaque année, des études originales sur le microbiote intestinal (MI) ont été présentées lors de ce congrès.

MICROBIOTE ET CANCER COLORECTAL

Troisième cancer le plus fréquent chez l'homme, le cancer colorectal sporadique (CCR) se développe suite à des interactions entre l'hôte et l'environnement, et le MI pourrait être impliqué [1]. Le Pr Sobhani a présenté les résultats d'une étude qui s'est intéressée aux liens entre les mécanismes épigénétiques favorisés par des bactéries du MI dans la survenue des CCR [2]. Des souris transplantées avec des selles de patients atteints de CCR ont développé des lésions coliques précancéreuses, associées à une augmentation des gènes hyperméthylés. Les donneurs avec un CCR présentaient des anomalies de méthylation de certains gènes promoteurs associées à une dysbiose intestinale. En utilisant les signatures microbiennes et épigénétiques identifiées, une étude pilote (n = 266) a été menée chez l'homme afin de mettre au point un test sanguin pour le diagnostic de CCR. Un index cumulé de méthylation (CMI, mesurant le niveau d'hyperméthylation de 3 gènes) a été identifié comme facteur prédictif de la survenue de CCR. Ces résultats ont été validés dans une cohorte prospective de 1 000 patients. La dysbiose intestinale des patients avec un CMI positif était caractérisée par une augmentation d'espèces bactériennes

prométhylatrices. Ces travaux indiquent que la dysbiose intestinale associée au CRC pourrait favoriser la carcinogenèse du côlon via une dérégulation de la méthylation de certains gènes. Le taux cumulé d'hyperméthylation (CMI) et/ou les bactéries pro-méthylatrices pourraient ainsi devenir des marqueurs diagnostiques ou être utilisés dans l'évaluation des effets des traitements modulateurs du MI dans le CCR.

UN NOUVEAU MARQUEUR DE DYSBIOSE DANS LA MALADIE DE CROHN

Dans une étude coordonnée par le Pr Seksik, les auteurs ont étudié le rôle de la MAM (molécule anti-inflammatoire du microbiote, produite par *Faecalibacterium prausnitzii* et diminuée chez les patients atteints de la maladie de Crohn, MC [3]) comme biomarqueur de dysbiose intestinale et aide au diagnostic de MC. Les auteurs montrent que la perte de MAM est associée au diagnostic de la MC. Cette étude préliminaire réalisée sur un petit nombre des patients (24 patients en poussée, 24 en rémission et 12 témoins sains) ouvre la voie du diagnostic de la MC basé sur le MI, mais ces résultats préliminaires devront être validés dans des cohortes indépendantes.

THÉRAPEUTIQUE DANS LES MICI

On sait que les bactéries détectent et répondent à des signaux environnementaux (aptitude appelée « Quorum Sensing »). Parmi les molécules de ce système, la



JUILLET 2020

3-oxo-C12:2 est diminuée chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), et cette diminution semble corrélée à la dysbiose intestinale observée [4]. Dans une étude présentée par D. Aguanno, les auteurs ont étudié l'impact de cette molécule sur les cellules épithéliales de l'intestin et ont montré que celle-ci ne modifie pas la perméabilité paracellulaire mais atténue les altérations des jonctions serrées induites par les cytokines pro-inflammatoires. Dans une deuxième étude, Coquant *et al.* montrent que la 3-oxo-C12:2 exerce un effet anti-inflammatoire sur les cellules immunitaires, en partie médié par le récepteur T2R138. Ainsi, cette molécule pourrait avoir des effets protecteurs sur la barrière intestinale, moduler la réponse inflammatoire et donc représenter une nouvelle piste thérapeutique dans les MICI.

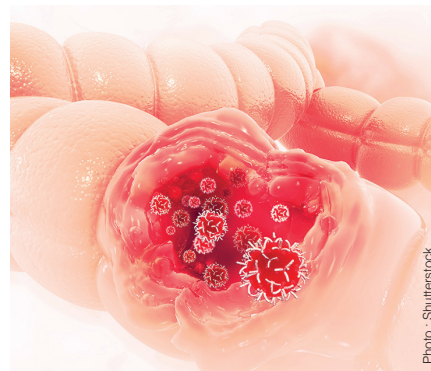


Photo : Shutterstock.

Références

- 1. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, *et al.* Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011 ; 6 : e16393.
- 2. Sobhani I, Bergsten E, Couffin S, *et al.* Colorectal cancer-associated microbiota contributes to oncogenic epigenetic signatures. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019 ; 116 : 24285-95.
- 3. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, *et al.* Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016 ; 65 : 415-25.
- 4. Landman C, Grill J, Mallet J, *et al.* Inter-kingdom effect on epithelial cells of the N-Acyl homoserine lactone 3-oxo-C12:2, a major quorum-sensing molecule from gut microbiota. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0202587.

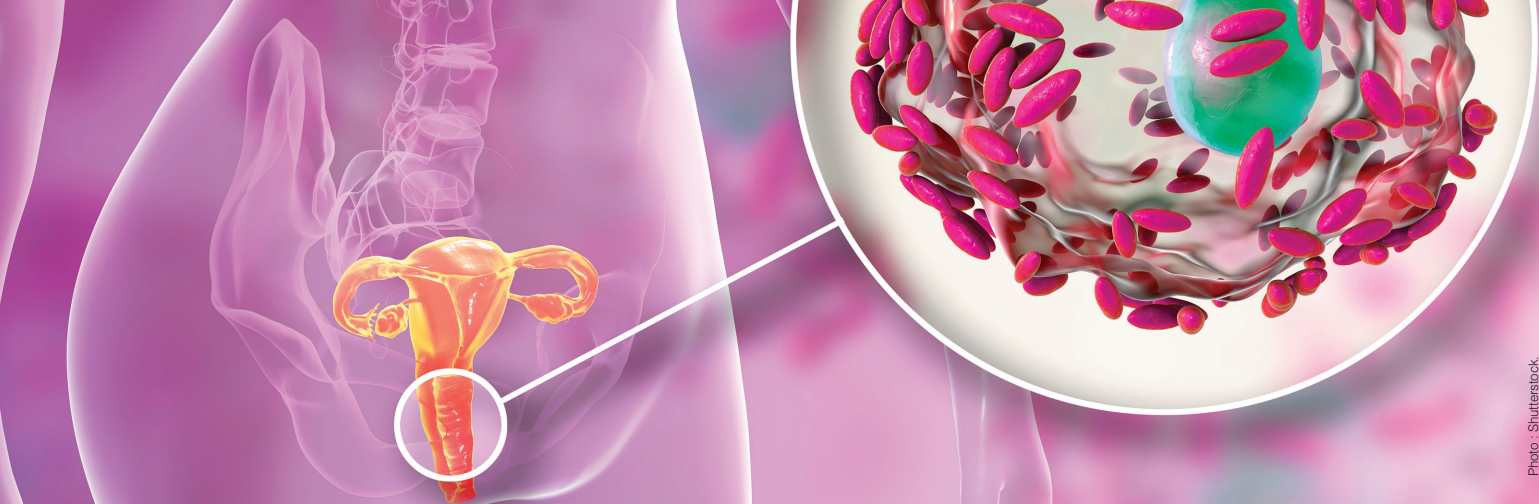


Photo : Shutterstock

MICROBIOTE VAGINAL

❖ DYSBIOSE VAGINALE ET ÉCHECS D'IMPLANTATION À RÉPÉTITION

Fu M, Zhang X, Liang Y, et al. Alterations in vaginal microbiota and associated metabolome in women with recurrent implantation failure. *mBio* 2020 ; 11 : e03242-19.

Les échecs d'implantation à répétition (EIR) sont définis par l'absence de grossesse clinique après le transfert d'au moins quatre embryons de bonne qualité chez une femme âgée de moins de 40 ans. Des facteurs embryonnaires et utérins ou des maladies systémiques maternelles peuvent être à l'origine des EIR, mais chez certaines femmes, l'étiologie ne peut être identifiée. Les auteurs se sont concentrés sur le microbiote vaginal et le métabolome des femmes présentant des EIR. Ils ont constaté que ces dernières souffraient de dysbiose vaginale et avaient des bactéries plus diversifiées et abondantes avec une augmentation de nombreuses bactéries anaérobies et aérobies qui pourraient être liées, respectivement, à une vaginose bactérienne et à une vaginite aérobie ou à une infection urinaire. À l'inverse, leur microbiote vaginal présentait une diminution du genre *Lactobacillus* (LB), la quantité de *L. iners* était réduite et *L. crispatus* était l'espèce la plus abondante dans le groupe EIR. L'augmentation de la diversité bactérienne vaginale, la déplétion en LB et les modifications métaboliques liées pourraient constituer des biomarqueurs pour prédire le risque d'EIR.

❖ RÔLE DU MICROBIOTE VAGINAL DANS LES INFECTIONS URINAIRES

Lewis A, Gilbert NM. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. *GMS Infect Dis* 2020 ; 8 : Doc02.

Cette revue résume le rôle joué par le microbiote vaginal dans les infections urinaires (IU). En effet, de plus en plus d'éléments indiquent que le vagin pourrait servir de réservoir aux bactéries uropathogènes et augmenter la prédisposition aux IU. *Escherichia coli* est la cause la plus fréquente d'IU et peut coloniser le vagin, phénomène pouvant être accentué si la colonisation vaginale par *Lactobacillus* (LB) est réduite. Certaines bactéries vaginales sont fréquemment détectées dans les urines mais leur caractère uropathogène est sous-évalué car elles sont difficiles à détecter en pratique clinique de routine. Par exemple, la vaginose bactérienne (VB) est caractérisée par la présence de bactéries anaérobies à Gram négatif et d'espèces appartenant aux phyla Actinobacteria et Firmicutes, associée à une réduction de LB, et les patientes atteintes de VB présentent un risque plus élevé d'IU. *Gardnerella vaginalis* est détectée dans la VB et peut causer une IU aiguë ou récidivante. Les streptocoques du groupe B pourraient être à l'origine à la fois d'une vaginite aérobie et d'une IU. Pour finir, certaines bactéries vaginales pourraient pénétrer dans les voies urinaires et y transiter brièvement, causer une immunomodulation ou des lésions et déséquilibrer les interactions hôte-pathogène influençant ainsi l'issue de l'uropathogénèse.



Photo : Shutterstock

❖ RÔLE DU MICROBIOTE CUTANÉ DANS LES DÉMANGEAISONS

Kim HS, Yosipovitch G. The Skin Microbiota and Itch: Is There a Link? *J Clin Med* 2020 ; 9 : 1190.

Les auteurs analysent le rôle du microbiote cutané dans la pathogenèse des démangeaisons. La sensation de démangeaisons est médiée par l'activation de fibres nerveuses épidermiques (pruricepteurs) par des médiateurs chimiques issus d'une interaction complexe entre les kératinocytes (KC), les cellules inflammatoires, les terminaisons nerveuses et le microbiote cutané, transmettant ainsi les signaux de la démangeaison au cerveau. La dysbiose cutanée est caractérisée par la production de protéases, de PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*, motifs moléculaires associés aux

pathogènes) et de toxines qui endommagent la barrière cutanée. La dégranulation mastocytaire induite par la toxine delta déclenche une inflammation et des démangeaisons. Le microbiote cutané et le cerveau communiquent *via* des substances neurochimiques (acétylcholine, histamine, catécholamines, corticotropine) qui proviennent du microbiote cutané. Le stress intensifie les démangeaisons par l'intermédiaire de l'axe peau-cerveau, où l'amygdale semble moduler la sensation de démangeaisons *via* des signaux microbiens. Le stress chronique augmente la production de cortisol et active directement les bactéries cutanées en augmentant la virulence des pathogènes cutanés, ce qui entraîne un affaiblissement de la barrière cutanée et une aggravation de

la sensation de démangeaisons. Les auteurs concluent que les cosmétiques et les médicaments administrés par voie transdermique qui modulent le microbiote cutané pourraient améliorer les démangeaisons.



❖ MICROBIOTE CUTANÉ ET PSORIASIS

Quan C, Chen X-Y, Li X, et al. Psoriatic lesions are characterized by higher bacterial load and imbalance between *Cutibacterium* and *Corynebacterium*. *J Am Acad Dermatol* 2020 ; 82 : 955-61.

Les auteurs ont analysé le microbiote dans les lésions psoriasiques et la peau saine chez des patients atteints de psoriasis vulgaire (PS) et des témoins en bonne santé par PCR quantitative et séquençage de l'ARNr 16S. Dans les lésions de PS, la charge bactérienne était plus élevée et la diversité était plus faible que dans la peau saine des patients et celle des témoins. On a observé dans les lésions une réduction de *Cutibacterium* (Cu) et une augmentation de *Corynebacterium* (Cr). Par rapport à la peau saine des patients, le ratio Cr/Cu + Cr était plus élevé dans les lésions. Ces résultats indiquent que le PS était la principale cause du déséquilibre entre Cu et Cr entre les lésions et la peau saine ou les témoins. La charge en Cr était corrélée à la sévérité des lésions de PS, alors que la charge en Cu a montré une corrélation avec l'anormalité de la capacité de la peau.

Cette étude suggère que le microbiote cutané pourrait jouer un rôle significatif dans la pathogenèse du PS.



MICROBIOTE INTESTINAL



❖ TUBERCULOSE ET MICROBIOTE INTESTINAL

Eribo OA, du Plessis N, Ozturk M, et al. The gut microbiome in tuberculosis susceptibility and treatment response: guilty or not guilty? *Cell Mol Life Sci* 2020 ; 77 : 1497-509.

Sur l'ensemble des personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis* (MT) dans le monde, 5 à 10 % développent une forme active de tuberculose (TB). Des données récentes montrent que la dysbiose intestinale induite par le traitement pourrait être impliquée dans le développement de la maladie en affaiblissant la protection immunitaire contre MT. Cette revue résume les éléments expliquant comment le microbiote intestinal et l'immunité pulmonaire pourraient être liés pendant la maladie, et comment la dysbiose induite par l'antibiothérapie antituberculeuse au long cours pourrait favoriser la réinfection par MT ou la recrudescence de la TB après une guérison. Les auteurs indiquent également que des biosignatures bactériennes pourraient aider à distinguer les sujets sains des patients atteints de TB active.

❖ RÉGIME CÉTOGÈNE, MICROBIOTE INTESTINAL ET RÉPONSES IMMUNITAIRES

Ang QY, Alexander M, Newman JC, et al. Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells. *Cell* 2020 ; 181 : 1263-75.

Le régime cétogène (RC), très pauvre en glucides et riche en lipides, est utilisé dans l'épilepsie réfractaire chez l'enfant et certaines données soutiennent son utilisation dans le diabète et l'obésité, mais on ne connaît toujours pas précisément ses conséquences métaboliques et immunitaires. Les auteurs ont étudié l'impact du RC sur le microbiote intestinal de sujets humains et de souris à l'aide d'analyses métagénomiques et métabolomiques et ils l'ont comparé à l'impact d'un régime riche en lipides : plusieurs espèces de bifidobactéries ont été réduites et l'augmentation du ratio Firmicutes/Bacteroidetes induite par le régime riche en lipides s'est inversée. Les taux plasmatiques accrus de β -hydroxybutyrate inhibent la croissance des bifidobactéries. Le RC a réduit l'accumulation de cellules Th17 pro-inflammatoires dans le tissu adipeux des souris et a inhibé l'induction des cellules Th17 intestinales.



ACTUALITÉS

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

PETIT NOUVEAU

Nous sommes heureux de vous annoncer la naissance de notre nouveau site en turc. Le Biocodex Microbiota Institute est désormais disponible en 7 langues.

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/tr/pro>



MERCI !

Vous avez été plus de 1,5 million à visiter le site du Biocodex Microbiota Institute en 2020. Cela montre bien l'intérêt grandissant pour le microbiote et ses conséquences sur la santé.

EN PLEINE EXPANSION

Le Biocodex Microbiota Institute est aujourd'hui la plus grande plateforme internationale conçue pour informer à la fois les professionnels de la santé et le grand public sur le microbiote.

NE MANQUEZ PAS

Du 18 au 24 novembre, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a organisé la semaine mondiale pour le bon usage des antimicrobiens afin d'attirer l'attention du grand public sur la résistance aux antimicrobiens. Dans cette perspective, le Biocodex Microbiota Institute a développé une édition spéciale du dossier « Les 2 visages des antibiotiques : Sauveurs de vie et Perturbateurs de microbiote ». L'objectif de ce dossier est d'expliquer les conséquences des antibiotiques sur les microbiotes afin de renforcer le message de l'OMS :

- utiliser les antibiotiques avec précaution ;
- démontrer l'importance des microbiotes sur la santé.

Ce dossier est accessible ici : <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/services/publications/dossiers-thematiques/les-2-visages-des-antibiotiques-sauveurs-de-vie-et-perturbateurs-de-microbiote-0>.

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

Retrouvez toutes les informations sur l'état actuel des recherches soutenues par la fondation ici : <https://www.biocodexmicrobiotaoundation.com> ainsi que les archives.



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

Synthèse :

Pr Emily P. Balskus
*Département de Chimie et de Biologie
chimique, Université de Harvard,
Cambridge, États-Unis*

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*

Microbiote & Covid-19 :

Dr François Trottein
*Centre d'Infection et d'Immunité de Lille,
Inserm U1019, CNRS UMR 9017,
Université de Lille, CHU Lille,
Institut Pasteur de Lille, France*

Retour de congrès :

Dr Dragos Ciocan
*CCA Service Hépato-gastroentérologie
et nutrition, Hôpital Antoine-Béclère,
Clamart, France*

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 : Campylobacter - Shutterstock