

MICROBIOTA

12

NEWSLETTER BIOCODEX | AVRIL 2021



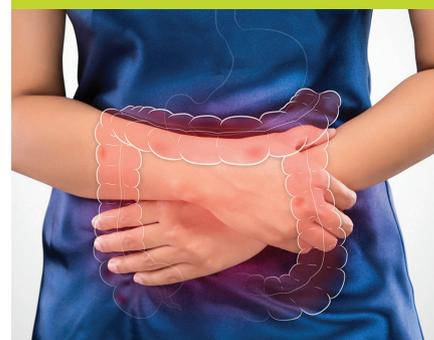
SOMMAIRE



SYNTHÈSE
—
DIALOGUE ENTRE
LE MICROBIOTE INTESTINAL
ET LES RÉPONSES
IMMUNITAIRES DE L'HÔTE
...
4

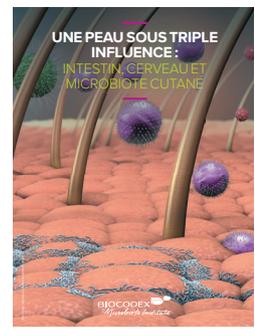
**ARTICLES
COMMENTÉS**
—
RUBRIQUE ADULTE
RUBRIQUE ENFANT

8



**MICROBIOTE
& COVID-19**
—
RETOUR DE CONGRÈS
—
12

REVUE DE PRESSE
—
16



ACTUALITÉS
—
BIOCODEX MICROBIOTA
INSTITUTE
19

ÉDITO



Dr Maxime Prost, MD
*Directeur Affaires médicales
France*



Marion Lenoir, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

« À N'EN PAS DOUTER,
DANS LES MOIS QUI
VIENNENT, DE NOU-
VELLES PUBLICATIONS
LÈVERONT DAVANTAGE
LE VOILE SUR CETTE
« JEUNE » PANDÉMIE
ET SES INTERACTIONS
AVEC LE MICROBIOTE
INTESTINAL. »

C
hers lecteurs,

Depuis plus d'un an, notre actualité tourne en boucle autour d'un mot de deux syllabes auquel on a greffé un nombre : Covid-19. Pas un jour ne passe sans un article de presse, sans un flash info, sans une émission radiophonique ou télévisée consacrés à cette pandémie planétaire. Le moteur de recherche Google est un bon indicateur : 5,6 milliards de requêtes pour « Covid-19 », 43 millions pour « symptômes Covid-19 », 10 millions pour « microbiota and Covid-19 ». L'actualité médicale n'est pas en reste. Tentez une expérience en tapant « Covid-19 microbiota » dans le moteur de recherche PubMed et ce sont près de 300 publications qui sortent !

Cette émulation scientifique est une bonne nouvelle : la recherche progresse. Vite. Elle permet une meilleure compréhension de la pandémie : mode de transmission, symptômes, prévention, traitements... Que d'avancées en à peine un an ! Mais de nombreuses questions demeurent, notamment sur le lien entre Covid-19 et microbiote. Ce virus impacte-t-il l'homme *via* une perturbation de son microbiote ? Ou alors les modifications du microbiote sont-elles la conséquence de l'infection par le virus ? Certaines publications montrent que la dysbiose intestinale persiste durablement après la disparition des symptômes, mais jusqu'à quand ? Quid du rôle du microbiote dans les cas de Covid long ? L'article du Professeur Tao Zuo donne quelques pistes.

D'autres questions demeurent notamment sur l'implication du microbiote intestinal dans la réponse immunitaire vis-à-vis de l'infection par le virus ainsi que sur la sévérité des symptômes. L'occasion de se replonger dans les fondamentaux du dialogue entre microbiote et immunité intestinale qui commence dès la vie fœtale. À n'en pas douter, dans les mois qui viennent, de nouvelles publications lèveront davantage le voile sur cette « jeune » pandémie et ses interactions avec le microbiote intestinal. Et qui sait, de potentiels moyens de prévention émergeront peut-être. De nouvelles connaissances à découvrir dans les prochains numéros de *Microbiota* !

Bonne lecture.

SYNTHÈSE

❖ DIALOGUE ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LES RÉPONSES IMMUNITAIRES DE L'HÔTE POUR LUTTER CONTRE LES INFECTIONS

Les êtres vivants ont évolué depuis des millions d'années dans des environnements complexes occupés par des écosystèmes microbiens, et ont ainsi forgé des relations symbiotiques régulées par le système immunitaire. Les nouvelles techniques de séquençage ont révolutionné nos connaissances et ont permis de mettre en évidence que chaque individu héberge un microbiote qui lui est propre, ainsi que son rôle dans la physiologie de l'hôte et de nombreuses maladies telles que les infections. Le dialogue entre le microbiote intestinal et le système immunitaire débute dès la vie fœtale. L'organisation spécifique du microbiote – séparé de l'hôte par une monocouche cellulaire – pose un défi particulier pour le système immunitaire, dont le rôle est de reconnaître le « non-soi » comme un potentiel signe d'infection pour initier les cascades immunitaires. Par conséquent, les échanges continuels avec le microbiote ont un impact considérable sur le système immunitaire de l'hôte. La réponse immunitaire, qui doit tolérer le microbiote, a également un impact sur la composition et la fonction du microbiote. Ainsi, les échanges bidirectionnels et constants entre ces deux entités façonnent à la fois l'immunité de l'hôte et le microbiote intestinal pour protéger des infections et de nombreuses pathologies.



Par le Dr Dorota Czerucka
Biologie médicale, Équipe écosystèmes
et immunité, Centre scientifique
de Monaco, Monaco

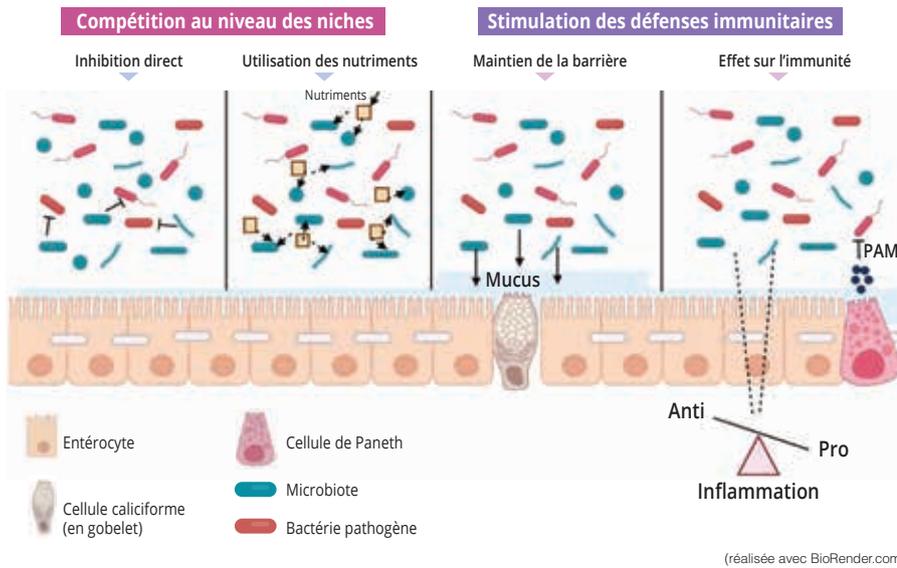
MICROBIOTE INTESTINAL ET BARRIÈRE INTESTINALE

Le microbiote intestinal constitue une première barrière pour protéger la muqueuse intestinale des pathogènes. Cet écosystème complexe habite de manière stable le tractus gastro-intestinal et limite l'accès aux niches de l'intestin ainsi qu'aux nutriments nécessaires à la multiplication des bactéries exogènes à celui-ci par le phénomène de « résistance à la colonisation » [1] (**Figure 1**). Les entérocytes, qui assurent une barrière physique entre la lumière intestinale et l'hôte, absorbent l'eau et les nutriments, et sécrètent des

peptides antimicrobiens PAMs (RegIII γ , β -defensins et cathelicidin) [2]. Grâce à la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux micro-organismes (*Microbe-Associated Molecular Patterns*, MAMPs) par des récepteurs spécifiques (dont les *Toll-Like-Receptors*, TLR), ces cellules seront capables de transduire le signal en cytokines et chemokines pour signaler une infection et recruter les cellules immunitaires (**Figure 2**). Les cellules de Paneth participent à la résistance à la colonisation en sécrétant également des PAMs (lysosyme, α -defensins, RegIII γ) [2]. Les cellules caliciformes – sécrétrices de mucus – et les cellules M ont la capacité de faire passer des antigènes intacts et captés au hasard dans la lumière intestinale

▼ FIGURE 1

Fonctions du microbiote intestinal contribuant à la résistance à la colonisation



provenant des bactéries commensales ou des pathogènes ou des antigènes alimentaires. Ceux-ci seront ensuite apprêtés par les cellules dendritiques (CD) et présentés aux cellules de l'immunité adaptative. Cette fonction est primordiale pour la tolérance intestinale et l'induction des réponses immunitaires mucosales [2] : une balance entre des réponses pro- et anti-inflammatoires s'opère donc en permanence (Figure 2). Cela a été notamment démontré dans des modèles murins de colite induite et chez des souris déplétées en récepteurs TLR : l'absence de microbiote ou de reconnaissance de celui-ci réduit la prolifération des cellules épithéliales intestinales ou la réparation de la barrière [2]. Enfin, le mucus assure aussi une protection en capturant les PAM qui vont maintenir les pathogènes éloignées de l'épithélium. Dans un modèle de souris déficiente en *Muc2* (gène codant pour une des protéines composant le mucus), on observe une augmentation de la translocation de bactéries commensales et ces animaux développent des maladies inflammatoires intestinales [3].

DIALOGUE ENTRE LE MICROBIOTE INTES-TINAL ET LE SYSTÈME IMMUNITAIRE INNÉ

Parmi les acteurs du système immunitaire inné qui participent à l'homéostasie intestinale, les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), tels que les macrophages ($M\phi$) et les CD ont un rôle majeur. Les $M\phi$ et les CD synthétisent l'IL-10 et favorisent

ainsi la différenciation en Treg [4] ainsi que la maturation des lymphocytes Th17 via l'implication de bactéries commensales : les bactéries segmentées filamenteuses (*Segmented Filamentous Bacteria*, SFB). Celles-ci ont la particularité d'adhérer aux cellules épithéliales intestinales entraînant une active stimulation du système immunitaire [5] (Figure 3). Une étude montre que la colonisation de souris par ces SFB induit la différenciation de Th17 et exerce ainsi une protection vis-à-vis de *Citrobacter rodentium* (équivalent murin des EPEC et EHEC). Cette protection serait attribuée

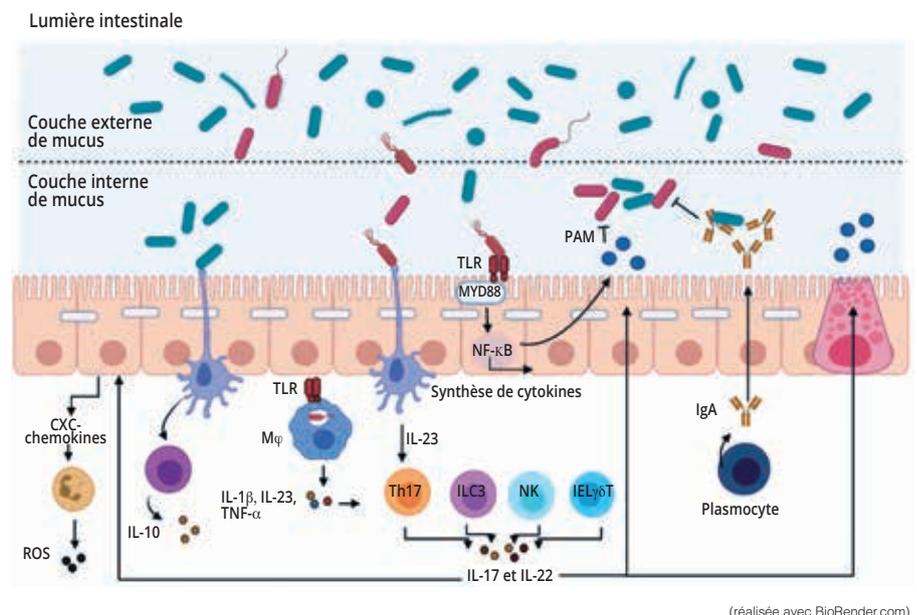
à la capacité des SFB à stimuler la synthèse d'IL-22 par Th17, cytokine connue pour stimuler la synthèse des PAM [6]. Les CD, quant à elles, sont capables, grâce à une extension de leurs dendrites entre les cellules épithéliales, de phagocyter des bactéries présentes dans la lumière intestinale. Ces bactéries commensales sont ensuite transportées jusqu'aux ganglions lymphatiques mésentériques pour induire la production d'IgA sécrétées par les plasmocytes [1].

Les cellules lymphoïdes innées (*Innate Lymphoid Cells*, ILC) jouent également un rôle important dans l'homéostasie intestinale, lié à leur capacité à initier et orienter les réponses immunes intestinales. Plus particulièrement, les ILC de type 3 (ILC3) ont une place à part dans l'interaction avec le microbiote intestinal. Au travers de synthèse d'IL-22, ces cellules stimulent la production de mucus, de PAM ainsi que la sécrétion de chemokines et le recrutement de cellules polymorphonucléaires (PMN) (Figure 2) [1].



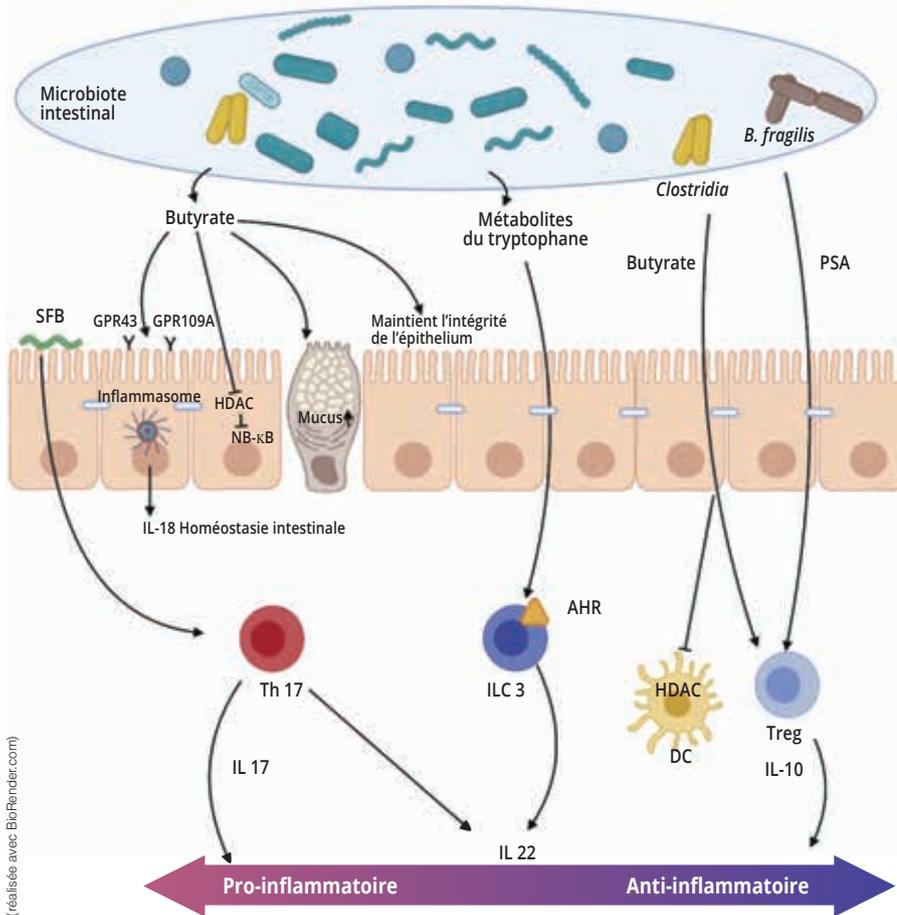
▼ FIGURE 2

Réponse du système immunitaire face aux infections



▼ FIGURE 3

Métabolites produits ou synthétisés par le microbiote intestinal et leurs impacts sur les réponses immunitaires



(réalisée avec BioRender.com)

DIALOGUE ENTRE LE MICROBIOTE ET LE SYSTÈME IMMUNITAIRE ADAPTATIF

La maturation finale du système immunitaire adaptatif se caractérise par le peuplement de la muqueuse intestinale par des lymphocytes matures effecteurs T pro-inflammatoires (Th17), anti-inflammatoires (Treg) et des lymphocytes B (Figure 2). En dehors des effets sur les macrophages et la différenciation des Th17, les SFB stimulent également le développement des organes lymphoïdes et participent à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'IgA qui vont contenir les bactéries pathogènes dans le mucus [5]. D'autres bactéries commensales peuvent stimuler les réponses

immunitaires adaptatives : un mélange de 17 souches de *Clostridia*, isolée d'un échantillon fécal humain et introduit chez la souris induit une réponse anti-inflammatoire en stimulant les Treg [7]. *Faecalibacterium prausnitzii* a aussi été identifié pour son action anti-inflammatoire *in vitro* et *in vivo* en agissant sur le facteur NF-κB, les CD et Mφ qui sécrète de l'IL-10 et favorise la différenciation des Treg au détriment des Th17 [8]. Parmi les Bacteroidetes, *Bacteroides fragilis* et *B. thetaiotaomicron* ont aussi été décrits comme exerçant une activité anti-inflammatoire. *B. fragilis* synthétise un polysaccharide A (PSA) qui supprime la production pro-inflammatoire d'IL-17, et stimule la sécrétion anti-inflammatoire d'IL-10 (Figure 3). Dans un modèle spécifique de colite induite par *Helicobacter hepaticus*, PSA stimule le développement des organes lymphoïdes, stimule le lymphocyte Treg et protège les souris [9].

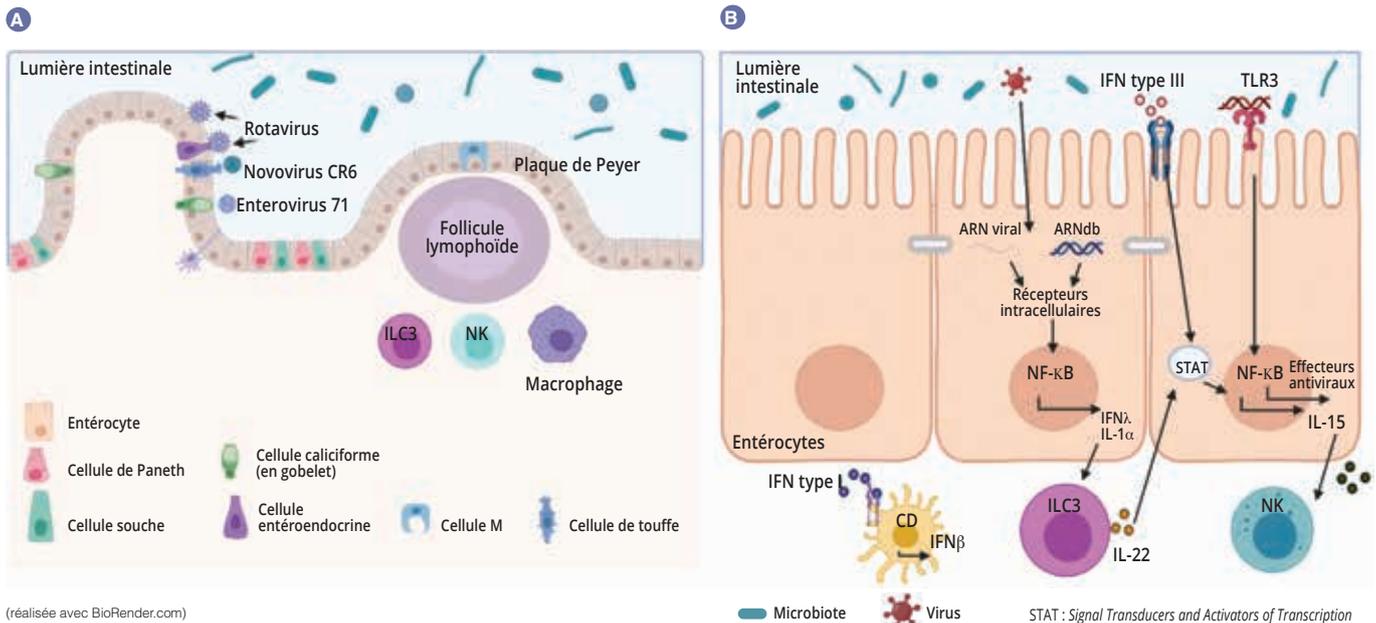
LES MÉTABOLITES MICROBIENS : D'IMPORTANTES MÉDIATEURS DU DIALOGUE ENTRE LE MICROBIOTE ET L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE

Les acides gras à chaîne courte (AGCC), les métabolites dérivés du tryptophane et les sels biliaires sont les principaux métabolites issus du microbiote intestinal exerçant un effet protecteur contre les infections [9, 10]. Le butyrate, propionate, et succinate sont connus pour leurs actions sur l'homéostasie intestinale, sur la sécrétion du mucus, mais également sur les différentes cellules du système immunitaire. Le butyrate exerce entre autres des effets anti-inflammatoires et anti-microbiens. Cette action passe par les récepteurs couplés aux protéines G (GPR) retrouvés sur les cellules épithéliales et les macrophages [9]. *F. prausnitzii* est un grand producteur de butyrate ce qui peut en partie expliquer son effet anti-inflammatoire. En effet, il inhibe l'activation de NF-κB et inhibe ainsi la synthèse de cytokines pro-inflammatoires IFN-γ, TNF-α, IL-1β, IL-8 par les entérocytes [8] (Figure 3). Il induit également des modifications métaboliques et épigénétiques (via les histones deacétylases HDAC) des macrophages chez la souris, amplifiant ainsi leurs activités anti-microbiennes *in vitro* et *in vivo* [11]. Les bactéries commensales peuvent aussi métaboliser le tryptophane et produire des substances antimicrobiennes. Ainsi, les *Lactobacilli* l'utilisent comme source d'énergie pour synthétiser un indole qui se lie aux récepteurs aryl hydrates de carbone (AhR) présents sur les ILC3. AhR va induire la sécrétion d'IL-22 par les ILCs et par la suite la sécrétion d'AMP et induire une protection vis-à-vis des infections [9].



▼ FIGURE 4

A : différents types cellulaires pour la fixation des virus entériques, **B** : réponses antivirales au sein des cellules épithéliales intestinales en cas d'infection



DIALOGUE MICROBIOTE-SYSTÈME IMMUNITAIRE INTESTINAL POUR SE PROTÉGER DES INFECTIONS VIRALES

Parmi les virus entériques, le norovirus et le rotavirus sont les principales causes de gastro-entérites [12]. Les virus entériques infectent différents types cellulaires : les entérovirus 71 infectent spécifiquement les cellules caliciformes, tandis que le tropisme des rotavirus est dirigé vers les entérocytes principalement [13] (Figure 4A). Le microbiote intestinal agit comme une barrière contre les infections virales entériques. Les virus ont évolué et se sont adaptés à leur hôte pour mettre en place des mécanismes qui leur permettent de passer la barrière intestinale et d'échapper à l'immunité de barrière : en effet, il est difficile d'infecter efficacement, par voie orale, les souris par des virus entériques humains [13]. La pénétration du virus dans l'entérocyte entraîne la sécrétion d'interféron (IFN) de type III. La

détection virale peut induire IL-1α qui active les ILC3 pour produire l'IL-22. Cette IL protège des infections virales entériques et agit en synergie avec les IFN de type III pour induire l'expression d'effecteurs antiviraux et d'IL-15. La reconnaissance virale par les TLR-3 conduit à l'activation de la voie NF-κB et également à la production d'IL-15. L'IL-15 active les lymphocytes cytotoxiques (cellules NK). Les virus ayant traversé la barrière intestinale induisent la production d'IFN de type I par les macrophages de la lamina propria (Figure 4B). Certains virus entériques (rotavirus, rétrovirus, entérovirus) sont capables de se lier aux bactéries intestinales, favorisant la pénétration dans les cellules épithéliales intestinales [13]. Les SFB, qui permettent un renouvellement épithélial, entraînent une protection à l'infection par le rotavirus chez la souris en expulsant les cellules infectées [14]. Les acides biliaires métabolisés par le microbiote intestinal jouent également un rôle en protégeant l'intestin grêle (mais pas le côlon) de l'infection aiguë par le norovirus chez la souris en favorisant la production d'IFN de type III au niveau du grêle [15].

CONCLUSION

L'étude des relations entre le microbiote intestinal et l'immunité intestinale constitue une grande avancée dans la recherche en gastroentérologie. L'homéostasie intestinale est maintenue grâce à la reconnaissance de bactéries commensales par les cellules du système inné et les cellules de l'épithélium intestinal, soit par un contact direct (cas de SFB), soit via la synthèse de métabolites issus du microbiote. La rupture de l'homéostasie (dysbiose intestinale, infections etc..) entraîne une stimulation des réponses innées et une activation du système adaptatif. Une mauvaise « gestion » de l'inflammation pourrait entraîner l'apparition de maladies, telle que le syndrome de l'intestin irritable post-infectieux.

Références

1. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol* 2016 ; 16 : 135-48.
2. Allaire JM, Crowley SM, Law HT, et al. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends Immunol* 2018 ; 39 : 677-96.
3. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 117-29.
4. Kim M, Hill A A, Wu WJ, et al. Intestinal microbes direct CX3CR1+ cells to balance intestinal immunity. *Gut Microbes* 2018 ; 17 : 151-63.
5. Flannigan KL, Denning TL. Segmented filamentous bacteria-induced immune responses: a balancing act between host protection and autoimmunity. *Immunology* 2018 ; 154 : 537-46.
6. Ivanov I, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009 ; 139 : 485-98.
7. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013 ; 500 : 232-6.
8. Miquel S, Martin R, Rossi O, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol* 2013 ; 16 : 255-61.
9. Levy M, Blacher E, Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr Opin Microbiol* 2017 ; 35 : 8-15.
10. Michaudel C, Sokol H. The gut microbiota at the service of immunometabolism. *Cell Metabolism* 2020 ; 32 : 514-23.
11. Schulthess J, Pandey S, Capitani S, et al. The short Chain Fatty Acid Butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages. *Immunity* 2019 ; 50 : 432-45.
12. Bányai K, Estes MK, Martella V, et al. Viral gastroenteritis. *Lancet* 2018 ; 392 : 175-86.
13. Segrist E, Chery S. Using diverse model systems to define intestinal epithelial defenses to enteric viral infections. *Cell Host Microbe* 2020 ; 27 : 329-44.
14. Shi Z, Zou J, Zhang Z, et al. Segmented filamentous bacteria prevent and cure rotavirus infection. *Cell* 2019 ; 179 : 644-658.e13.
15. Grau KR, Zhu S, Peterson ST, et al. The intestinal regionalization of acute norovirus infection is regulated by the microbiota via bile acid-mediated priming of type III interferon. *Nat Microbiol* 2020 ; 5 : 84-92.

ARTICLE COMMENTÉ

RUBRIQUE ADULTE



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

L'ANALYSE MULTI-OMIQUE LONGITUDINALE RÉVÈLE DES MÉCANISMES SPÉCIFIQUES DE SOUS-GROUPES DE PATIENTS AU COURS DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

Commentaire de l'article original de Mars et al. Cell 2020 [1]

Le microbiome intestinal est impliqué dans de multiples troubles gastro-intestinaux chroniques humains. Or le manque de symétrie entre les études animales et humaine et l'absence d'une vue multi-omique intégrée des changements physiologiques spécifiques à la maladie rendent la détermination de son rôle difficile. Les auteurs ont intégré les données multi-omiques longitudinales du microbiome intestinal, du métabolome, de l'épigénome de l'hôte et du transcriptome dans le contexte de la physiologie de l'hôte du syndrome de l'intestin irritable (SII). Ils ont identifié des variations de la composition et des fonctions microbiennes, spécifiques à des sous-types de SII et reliées à la symptomatologie. Un sous-ensemble de changements identifiés dans les métabolites microbiens correspond à des mécanismes physiologiques de l'hôte qui sont pertinents pour le SII. En compilant une succession de données, les auteurs ont identifié le métabolisme des purines comme une nouvelle voie du métabolisme hôte-microbiote dans le SII, avec une application thérapeutique potentielle. Cette étude souligne l'intérêt de l'échantillonnage longitudinal et de l'intégration de données multi-omiques complémentaires pour identifier les mécanismes fonctionnels qui peuvent servir de cibles thérapeutiques dans une stratégie de traitement globale des maladies intestinales chroniques.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble répandu dans le monde caractérisé par une douleur ou un inconfort abdominal récurrent. Principalement observé chez les femmes, le SII est associé à des changements dans la forme ou la

fréquence des selles ; et c'est leurs formes qui définiront les sous-types du SII : à constipation prédominante (SII-C), à diarrhée prédominante (SII-D) ou mixte (SII-M). La pathogenèse du SII implique des modifications de la motilité gastro-intestinale, de la sécrétion intestinale, de l'hypersensibilité viscérale et de la perméabilité intestinale, qui peuvent toutes être modifiées par le mi-

crobiome intestinal [2]. De plus, les symptômes du SII sont affectés par le régime alimentaire, la génétique de l'hôte et l'environnement, qui sont également connus pour moduler le microbiome intestinal humain [2]. Les preuves expérimentales soutenant le rôle du microbiome intestinal dans le SII sont basées sur des expériences de transplantation du patient vers des souris gnotobiotiques où sont reproduit certains symptômes associés au SII-C et au SII-D (temps de transit, sensation de douleur, perméabilité intestinale...). Cependant, en l'absence de modèles animaux SII robustes des études sur l'homme sont nécessaires pour découvrir les interactions entre le microbiome intestinal et les voies pathologiques spécifiques à l'homme. Les études humaines sur le SII sont limitées par un échantillonnage transversal le plus souvent et un manque de stratification en sous-groupes de patients, ce qui se reflète par un manque de concordance des résultats obtenus dans le grand nombre d'études sur le microbiome [4]. L'influence bien décrite du transit gastro-intestinal sur le microbiome intestinal augmente encore la variabilité des études. En outre, le SII, comme d'autres troubles gastro-intestinaux chroniques, est caractérisé par des périodes de rémission et d'exacerbation des symptômes, et les échantillons transversaux ne tiennent donc pas compte de la variabilité temporelle de la maladie. Enfin, les différences inhérentes à la physiologie de l'hôte entre les études sur l'homme et



POINTS CLÉS

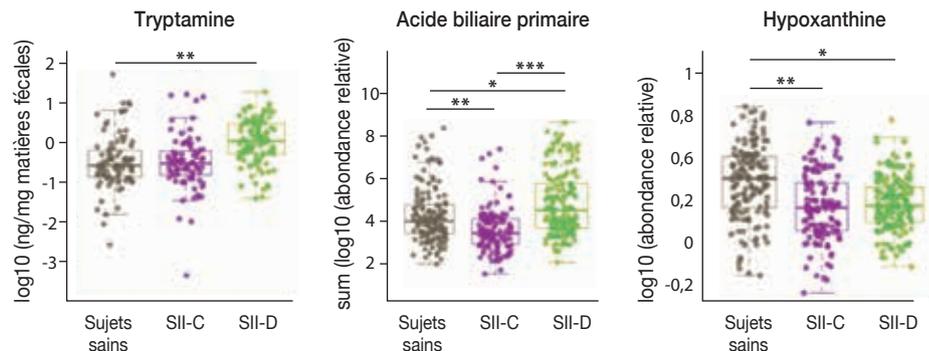
- Les fonctions du microbiote intestinal sont altérées au cours du SII avec des différences entre SII-C et SII-D
- L'augmentation de la production de tryptamine et la diminution de la transformation des acides biliaries pourraient jouer un rôle dans le SII-D
- Une surconsommation d'hypoxanthine par le microbiote et les cellules de l'hôte pourraient jouer un rôle dans le SII en altérant le niveau énergétique des cellules épithéliales intestinales

l'animal ont été un obstacle à l'avancement de notre compréhension des rôles mécanistiques du microbiome intestinal dans le SII. Les auteurs ont réalisé une étude longitudinale dans des sous-groupes de patients avec SII, intégrant des mesures multi-omiques, y compris le métagénome microbien, le transcriptome de l'hôte et le méthylome avec évaluation des fonctions de l'hôte. Cela a permis d'identifier des mécanismes spécifiques au sous-type de SII, induits par un métabolisme microbien altéré, qui correspondait à des changements simultanés dans la physiologie de l'hôte.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Ici, les auteurs ont conduit une étude prospective observationnelle longitudinale avec analyse multi-omique portant sur le microbiome intestinal et l'hôte. Des sujets sains ont été comparés à des patients avec SII-C et SII-D. Un total de 77 participants ont fourni au moins un échantillon de selles (au total 474 échantillons de selles ont été obtenus), et 42 participants ont eu une sigmoïdoscopie permettant d'obtenir des biopsies du côlon. Pour identifier les facteurs microbiens déterminant les symptômes spécifiques des sous-types de SII, un séquençage métagénomique et une

▼ **FIGURE 1** Altération des métabolites microbiens au cours du SII: Taux de tryptamine, d'acide biliaire primaire et d'hypoxanthine dans les selles



analyse métabolomique a été réalisée sur les échantillons de selles. Une analyse métabolomique et les mesures des cytokines ont été réalisées sur les échantillons de sérum. Enfin, un séquençage 16S, et des analyses du métabolome, du transcriptome et du méthylome ont été réalisées sur les biopsies coliques.

Les auteurs ont identifié des différences dans la composition et la diversité du microbiote intestinal entre les sujets sains et les patients SII-C ou SII-D.

L'analyse métabolomique des selles a révélé une augmentation de la tryptamine, un métabolite du tryptophane produit par certaines bactéries intestinales, chez les patients avec SII-D (**Figure 1**). La tryptamine ayant un effet d'accélération du transit par une action sur le récepteur à la sérotonine 5-HT₄, pourrait ainsi jouer un rôle dans le phénotype de ces patients. De manière similaire, la proportion d'acide biliaire primaire était plus élevée chez les patients avec SII-D, témoignant d'un défaut de transformation par le microbiote. Des expériences in vitro suggéreraient que les acides biliaries primaires augmentent la sécrétion colique et pourraient donc aussi participer au phénotype.

Enfin, l'intégration des données multi-omiques a identifié un nouveau mécanisme potentiel dans le SII. Les résultats suggèrent qu'il existe chez les patients SII une dégradation accrue des nucléotides puriques, et notamment de l'hypoxanthine, par le microbiote et l'hôte, ce qui induit un stress au niveau colique. Cela conduirait à

une réponse compensatrice avec augmentation de la récupération des purines. Les faibles niveaux de nucléotides puriques pourraient entraîner une diminution de l'état d'énergie épithéliale et de la capacité à réparer la muqueuse, pouvant en partie jouer un rôle dans la physiopathologie du SII.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Ces données suggèrent un rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie du SII avec des différences entre le SII-C et le SII-D. D'autre part, ces résultats pointent vers le potentiel rôle d'un défaut en nucléotides puriques, notamment via une surconsommation d'hypoxanthine par le microbiote et les cellules de l'hôte. Ces résultats ouvrent la voie vers des traitements stimulant la production d'hypoxanthine microbienne ou inhibant la xanthine oxydase localement dans l'intestin.

CONCLUSION

Cette étude multi-omique longitudinale intégrée montre l'intérêt des études humaines longitudinales et met en lumière des altérations fonctionnelles du microbiote au cours du SII qui sont possiblement impliqués dans la physiopathologie. Les nouvelles pistes identifiées pourraient représenter de nouvelles cibles thérapeutiques.

Références

1. Mars RAT, Yang Y, Ward T, et al. Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome. *Cell* 2020 ; 182 : 1460-73.e17. Erratum in : *Cell* 2020 ; 183 : 1137-40.
2. Bhattarai Y, Muniz Pedrego DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017 ; 312 : G52-G62.
3. Edogawa S, Edwinston AL, Peters SA, et al. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut* 2020 ; 69 : 62-73.
4. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome - a systematic review. *Gastroenterology* 2019 ; 157 : 97-108.

ARTICLE COMMENTÉ

RUBRIQUE ENFANT

LE MICROBIOTE DUODÉNAL D'ENFANTS AYANT UNE DÉNUTRITION CHRONIQUE AVEC RETARD DE CROISSANCE SECONDAIRE À UNE ENTÉROPATHIE

Commentaire de l'article original de Chen et al. (N Engl J Med 2020)[1]



Par le Pr Emmanuel Mas

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

L'entéropathie environnementale (EE) est un trouble énigmatique de l'intestin grêle qui jouerait un rôle dans la sous-nutrition infantile, un problème de santé mondial majeur. La définition de l'incidence de ce trouble a été entravée par la difficulté de prélever directement des échantillons de la muqueuse de l'intestin grêle et du microbiote.

Cette étude se concentre sur 110 jeunes enfants présentant un retard de croissance linéaire et vivant dans un bidonville du Bangladesh, et n'ayant pas bénéficié d'une intervention nutritionnelle. Les auteurs ont pratiqué une endoscopie chez 80 enfants dont la biopsie avait confirmé la présence d'une EE et qui disposaient d'échantillons de plasma et de duodénum.

Parmi les souches bactériennes obtenues chez les enfants, les niveaux absolus d'un groupe de 14 taxa communs (non typiquement classés comme entéropathogènes) ont été négativement corrélés avec la croissance linéaire et positivement corrélés avec les protéines duodénales impliquées dans les réponses immuno-inflammatoires. La représentation de ces 14 taxa duodénaux dans le microbiote fécal était significativement différente de celle des échantillons provenant d'enfants en bonne santé. L'entéropathie de l'intestin grêle s'est développée chez des souris gnotobiotiques qui avaient été colonisées à partir d'une culture de souches bactériennes duodénales provenant d'enfants atteints de DEE. Ces résultats confirment l'existence d'une relation de cause à effet entre le retard de croissance et les composants du microbiote de l'intestin grêle et l'entéropathie, et justifient la mise au point de thérapies ciblant ces contributions microbiennes à l'EE.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

La proportion de dénutrition chronique avec ralentissement statural est de 25 % chez les nourrissons qui ont eu préalablement plus de 5 épisodes diarrhéiques. Ces infections intestinales répétées entraînent une EE,

entité caractérisée par une atrophie villositaire associant une diminution de la surface intestinale et des capacités d'absorption, une altération de la barrière intestinale et une inflammation de la muqueuse. Des données plus récentes suggèrent qu'une dysbiose du microbiote du tractus digestif haut serait présente dans l'EE.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

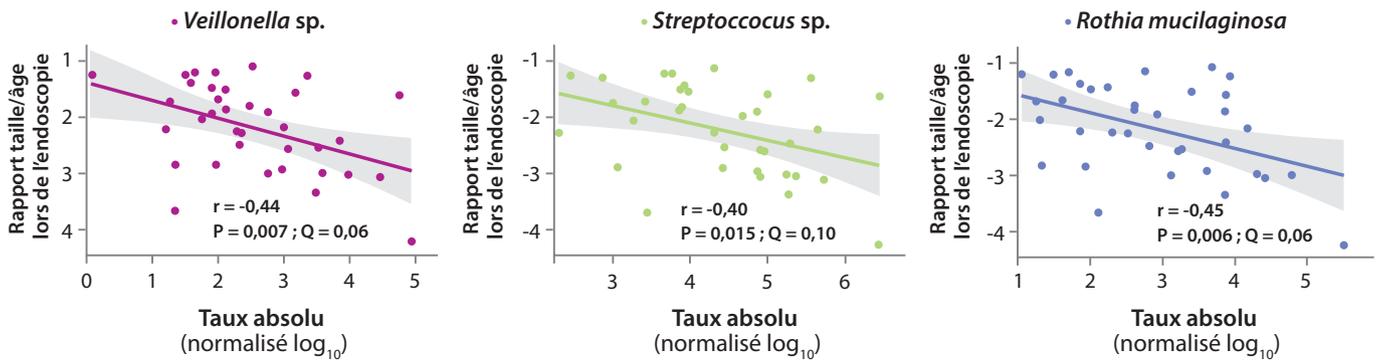
Cette étude a inclus 110 nourrissons âgés en moyenne de 18 mois, originaires de Dhaka, Bangladesh, qui avaient une dénutrition chronique avec retard de croissance, définie par intervention nutritionnelle. Les biopsies duodénales confirmaient une EE chez 80 d'entre eux. Le microbiote d'aspirations duodénales a pu être analysé pour 36 de ces nourrissons ; un groupe de 14 taxa bactériens était présent chez plus de 80 % de ceux-ci et corrélé négativement au rapport taille/âge ($r = -0,049$, $p = 0,003$) (Figure 1). L'étude protéomique des biopsies duodénales a montré une corrélation positive entre ces 14 taxa et 10 protéines dont 2 peptides antimicrobiens, un marqueur de l'inflammation intestinale (LCN2), et négative avec 10 protéines produites par des entérocytes (Figure 2).

Chez les 80 nourrissons ayant une EE prouvée, l'étude protéomique plasmatique a montré une corrélation positive forte avec REG3A et LCN2.

La comparaison du microbiote fécal de nourrissons ayant une EE et de 27 témoins a mis en évidence une augmentation significative des espèces du genre *Veillonella*, bactéries qui étaient corrélées le plus fortement aux protéines duodénales impliquées dans l'inflammation digestive.

▼ FIGURE 1

Corrélation entre la dénutrition chronique avec retard de croissance (z-score du rapport taille/âge) et la quantité de *Veillonella*, *Streptococcus* et *Rothia mucilaginosa*.



Après avoir cultivé 39 souches bactériennes à partir d'aspirations duodénales de nourrissons ayant une entéropathie environnementale, dont 11 des 14 taxa, celles-ci ont été administrées par gavage oral à des souris nourries avec une alimentation similaire à celle d'un nourrisson de 18 mois de Dhaka. Vingt-trois de ces bactéries étaient retrouvées à une abondance relative > 0,1 % à au moins un niveau du tractus digestif. Les souris témoins recevaient un gavage oral du microbiote caecal de souris conventionnelles. À la différence des souris témoins, il existait chez les souris recevant les bactéries « entéropathie environnementale » un infiltrat inflammatoire de la lamina propria de l'intestin grêle à cellules mononucléées, ainsi que des anomalies épithéliales et des anomalies architecturales avec allongement des cryptes. Ces anomalies avaient une localisation par plaques dans l'intestin grêle mais elles ne touchaient pas le côlon. Au niveau

fonctionnel, les résultats montraient chez ces souris une augmentation des ARNm de peptides anti-microbiens (Reg3β et Reg3γ), d'une métalloprotéinase (MMP8) et une diminution des ARNm codant pour des protéines des jonctions serrées. Ces altérations de la réponse immunitaire innée et de la barrière épithéliale pourraient expliquer la translocation systémique de bactéries dans la rate (*Escherichia coli* et *Enterococcus hirae*).

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Cette étude montre qu'il est utile de réaliser une endoscopie digestive haute avec biopsies pour confirmer l'existence d'une entéropathie environnementale.

Cependant, il n'est pas encore possible de recommander une prise en charge thérapeutique spécifique.

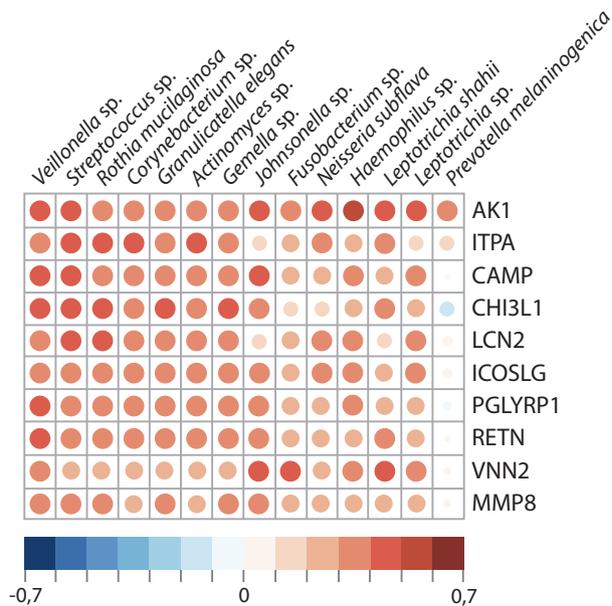


POINTS CLÉS

- L'entéropathie environnementale est favorisée par une perturbation du microbiote intestinal au niveau du duodénum
- Cette dysbiose duodénale est corrélée à la dénutrition chronique
- La pathologie est transmissible à la souris, ce qui pourra aider dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués (inflammation intestinale, anomalies de la barrière épithéliale et altérations immunitaires de la reconnaissance bactérienne)

▼ FIGURE 2

Top 10 des corrélations entre les 14 principaux taxa bactériens et les protéines duodénales.



CONCLUSION

Les résultats de cette étude suggèrent une relation de causalité entre des bactéries du duodénum, l'entéropathie environnementale et une dénutrition chronique avec retard de croissance statural. Il serait donc intéressant pour ces enfants de développer des traitements ciblant cette dysbiose.

Référence

1. Chen RY, Kung VL, Das S, et al. Duodenal microbiota in stunted undernourished children with enteropathy. *N Engl J Med* 2020; 383: 321-33.



MICROBIOTE & COVID-19

COVID-19 ET MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote intestinal, avec ses fractions bactériennes, fongiques et virales, colonise les intestins humains et régule l'immunité de l'hôte contre l'invasion d'agents pathogènes. La composition largement hétérogène du microbiote intestinal (MI) entre les personnes pourrait influencer les réponses immunitaires de l'hôte à l'infection au SARS-CoV-2, conduisant à des symptômes et des issues différents de la Covid-19. Par ailleurs, même si l'infection au SARS-CoV-2 provoque principalement des symptômes respiratoires, elle dérègle profondément l'immunité systémique de l'hôte et affecte le système gastro-intestinal avec des conséquences à court comme à long terme sur le microbiote intestinal. Nous passons ici en revue les preuves actuelles sur l'impact de la Covid-19 sur le MI humain ainsi que les associations entre la composition du GM et la sévérité de la Covid-19.

La Covid-19 est une maladie respiratoire provoquée par un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) qui touche encore des dizaines de millions de personnes aujourd'hui dans le monde. Même si la majorité des patients Covid-19 présentent des symptômes respiratoires, près de 20 % d'entre eux ont des symptômes gastro-intestinaux, notamment des diarrhées [1], suggérant que le tube digestif est un site extrapulmonaire d'expression de la maladie et d'infection au SARS-CoV-2. De plus, la Covid-19 présente un large éventail de sévérité de la maladie, allant de formes asymptomatiques à des formes légères, des formes sévères et jusqu'à des formes critiques associées à une insuffisance respiratoire voire au décès [2]. Le tractus gastro-intestinal est le plus vaste organe immunitaire chez l'être humain, jouant un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre les infections pathogènes. Des milliers de milliards de micro-organismes vivent dans l'intestin humain et le colonisent – des bactéries, des champignons, des virus et d'autres formes de vie, collectivement appelés microbiote – régulant l'immunité

de l'hôte. Il est donc de la plus haute importance de comprendre si le microbiote intestinal module la sensibilité de l'hôte à l'infection au SARS-CoV-2 et la sévérité de celle-ci ainsi que l'impact de l'infection au SARS-CoV-2 sur le GM de l'hôte et ses effets en aval à long terme sur la santé humaine.

MICROBIOTE BACTÉRIEN INTESTINAL ET COVID-19

Les patients Covid-19 présentent des altérations importantes du microbiote bactérien intestinal comparativement aux personnes en bonne santé, caractérisées par une déplétion des commensaux bénéfiques et un enrichissement en agents pathogènes opportunistes dans l'intestin (Figure 1) [3]. La déplétion des symbiotes intestinaux a persisté y compris après la résolution de la Covid-19. L'abondance initiale (lors de l'hospitalisation du patient) des bactéries *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* et *Clostridium hathewayi* a montré une corrélation positive avec la sévérité de la Covid 19, tandis qu'une corrélation inverse entre l'abondance de *Faecalibac-*



Par le Pr Tao Zuo

Institut de recherche en gastroentérologie de SYSU, Institut de gastroentérologie du Guangdong, sixième hôpital affilié de l'Université Sun Yat-Sen, Guangzhou, Chine

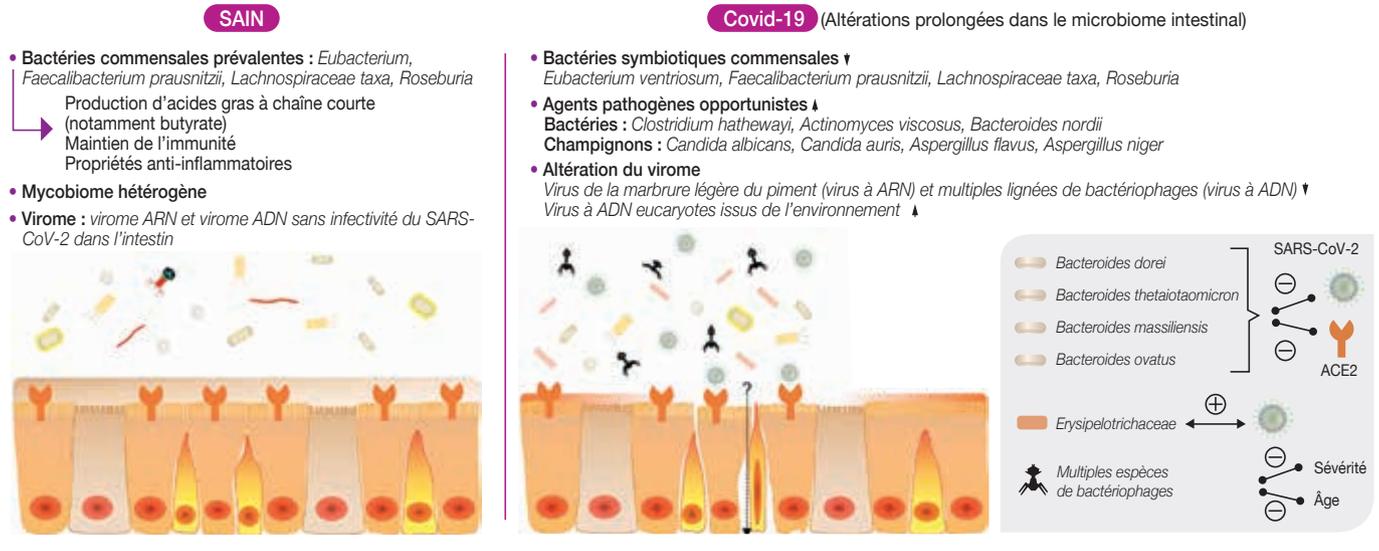
terium prausnitzii (connue pour être une bactérie anti-inflammatoire) et la sévérité de la maladie a été observée.

Le SARS-CoV-2 utilise le récepteur de l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine (ACE2) pour pénétrer chez l'hôte et ce récepteur est fortement exprimé à la fois dans les voies respiratoires et dans les voies digestives [4]. L'ACE2 joue un rôle important pour contrôler l'inflammation intestinale et l'écologie microbienne intestinale [5]. Quatre espèces *Bacteroides*, *B. dorei*, *B. thetaiotaomicron*, *B. massiliensis* et *B. ovatus*, ont été rapportées comme étant inversement associées à l'expression de l'ACE2 dans l'intestin murin [6]. Il est intéressant de noter que leur abondance respective dans le microbiome fécal a également montré une corrélation inverse avec la charge virale du SARS-CoV-2 dans les matières fécales chez les patients Covid-19 au cours de l'évolution de la maladie. Ces observations suggèrent que le MI bactérien humain est affecté par la Covid-19 et pourrait calibrer les défenses de l'hôte contre l'infection au SARS-CoV-2.

MICROBIOME FONGIQUE ET COVID-19

Le tractus gastro-intestinal abrite également un grand nombre de champignons, collectivement connus sous le nom de mycobiome (microbiome fongique), qui ont été impliqués dans l'assemblage du MI

▼ FIGURE 1 Le microbiome intestinal dans la Covid-19



et le développement immunitaire [7]. Les patients atteints de la Covid-19 présentaient également une altération du microbiome intestinal, caractérisée par un enrichissement en *Candida albicans* et des configurations du mycobiome hautement hétérogènes (Figure 1) [8]. La diversité du mycobiome fécal chez les patients atteints de la Covid-19 lors de leur sortie de l'hôpital était 2,5 fois plus élevée que chez les personnes en bonne santé. Les agents pathogènes fongiques opportunistes, *Candida albicans*, *C. auris* et *Aspergillus flavus*, étaient fortement présents dans les fèces des patients Covid-19 au cours de l'évolution de la maladie. Deux agents pathogènes fongiques associés à des symptômes respiratoires, *A. flavus* et *A. niger*, ont été détectés dans les échantillons fécaux d'un sous-ensemble de patients atteints de la Covid-19, y compris après la résolution de la maladie. Un mycobiome intestinal instable et une dysbiose prolongée ont persisté chez environ 30 % des patients atteints de la Covid-19.

VIROME INTESTINAL ET COVID-19

Grâce au séquençage aléatoire de l'ARN viral, une signature d'infection virale intestinale active a été retrouvée chez 47 % des patients atteints de la Covid-19, y compris en l'absence de symptômes gastro-intestinaux et après élimination respiratoire du SARS-CoV-2 [9], suggérant une infection

« quiescente » au SARS-CoV-2 dans le tractus gastro-intestinal et un risque potentiel de transmission féco-orale. Les patients avec une telle activité gastro-intestinale du SARS-CoV-2 avaient un MI ayant une composition et des fonctions anormales, avec notamment une abondance élevée d'agents pathogènes opportunistes et une capacité renforcée de biosynthèse des nucléotides et des acides aminés et de métabolisme des glucides (glycolyse) [9].

Le tractus gastro-intestinal humain abrite également en abondance des virus et des phages collectivement connus sous le nom de virome intestinal. Les patients Covid-19 avaient une sous-représentation du virus de la marbrure légère du piment (virus à ARN) et de multiples lignées de bactériophages (virus à ADN) ainsi qu'un enrichissement en virus à ADN eucaryotes issus de l'environnement dans les échantillons fécaux comparativement aux patients non-Covid-19 (Figure 1) [10]. Le virome fécal dans l'infection au SARS-CoV-2 montrait une augmentation de la capacité de codage des gènes associés au stress, à l'inflammation et à la virulence. Initialement (lors de l'hospitalisation du patient), l'abondance fécale du virus à ARN, le virus des taches chlorotiques du piment et de multiples espèces de bactériophages étaient inversement corrélés à la sévérité de la Covid-19. Ces virus étaient également inversement associés aux taux sanguins de protéines pro-inflammatoires, de globules blancs et

de neutrophiles, indiquant que les virus intestinaux pourraient adapter la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection au SARS-CoV-2. Parmi les espèces de virus à ADN associées à la sévérité de la Covid-19, 40 % ont montré une corrélation inverse avec l'âge, ce qui pourrait étayer l'observation selon laquelle les sujets âgés présentent un risque plus élevé de développer une forme plus sévère de la Covid-19.

CONCLUSION

En résumé, l'ensemble des preuves disponibles suggère que le MI humain (microbiote bactérien, mycobiome et virome) est altéré dans la Covid-19. Ce dérèglement persiste, y compris après la résolution de la maladie, ce qui fait potentiellement peser une menace à long terme pour la santé de l'hôte. La composition du microbiote intestinal est associée à la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection au SARS-CoV-2 et à la sévérité de la Covid-19. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour explorer les effets à long terme de la Covid-19 et pour améliorer le MI et l'immunité de l'hôte face à cette pandémie virale sans précédent.

Références

1. Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020; 69: 1141-3.
2. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to Covid-19 in Italy. *Jama* 2020; 323: 1775-6.
3. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with Covid-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020; 159: 944-55.
4. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020; 26: 681-7.
5. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487: 477-81.
6. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell* 2017; 168: 928-43.
7. van Tilburg Bernardes E, Kuchařová Pettersen V, Gutierrez MW, et al. Intestinal fungi are causally implicated in microbiome assembly and immune development in mice. *Nature Communications* 2020; 11: 2577.
8. 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; 159: 1302-10.
9. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut* 2020; 70: 276-84.
10. Zo T, Liu Q, Zhang F. Temporal landscape of human gut RNA and DNA virome in SARS-CoV-2 infection and severity. *Microbiome*, in press.

UEG Week virtual 2020

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY

ueg

RETOUR DE CONGRÈS



Par le Pr Magnus Simrén

Département de Médecine moléculaire
et clinique, Institut de Médecine
Académie Sahlgrenska, Université
de Göteborg, Göteborg, Suède

LE MICROBIOTE À L'ÉDITION VIRTUELLE 2020 DE L'UEG WEEK

En raison de la pandémie qui sévit actuellement, l'édition 2020 du congrès UEG Week s'est tenue pour la première fois en mode virtuel. Mais comme les années précédentes, cet événement a été l'occasion de présenter de nombreux abstracts de qualité, dont une grande partie était consacrée au rôle des micro-organismes dans la santé et la maladie.

MICROBIOTE, FACTEURS LIÉS À L'ENVIRONNEMENT ET À L'HÔTE DANS LA SANTÉ ET LA MALADIE

Le microbiote intestinal a été associé à un grand nombre de maladies, mais on n'a toujours pas défini clairement ce qu'est un microbiote « sain » ou « malade ». Une vaste

étude néerlandaise en population (*OP178 R Gacesa et al.*) a mis en évidence l'existence de profils microbiens communs entre différentes maladies (notamment les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [MICI], le syndrome de l'intestin irritable [SII], l'asthme, le diabète et les troubles mentaux), permettant ainsi de définir des groupes de fonctions et de micro-organismes intestinaux liés à la santé et à la maladie. En effet, le microbiote associé aux maladies était caractérisé par une augmentation significative de la prévalence et de l'abondance de pathogènes opportunistes des genres *Clostridium*, *Gordonibacter* et *Eggerthella*, par une réduction du catabolisme des glucides et de la synthèse des acides aminés et des vitamines, et par une augmentation de la synthèse des acides gras



OCTOBRE 2020

à chaîne longue. Le microbiote sain montrait quant à lui une abondance importante de bactéries commensales productrices de butyrate des genres *Alistipes*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* et *Butyrivibrio*. Les auteurs ont également montré que le microbiote était principalement façonné par l'environnement et le mode de vie, et ils ont donc conclu que l'on peut promouvoir la modulation du microbiote par le biais de l'amélioration du régime alimentaire, du mode de vie et de l'environnement ainsi que de l'utilisation de probiotiques pour améliorer la santé. Une étude de suivi longitudinale (*OP201 L Chen et al.*) a également montré que les variations microbiennes au cours du temps semblaient déterminées par les expositions environnementales et pouvaient avoir un impact sur la santé métabolique de l'hôte.

LE MICROBIOTE DANS LES MALADIES INTESTINALES

La restriction de la consommation de lactose constitue la pierre angulaire du traitement des troubles gastro-intestinaux (GI) chez les sujets présentant une malabsorption du lactose en raison d'un déficit en lactase. Cependant, les symptômes intestinaux tels que les flatulences, les ballonnements et les diarrhées qui surviennent après l'ingestion de lactose chez ces sujets sont de sévérité très variable, pour une raison encore indéterminée. Des analyses du *Dutch Microbiome Project* (OP177 MDF Brandao Gois et al.) ont permis de démontrer que le microbiote intestinal servait vraisemblablement de médiateur entre l'ingestion de produits laitiers et la survenue des symptômes intestinaux chez les sujets présentant un déficit en lactase, avec un rôle potentiel du genre *Bifidobacterium*. La modulation de la composition du microbiote intestinal pourrait donc avoir un impact sur la sensibilité aux produits laitiers chez les sujets présentant une malabsorption du lactose.

Bien que l'on n'ait pas encore déterminé exactement les mécanismes expliquant les symptômes GI liés à l'alimentation chez les patients atteints d'un SII, différents ajustements alimentaires permettent d'améliorer les symptômes GI dans des sous-groupes de patients. Une analyse post-hoc d'un essai clinique précédemment publié (P0786 E Colomier et al.) a mis en évidence des profils de facteurs psychologiques, nutritionnels et microbiens pouvant prédire la réponse à la fois au régime traditionnel basé sur les recommandations du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) pour le SII et au régime pauvre en oligo-, di-, monosaccharides et polyols fermentescibles (FODMAP, *Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides, and Polyols*) pour des symptômes spécifiques. Cela montre qu'il sera possible, dans un avenir proche, de personnaliser les conseils en matière de traitement alimentaire dans le SII.

Les micro-organismes intestinaux et leurs métabolites sont impliqués dans la physiopathologie d'un certain nombre de maladies intestinales, dont le SII et les MICI, comme le montrent plusieurs abstracts présentés au congrès UEG Week 2020. Dans les MICI, une vaste étude de cohorte a confirmé la présence d'une dysbiose intestinale dans la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) (OP002 A Vich Vila et al.), et elle a montré que celle-ci se répercutait

sur le profil métabolique fécal qui pourrait alors servir de biomarqueur pour faire la distinction entre une MICI et une absence de MICI et entre la RCH et la MC. En effet, les métabolites liés à la synthèse des sphingolipides étaient plus nombreux dans les MICI, alors qu'on observait une diminution des métabolites acides gras. Une étude de preuve du concept (OP045 L Oliver et al.) a également montré qu'une combinaison de quatre marqueurs microbiens (*Faecalibacterium prausnitzii* et l'un de ses phylogroupes (PHG-II), *Ruminococcus* sp. et *Methanobrevibacter smithii*) pouvait prédire la réponse au traitement anti-TNF avec une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 75 %. Cela montre que, dans un avenir proche, les analyses du microbiote pourront être utilisées pour personnaliser le traitement dans les MICI. Le rôle du microbiote intestinal dans le SII a été souligné dans plusieurs abstracts, notamment dans une étude confirmant les effets positifs à long terme de la transplantation de microbiote fécal dans le SII (OP059 M El-Salhy et al.), qui a été associée à des modifications du profil des bactéries et acides gras à chaîne courte fécaux et à une augmentation des cellules entéro-endocrines (P0783 M El Salhy et al.). Une autre étude a également mis en évidence l'existence d'un profil microenvironnemental intestinal distinct dans le SII en lien avec le trouble du transit prédominant du patient (P0651 C Iribarren et al.), la distinction entre les sujets atteints du SII et les sujets sains et entre les sous-types de SII (SII avec diarrhée versus SII avec constipation) étant principalement déterminée par les métabolites impliqués notamment dans le métabolisme des acides aminés et certaines fonctions cellulaires et moléculaires. Il semble donc que l'action des micro-organismes soit plus importante que la composition en tant que telle. Des abstracts ont également porté sur les modèles animaux pertinents dans la physiopathologie du SII. Ces études ont souligné l'importance du microbiote intestinal dans le développement des interactions anormales entre le cerveau et l'intestin (P0052 M Constante et al.), ainsi que le rôle du stress dans l'induction de la dysbiose intestinale et de l'hypersensibilité viscérale (OP056 C Petitfils et al.). Ces études sont essentielles pour nous permettre de mieux comprendre les interactions intestin-cerveau dans le SII et le rôle des micro-organismes intestinaux et de leurs métabolites dans ces interactions, et s'inscrivent parfaitement dans la démarche de qualifier désormais le SII et les autres troubles GI fonctionnels de « troubles des interactions intestin-cerveau ».

LE MICROBIOTE DANS LES MALADIES EXTRA-INTESTINALES

Pour finir, des études sur le microbiote intestinal dans les maladies extra-intestinales ont également été présentées. Des altérations du microbiote intestinal ont été mises en évidence chez des greffés rénaux et hépatiques (OP180 JC Swarte et al. et OP112 y Li et al.). Les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale étaient caractérisés par une faible diversité microbienne intestinale et une richesse accrue en facteurs de virulence et en gènes de résistance aux antibiotiques. La diversité microbienne a encore diminué après la transplantation rénale et la composition du microbiote intestinal ne s'est pas rétablie. En outre, les médicaments immunosuppresseurs ont eu un effet majeur sur la composition du microbiote intestinal. Les auteurs ont concédé que ces modifications pourraient avoir des implications importantes pour le devenir de la transplantation rénale. Des observations similaires concernant la diversité microbienne, la composition du microbiote intestinal et l'effet des immunosuppresseurs ont également été faites chez les transplantés hépatiques et étonnamment, la diversité microbienne a été associée à la survie post-transplantation, ce qui pourrait en faire un biomarqueur ou une cible thérapeutique.

En résumé, les abstracts présentés à l'édition 2020 du congrès UEG Week montrent clairement que le microbiote intestinal joue un rôle très important dans plusieurs maladies et dans la santé. La meilleure compréhension du rôle des micro-organismes intestinaux et de leurs métabolites dans différentes maladies a un impact important sur la prise en charge aujourd'hui et son influence sera encore plus grande dans un avenir proche.





Photo - Shutterstock

REVUE DE PRESSE

MICROBIOTE INTESTINAL

❖ RESTAURATION DU MICROBIOTE INTESTINAL PAR TMF CHEZ DES NOURRISSONS NÉS PAR CÉSARIENNE

Les nourrissons nés par césarienne (CS) ont un microbiote intestinal différent de celui des nourrissons nés par voie basse car ils n'ont pas été exposés aux bactéries maternelles pendant l'accouchement. Plusieurs études ont rapporté que la CS pourrait avoir des conséquences à court et à long termes, avec un risque accru de maladies immunitaires chroniques. Dans cette étude, l'efficacité et la sécurité de la transplantation de microbiote fécal (TMF) pour la restauration du microbiote fécal ont été évaluées chez des bébés CS. Sept nourrissons CS ont reçu une transplantation de selles de leur propre mère avec leur premier biberon de lait et la composition de leur microbiote fécal a été comparée à celle du microbiote de 82 bébés nés par voie basse ou par CS n'ayant pas reçu de TMF. Au cours du suivi de 3 mois, aucun effet indésirable n'a été rapporté. Une semaine après la TMF, le microbiote intestinal des nourrissons CS était similaire à celui des nourrissons nés par voie basse alors que celui des nourrissons CS n'ayant pas reçu de TMF avait une diversité microbienne plus faible. La TMF a corrigé la signature bactérienne des nourrissons CS par la normalisation rapide des *Bacteroidales* dont l'abondance était plus faible dans le groupe CS et elle a également réduit la présence d'agents pathogènes potentiels caractéristiques des nourrissons CS. Cette étude de preuve de concept a montré que la TMF normalisait le développement du microbiote intestinal chez les nourrissons CS.



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



Photo - Shutterstock

...
Korpela K, Helve O, Kolho K-L, Saisto T, *et al.* Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study. *Cell* 2020; 183: 324-34.

❖ CÉSARIENNE ET RISQUE D'ASTHME INFANTILE

Les auteurs ont analysé les effets de l'accouchement par césarienne (CS) sur la composition du microbiote intestinal au cours de la première année de vie et ont examiné si les perturbations étaient associées à un risque de développer un asthme au cours des 6 premières années de vie. Ils ont inclus 700 enfants de la cohorte COPSAC₂₀₁₀ (Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood₂₀₁₀), parmi lesquels 22 % (151) étaient nés par CS et 78 % (549) par voie basse. La composition du microbiote intestinal a varié selon le mode d'accouchement : les

bébés CS avaient une abondance plus faible de *Bacteroidetes* et d'*Actinobacteria* à l'âge d'une semaine, mais l'abondance de Firmicutes et de Proteobacteria était plus élevée que chez les enfants nés par voie basse. Concernant le genre, seuls 3 genres étaient différents à 1 an et l'accouchement par CS a été associé à une abondance relative plus élevée d'un genre appartenant à la famille *Enterobacteriaceae* et *Escherichia/Shigella*. Un profil microbien a été identifié à 1 semaine, 1 mois et 1 an en fonction du mode d'accouchement et les enfants CS ayant conservé

la signature du microbiote intestinal de la CS à l'âge d'un an ont présenté 3 fois plus de risques de développer un asthme à l'âge de 6 ans. Ce risque accru d'asthme était amélioré chez les enfants CS dont le microbiote intestinal à l'âge d'un an ressemblait à celui des enfants nés par voie basse, indiquant que la maturation saine d'un microbiote intestinal dysbiotique de la CS pourrait améliorer en partie le risque d'asthme lié à l'accouchement par CS.

...
Stokholm J, Thorsen J, Blaser MJ, *et al.* Delivery mode and gut microbial changes correlate with an increased risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2020; 12, eaax9929.

MICROBIOTE CUTANÉ

❖ PROFILS DU MICROBIOTE CUTANÉ LIÉS À L'ÂGE

Le vieillissement intrinsèque de la peau est un processus de vieillissement naturel déterminé par des facteurs internes alors que le photo-vieillissement correspond au vieillissement accéléré de la peau dû à une exposition répétée aux rayons ultraviolets (UV). On sait peu de choses sur la façon dont le microbiote cutané influence le processus de vieillissement (qu'il s'agisse du vieillissement naturel ou du photo-vieillissement) et sur les effets des microbes cutanés liés à l'âge sur le vieillissement selon ces deux processus. Pour répondre à cette question, les auteurs ont analysé 160 échantillons cutanés de joue et d'abdomen de 80 personnes de divers âges afin d'élaborer des profils du microbiote liés à l'âge. Ils ont constaté que l'abondance de Cyanobacteria était plus élevée dans le groupe des enfants et qu'elle était associée à une diminution des lésions et de la pigmentation cutanées induites par les UV. Chez les personnes jeunes et d'âge moyen, *Staphylococcus*, *Cutibacterium* et *Lactobacillus* ont renforcé la barrière cutanée et exercé un effet protecteur vis-à-vis du photo-vieillissement. *Cutibacterium* pourrait moduler les réponses immunitaires, supprimer l'inflammation et ralentir les processus de vieillissement. Chez les personnes



Photo - Shutterstock

jeunes et d'âge moyen, *Staphylococcus* pourrait exercer un effet protecteur vis-à-vis du vieillissement cutané intrinsèque et maintenir l'homéostasie du microbiote cutané. Les auteurs suggèrent que ces observations pourraient avoir une valeur innovante et clinique importante et que le développement et l'utilisation de régulateurs de l'homéostasie microbienne de la peau pourraient réduire l'incidence des maladies cutanées liées à l'âge.

...

Li Z, Bai X, Peng T, et al. New insights into the skin microbial communities and skin aging. *Front Microbiol* 2020; 11: 565549.



❖ L'ISOMÉRATE DE SACCHARIDE MODULE LE MICROBIOTE CUTANÉ

De nombreux facteurs intrinsèques, extrinsèques et liés à l'hôte modulent le microbiote cutané. Les produits de nettoyage de la peau tels que les savons solides ou liquides et les détergents ont un impact sur le microbiote cutané. L'isomérate de saccharide (SI) est un hydratant d'origine végétale qui ressemble au complexe de glucides naturels présents dans la couche la plus superficielle de la peau. Le SI se lie à la peau plus fortement que d'autres ingrédients hydratants et maintient la peau hydratée plus longtemps. Les investigateurs ont réalisé une étude clinique ran-

domisée, contrôlée versus placebo, en simple aveugle, afin d'évaluer les effets du nettoyage de la peau avec un savon liquide contenant du SI sur le microbiote cutané au cours du temps. Parmi les organismes potentiellement bénéfiques, *Paracoccus marcusii* a été positivement associé à la formulation active. Cette bactérie produit naturellement de l'astaxanthine, un caroténoïde antioxydant puissant ayant des effets positifs potentiels sur la santé. *P. marcusii* est également un dégradeur d'hydrocarbures polyaromatiques potentiellement cancérigènes et un produc-

teur de biosurfactants et il pourrait jouer un rôle clé dans le maintien d'une peau saine. Le lavage avec le SI a également réduit l'abondance des « corynéformes » (*Brevibacterium casei* et *Rothia mucilaginosa*) liées aux infections cutanées et explique le bénéfice non caractérisé de la formulation lavante active. Ces résultats suggèrent que le lavage de la peau par le SI pourrait avoir des effets bénéfiques sur le microbiote cutané.

...

Sfriso R, Claypool J. Microbial reference frames reveal distinct shifts in the skin microbiota after cleansing. *Microorganisms* 2020; 8: 1634.



MICROBIOTE VAGINAL

❖ PRÉÉCLAMPSIE SÈVÈRE ET MICROBIOTE

La prééclampsie sévère (PES) est un trouble hypertensif de la grossesse qui peut avoir des conséquences graves à la fois pour la mère et l'enfant. Elle est caractérisée par une hypertension et des manifestations de défaillance multiviscérale. Le rôle que le microbiote vaginal pourrait jouer dans la pathogénie de la PES reste inconnu. La présente étude a révélé que les femmes présentant une PES avaient une abondance relative augmentée de *Prevotella bivia* (*Pb*) dans le milieu vaginal. *Pb* est une bactérie anaérobie à Gram négatif qui a précédemment été associée à la maladie inflammatoire pelvienne et la vaginose bactérienne. Des études antérieures ont montré que l'obésité était un facteur de risque de PES et que le microbiote vaginal des femmes obèses était caractérisé par une diversité accrue et la prédominance de *Prevotella* spp. Dans cette étude, l'indice de masse corporel (IMC) a été le prédicteur de la PES le plus fort et les auteurs suggèrent que l'abondance relative de *Pb* plus élevée dans le microbiote vaginal, qui est étroitement régulé par l'IMC, pourrait être impliquée dans la pathogénie de la PES.

...

Lin CY, Lin CY, Yeh YM, *et al.* Severe preeclampsia is associated with a higher relative abundance of *Prevotella bivia* in the vaginal microbiota. *Sci Rep* 2020; 10: 18249.

.....

❖ MUCUS CERVICAL ESSENTIEL POUR LA SANTÉ REPRODUCTIVE DE LA FEMME

Cette revue aborde les connaissances actuelles sur le mucus cervico-vaginal (MCV), le bouchon muqueux cervical (BMC) et les interactions entre le mucus des voies génitales de la femme et les communautés microbiennes à la fois à l'état physiologique et dans la vaginose bactérienne. Le mucus cervical (CM) est essentiel à la santé de la femme : il protège l'épithélium vaginal et contribue à maintenir la fertilité et la fécondité. Dans cette étude, les auteurs ont évalué son rôle à la fois à l'état physiologique et dans la vaginose bactérienne. Pendant la grossesse, un BMC se forme pour empêcher les microbes vaginaux de remonter jusque dans l'utérus, protégeant ainsi le fœtus vis-à-vis des agents pathogènes. Le BMC contient du mucus, des composés antimicrobiens et des cellules immunitaires. Le microbiote vaginal normal est caractérisé par la prédominance de *Lactobacillus* spp. Une coopération non perturbée entre le microbiote vaginal, le MCV et les cellules hôtes est nécessaire à la santé vaginale. Cela inclut l'acidification par l'acide lactique, la production d'espèces réactives de l'oxygène, une interaction entre les mucines et les cellules et la diffusion des cellules de signalisation. La vaginose bactérienne, qui pourrait provoquer un accouchement prématuré, est caractérisée par une déplétion de *Lactobacilli* conduisant à une altération de la fonction de barrière vaginale. Un BMC plus court, plus perméable et moins muco-adhésif a été retrouvé chez les femmes à haut risque d'accouchement prématuré versus les femmes à faible risque. En plus de l'administration d'antibiotiques par voie orale ou vaginale, la vaginose bactérienne pourrait être traitée par la restauration de la flore vaginale de *Lactobacillus*. En conclusion, le MCV est essentiel à la fertilité et protège vis-à-vis de la vaginose bactérienne et des infections sexuellement transmissibles, qui augmentent le risque d'infertilité et d'accouchement prématuré

...

Lacroix G, Gouyer V, Gottrand F, Desseyn JL. The cervicovaginal mucus barrier. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8266.



ACTUALITÉS

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

L'INSTITUT DU MICROBIOTE TWEETE DÉSORMAIS POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Dernières publications scientifiques, interviews d'experts, dossiers thématiques avec des contenus à jour, comptes-rendus live de congrès... Retrouvez et partagez toute l'actualité du microbiote sur le nouveau compte Twitter de l'Institut du Microbiote (@Microbiota_Inst). Un fil Twitter 100 % dédié aux professionnels de santé avec des contenus scientifiques sourcés et actualisés... à partager ! Adossé à l'expertise scientifique de l'Institut du Microbiote, ce compte Twitter nourrit une ambition : constituer et faire grandir une communauté internationale de professionnels de santé autour du microbiote. Rejoignez dès à présent la communauté des professionnels du microbiote.

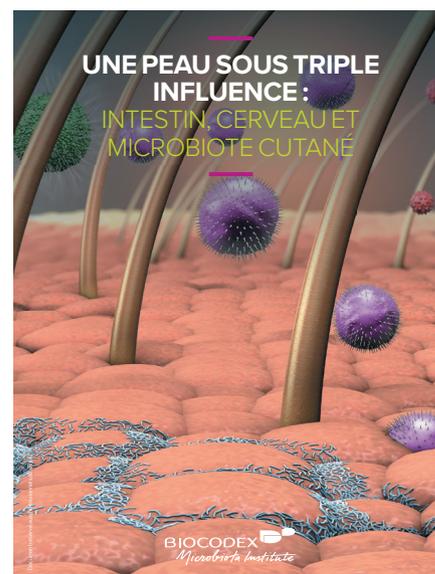
À vos marques,
prêts, tweetez
@Microbiota_Inst !



DOSSIER MICROBIOTE CUTANÉ : LA PEAU SOUS TOUTES SES COUTURES

L'Institut du Microbiote sort un nouveau dossier thématique consacré à l'un des plus grands organes du corps humain : la peau et son écosystème microbien. Les fonctions de la peau sont multiples : elle sépare le milieu intérieur corporel du milieu extérieur, protège des UV, participe à la thermorégulation, confère les sensations de toucher, absorbe et synthétise des composés. Elle héberge aussi une communauté complexe de micro-organismes. À destination des professionnels de santé, ce dossier vous propose un tableau exhaustif de l'état actuel des connaissances relatives au microbiote cutané, questionne les micro-organismes impliqués et précise les mécanismes d'action envisagés, qui dépassent largement le seul milieu cutané puisqu'ils pourraient mettre en jeu le microbiote intestinal et le cerveau.

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/services/publications/dossiers-thematiques/une-peau-sous-triple-influence-intestin-cerveau-et-microbiote-cutane>



Rédacteurs en chef :

Dr Maxime Prost, MD
Directeur Affaires médicales France

Marion Lenoir, PhD
Responsable Affaires médicales internationales

Équipe éditoriale :

Perrine Hugon, PharmD, PhD
Responsable de la communication scientifique microbiote

Olivier Valcke
Responsable des relations publiques et de la rédaction

Emilie Fargier, PhD
Responsable de la communication scientifique microbiote

Synthèse :

Dr Dorota Czerucka, PhD
Biologie médicale, Équipe écosystèmes et immunité, Centre scientifique de Monaco, Monaco

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 :

Pr Tao Zuo
Institut de recherche en gastroentérologie de SYSU, Institut de gastroentérologie du Guangdong, sixième hôpital affilié de l'Université Sun Yat-Sen, Guangzhou, Chine

Retour de congrès :

Pr Magnus Simrén
Département de Médecine moléculaire et clinique, Institut de Médecine Académie Sahlgrenska, Université de Göteborg, Göteborg, Suède

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 : Science Photo, Bacteroides fragilis

BIOCODEX 
Microbiota Institute