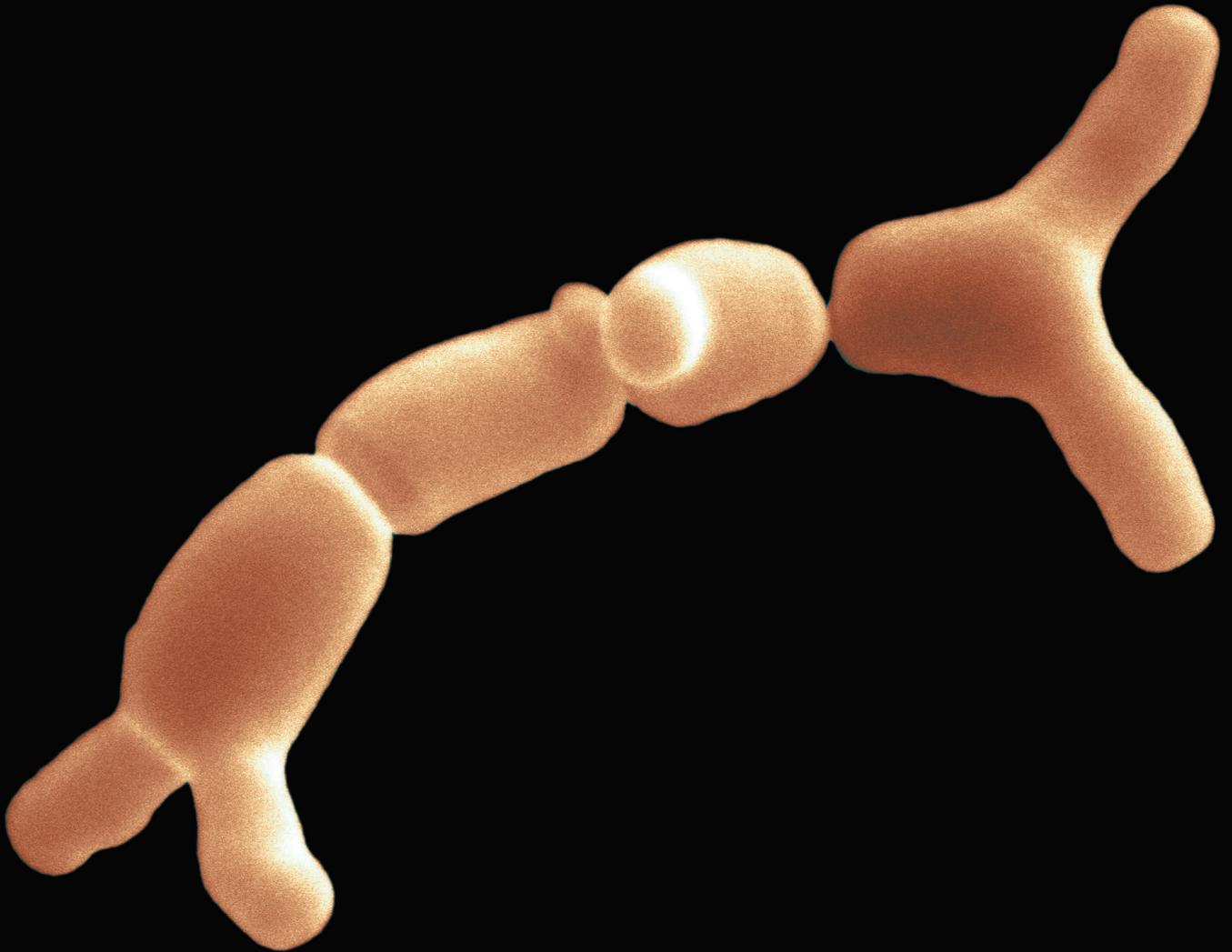
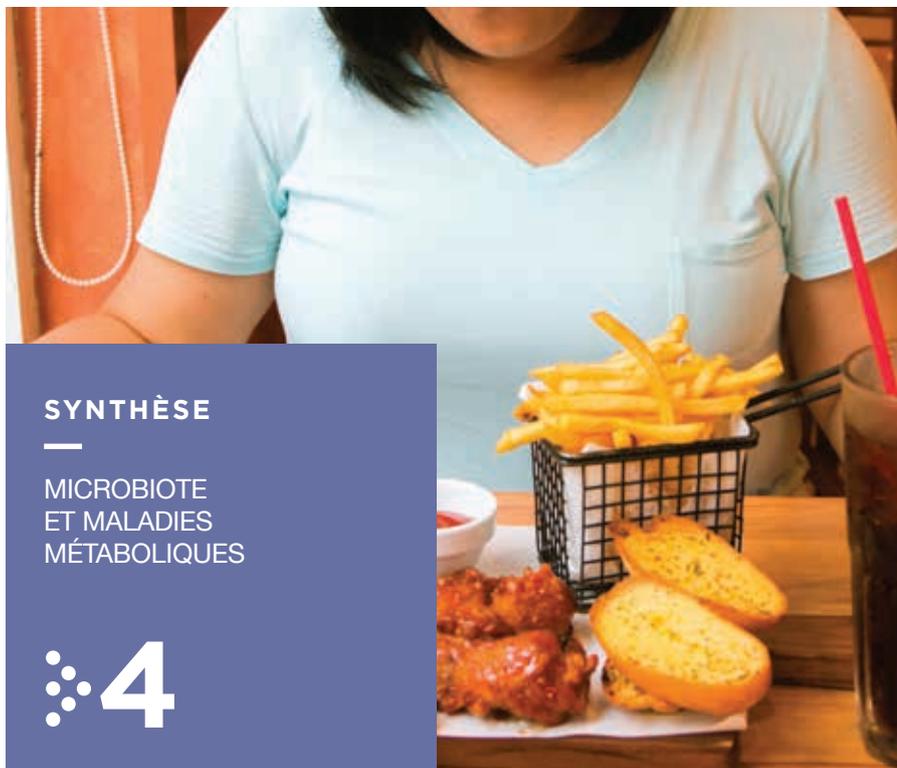


MICROBIOTA

8 NEWSLETTER BIOCODEX | OCTOBRE 2019



SOMMAIRE



SYNTHÈSE

MICROBIOTE
ET MALADIES
MÉTABOLIQUES

4

ARTICLES COMMENTÉS

RUBRIQUE ADULTE
RUBRIQUE ENFANT

8



RETOUR DE CONGRÈS

ESNM 2019
ESPGHAN 2019

12

REVUE DE PRESSE

16



ACTUALITÉS

APPEL À PROJET
« PRO » DU NET
RENCONTRES

18

ÉDITO



Dr Maxime Prost
*Directeur Affaires médicales
France*



Camille Aubry, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

**“ UNE ALTÉRATION
ET UNE RÉDUCTION
DE LA DIVERSITÉ
MICROBIENNE PEUVENT
FAVORISER L’OBÉSITÉ
ET L’INFLAMMATION
MÉTABOLIQUE. ”**

Chers lecteurs, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit le surpoids et l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui représente un risque pour la santé. Définie par l'indice de masse corporelle (IMC), l'obésité touche sans discrimination enfants et adultes, hommes et femmes, pays à revenus élevés et faibles. La prévalence de cette maladie a presque triplé entre 1975 et 2016, faisant d'elle un enjeu majeur de santé publique au XXI^e siècle. Pour la prévenir, l'OMS a lancé depuis plusieurs années des campagnes et des plans d'action destinés à sensibiliser les populations et les gouvernements des différents pays à la maladie et à sa prévention... sans succès hélas : aucun pays n'a pour l'instant réussi à endiguer le phénomène.

Un déséquilibre entre le nombre de calories consommées et celles dépensées est à l'origine de l'obésité, induite et/ou renforcée par une alimentation faite d'apports hyper caloriques et riches en lipides, des aliments transformés et un mode de vie sédentaire caractérisé par une activité physique réduite. En plus d'avoir été reconnue comme potentiel handicap dans le cadre professionnel par la cour de justice de l'Union européenne en 2014, l'obésité a des conséquences multiples sur la santé.

Depuis plusieurs années est apparue la notion de « syndrome métabolique », un terme qui regroupe des pathologies non transmissibles comme l'obésité, les désordres de l'homéostasie glucidique (l'intolérance orale au glucose, l'insulinorésistance, l'altération de la glycémie à jeun et le diabète de type 2), les désordres de l'homéostasie lipidique (dyslipidémies) et d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension). Ce syndrome métabolique double le risque de mortalité précoce et triple celui de développer des maladies cardiovasculaires.

Dans sa synthèse, le Pr Yolanda Sanz (Institut d'agrochimie et de technologie alimentaire, Valence, Espagne) explique le lien entre maladies métaboliques et micro-organismes intestinaux, lesquels assurent un rôle primordial dans la métabolisation des nutriments, la régulation de l'absorption des sucres et des lipides, la synthèse des hormones intestinales, la régulation de la barrière intestinale ou encore des réponses immunitaires. Elle montre qu'une altération et une réduction de la diversité microbienne peuvent favoriser l'obésité et l'inflammation métabolique – donc conduire à des comorbidités graves – et qu'une alimentation riche en fibres, de même que la transplantation de microbiote fécal et certains probiotiques, sont des pistes de prévention des maladies métaboliques par modulation du microbiote intestinal.

Autre pathologie dans laquelle le microbiote est impliquée : la maladie de Parkinson. Le Pr Harry Sokol (Hôpital Saint-Antoine, Paris, France) présente les résultats d'une étude parue en 2019 dans *Science* qui laisse entrevoir chez certains patients la possibilité de moduler l'efficacité de la lévodopa en agissant sur le microbiote.

À côté de ces perspectives prometteuses de « pharmaco-microbiomique », le Pr Emmanuel Mas (Hôpital des enfants, Toulouse, France) commente de récents travaux publiés dans le *Lancet* qui évoquent le rôle prédictif du microbiote, à prendre désormais en compte dans les choix thérapeutiques chez les enfants diagnostiqués avec une rectocolite hémorragique.

Bonne lecture.



Photo : Shutterstock

SYNTHÈSE

❖ MICROBIOTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES

En raison de sa forte prévalence et de son rôle dans le développement de multiples maladies non transmissibles (syndrome métabolique [SMet] et diabète de type 2 [DT2]), l'obésité est l'un des plus grands défis de santé publique du XXI^e siècle. Les données prouvant le rôle des altérations du microbiote intestinal, en partie dues à une alimentation déséquilibrée, dans les mécanismes faisant le lien entre l'obésité, l'inflammation et les troubles métaboliques, offrent de nouvelles perspectives : elles permettent de mieux comprendre l'étiologie de la maladie et mettre au point des stratégies de prise en charge. Les pistes explorées portent notamment sur la transplantation de microbiote fécal (TMF), les aliments destinés à nourrir nos micro-organismes bénéfiques (prébiotiques) et nos bactéries indigènes (probiotiques) pour restaurer nos intestins avec les micro-organismes bénéfiques manquants. Les éléments dont on dispose sont prometteurs mais il faut encore identifier les bactéries intestinales qui aideront à prévenir l'obésité, et personnaliser les régimes alimentaires afin d'optimiser les fonctions métaboliques de nos micro-organismes intestinaux.



Par le Pr Yolanda Sanz
Unité de recherche en Écologie microbienne, Nutrition et Santé ; Institut d'agrochimie et de technologie alimentaire ; Conseil supérieur de recherches scientifiques (IATA-CSIC), Valence, Espagne

OBÉSITÉ, SYNDROME MÉTABOLIQUE ET DIABÈTE

L'obésité est une épidémie mondiale qu'aucun pays n'a su endiguer à ce jour. Depuis les années 1980, la prévalence globale de l'obésité a triplé aux États-Unis et dans de nombreux pays européens, faisant de cette maladie l'un des plus grands défis de santé publique du XXI^e siècle. En effet, l'obésité est associée à des taux élevés de comorbidités, qui constituent un facteur de risque majeur de multiples maladies non transmissibles. L'insulino-résistance induite par l'obésité est considérée comme un facteur clé du SMet, entraînant souvent une défaillance des cellules β pancréatiques et conduisant au DT2 [1].

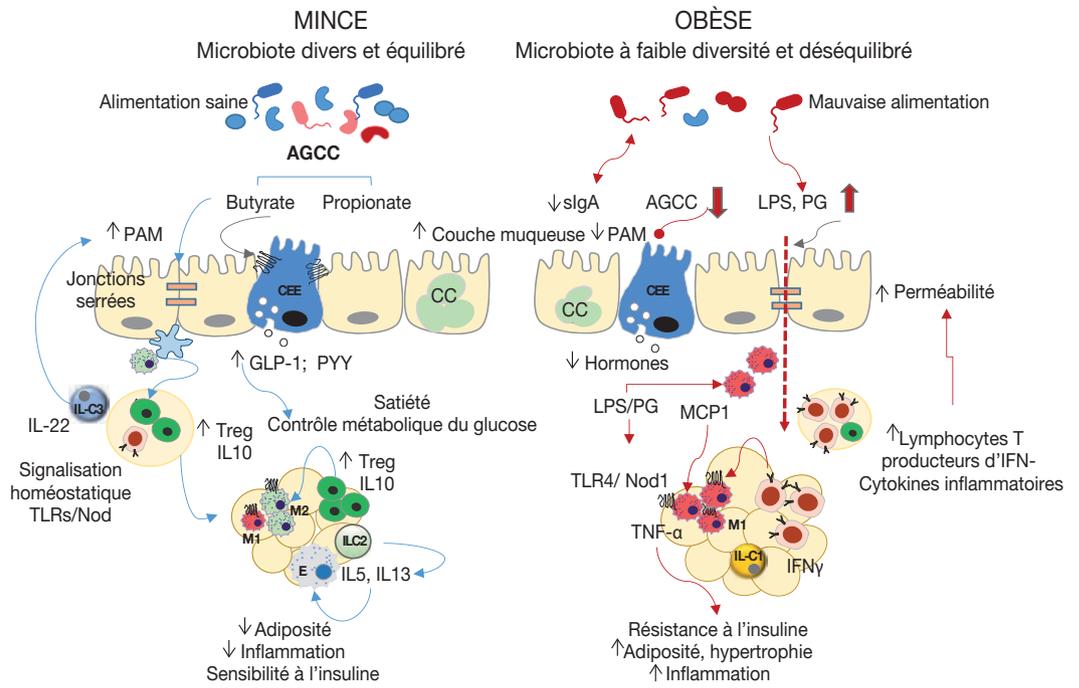
INFLAMMATION MÉTABOLIQUE : DE L'OBÉSITÉ AUX COMORBIDITÉS CHRONIQUES

On sait aujourd'hui que l'état inflammatoire chronique associé à l'obésité affecte les tissus adipeux mais également d'autres organes notamment le cerveau, les muscles, le foie, le pancréas et l'intestin [1, 2]. L'implication du système immunitaire intestinal et les micro-organismes qui se développent en cas d'alimentation déséquilibrée sont notamment apparus récemment comme des facteurs supplémentaires de l'inflammation métabolique associée à l'obésité, et pourraient également représenter des cibles thérapeutiques [2, 3].

► **FIGURE 1**

Représentation schématique du rôle du microbiote intestinal et de l'alimentation dans l'inflammation associée à l'obésité.

AGCC : acides gras à chaîne courte
 LPS : lipopolysaccharide
 PG : peptidoglycane
 IgAs : immunoglobuline A sécrétoire
 PAM : peptides antimicrobiens produits par les cellules de Paneth
 CEE : cellules entéro-endocrines
 CC : cellules calciformes sécrétrices de mucus
 GLP-1 : *glucagon-like peptide-1*
 PYY : peptide tyrosine tyrosine
 IL : interleukine
 Treg : lymphocytes T régulateurs
 M1 : macrophages activés classiquement
 M2 : macrophages anti-inflammatoires ou activés alternativement
 ILC : *innate lymphoid cell*, cellule lymphoïde innée
 TLR : *Toll-like receptor*, récepteur de type Toll
 NOD : *Nucleotide binding oligomerization domain protein receptor*, récepteur NOD.



EN QUOI LE MICROBIOTE INTESTINAL EST-IL IMPLIQUÉ ?

L'implication du microbiote intestinal dans l'obésité a été en partie déduite d'études observationnelles faisant état de dysbiose chez des sujets obèses comparativement à des sujets minces dans des évaluations transversales. Les preuves de modulations du microbiote intestinal lors d'interventions diététiques, médicamenteuses ou chirurgicales dans le but de perdre du poids et d'améliorer les complications métaboliques ont permis d'établir des relations similaires où l'obésité était associée à une réduction de la diversité des espèces et une augmentation de taxa bactériens comme *Proteobacteria* et *Bilophila wadsworthia*. En revanche, les phénotypes métaboliques sains étaient souvent associés à des aug-

mentations du phylum Bacteroidetes ou du ratio Firmicutes/Bacteroidetes ou des genres *Bacteroides*, *Prevotella*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* ou *Christensenella* [4, 5]. Les résultats obtenus étaient cependant parfois contradictoires, en partie à cause de l'hétérogénéité des études et de leurs limites méthodologiques. D'autres méta-analyses ont montré que le seul biomarqueur qui pouvait être généralisé concernant l'obésité était la réduction de la diversité des espèces bactériennes [6]. Par ailleurs, les sujets obèses n'ont probablement pas tous le même profil dysbiotique, notamment en raison de la grande variabilité du microbiote et de la complexité des phénotypes métaboliques (obésité avec et sans autres complications). Plus récemment, les altérations du microbiote intestinal qui précèdent le développement de l'obésité ont été identifiées comme un des facteurs étiologiques. Une récente étude longitudinale a notamment montré qu'une réduction de la diversité des espèces bactériennes, liée à de mauvaises habitudes alimentaires, produit les conditions favorables à une prolifération de *Proteobacteria* (entérobactéries), qui précède l'apparition du surpoids chez des enfants suivis pendant 4 ans [7].

Une preuve encore plus concluante du rôle causal du microbiote dans la définition du phénotype métabolique du sujet a été obtenue grâce à la TMF, via laquelle le microbiote dysbiotique de sujets malades

a été transféré à de nouveaux animaux receveurs. La plupart de ces expériences ont montré que la TMF était suffisante pour reproduire le phénotype métabolique du donneur (mince ou obèse) [8].

MÉCANISMES D'ACTION MÉDIÉS PAR LE MICROBIOTE

Les micro-organismes intestinaux influencent le métabolisme énergétique en stimulant notre capacité à métaboliser les nutriments et à extraire les calories de l'alimentation mais également en régulant l'absorption des sucres et des lipides ainsi que leur dépôt dans les tissus périphériques [8]. Les micro-organismes intestinaux et leurs produits métaboliques sont également impliqués dans la régulation du système entéro-endocrinien *via*, par exemple, la production d'acides gras à chaîne courte induisant la synthèse d'hormones intestinales (entre autres GLP-1, PYY) qui agissent par des voies endocriniennes et neuronales et qui régulent l'appétit, la prise alimentaire et le métabolisme du glucose [9]. Le microbiote intestinal est aussi un régulateur majeur de la barrière intestinale et du système immunitaire, dont les altérations sont impliquées dans l'inflammation de bas grade et l'insulino-résistance associées à l'obésité (Figure 1) [2, 3].

Le biomarqueur microbiotique le plus fréquemment associé à l'obésité est la réduction de la diversité d'espèces bactériennes, qui pourrait également prédisposer au développement de l'obésité, de l'inflammation chronique et des complications métaboliques.



Il est probable qu'un modèle unique de dysbiose intestinale pour l'obésité ne puisse pas être identifié, celui-ci pouvant dépendre des complications métaboliques sous-jacentes et d'autres caractéristiques biologiques et environnementales du sujet.

ALTÉRATIONS DE LA FONCTION BARRIÈRE DE LA MUQUEUSE DANS L'OBÉSITÉ

Une alimentation déséquilibrée provoque des altérations de la muqueuse intestinale qui affectent sa pénétrabilité et favorisent la translocation de composants bactériens comme le lipopolysaccharide (LPS) et le peptidoglycane, voire de micro-organismes entiers, qui peuvent activer l'immunité innée dans des organes métaboliquement actifs. Ces défauts dans la fonction barrière ont été attribués à une inflammation locale causée par une alimentation riche en graisses saturées et la dysbiose résultante, ainsi qu'à des perturbations au niveau de la couche de mucus [10] et de la production de peptides antimicrobiens par les cellules de Paneth (Reg3 γ , lysozyme 1) [11]. On a par exemple démontré que des taux plasmatiques accrus de LPS (« endotoxémie métabolique ») provoquaient une obésité et des troubles métaboliques dans des modèles animaux et qu'ils étaient associés à une élévation de l'indice de masse corporelle, à une alimentation riche en graisses, à une inflammation postprandiale et à un risque de DT2 chez l'homme. Ce phénomène pourrait être favorisé par la prolifération de bactéries à Gram négatif comme les entérobactéries, qui sont une source de LPS en cas d'alimentation riche en graisses. Les LPS pourraient activer l'immunité innée dans l'intestin et au-delà induire le recrutement de cellules immunitaires inflammatoires dans les tissus métaboliques, comme les macrophages. Une alimentation riche en graisses saturées pourrait également favoriser la croissance d'autres bactéries à Gram négatif comme *Bilophila wadsworthia*, qui génèrent le sulfure d'hydrogène, un métabolite toxique pour les entérocytes qui conduit à une hyperperméabilité intestinale, à une inflammation et à des troubles métaboliques [12].

Enfin, une alimentation riche en graisses pourrait également augmenter les taux circulants de peptidoglycanes, probablement par le biais des modifications induites par l'alimentation au niveau de l'expression du peptide antimicrobien lysozyme 1, qui hydrolyse les composants des parois cellulaires bactériennes. En fonction du type de peptidoglycanes, ceux-ci pourraient agir comme des ligands de Nod1 au niveau des macrophages pro-inflammatoires du tissu adipeux ou du foie et provoquer une résistance à l'insuline, alors que des effets opposés semblent se produire dans les cellules bêta-pancréatiques, possiblement selon un mécanisme de compensation [13].

DÉRÈGLEMENT DES CELLULES IMMUNOCOMPÉTENTES INTESTINALES DANS L'OBÉSITÉ

Comme dans d'autres organes métaboliques, notamment le tissu adipeux et le foie, une dégradation de l'homéostasie immunitaire a été observée au niveau intestinal dans l'obésité. Lorsque l'obésité est induite par l'alimentation, divers sous-groupes de cellules de l'immunité innée et adaptative au sein de l'intestin adoptent un phénotype pro-inflammatoire, principalement démontré par une augmentation des macrophages et cytokines pro-inflammatoires (IFN γ). En parallèle, on observe une réduction des proportions de lymphocytes Treg et d'ILC de type 3 productrices d'IL-22, qui aident à maintenir l'intégrité de la muqueuse et l'homéostasie intestinale chez les sujets minces [2, 3]. Certaines de ces altérations sont inversées par une déplétion du microbiote (par exemple par une antibiothérapie) ou par l'administration de bifidobactéries spécifiques qui restaurent également la dysbiose intestinale induite par l'alimentation dans l'obésité, ce qui confirme le rôle causal du microbiote intestinal dans l'inflammation métabolique [3]. De plus, les cellules immunitaires intestinales IgA⁺ agissent comme des médiateurs de la muqueuse pour la régulation glycémique systémique dans l'obésité induite par l'alimentation riche en graisses. Ce type de régime réduit le nombre de cellules immunitaires IgA⁺ et d'IgA sécrétées. La réduction des IgA pourrait venir renforcer les effets de l'alimentation riche en graisses et ajouter un niveau supplémentaire de déstabilisation de la communauté bactérienne par l'augmentation de la perméabilité intestinale et l'inflammation du tissu adipeux [14].

COMMENT LA MODULATION DU MICROBIOTE POURRAIT-ELLE IMPACTER L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE ?

FMT. Un essai clinique a montré que la sensibilité à l'insuline pouvait être améliorée chez des patients atteints de SMet 6 semaines après une transplantation de microbiote fécal provenant d'un donneur sain mince [5]. Une augmentation de la diversité microbienne et de l'abondance des bactéries productrices de butyrate a également été observée. Un autre essai conduit chez des sujets présentant des signes de SMet et recevant le microbiote de patients répondant à la chirurgie bariatrique a rapporté des modifications au niveau de l'expression des récepteurs dopaminergiques qui pourraient expliquer un meilleur contrôle de la prise alimentaire, mais cette étude n'a pas confirmé les effets sur la résistance à l'insuline*. De nombreux autres essais visant à évaluer les effets de la TMF sur l'obésité sont en cours, mais les résultats n'ont pas encore été publiés [5]. Les preuves scientifiques justifiant le recours à cette stratégie de lutte contre les complications de l'obésité sont donc toujours très limitées.

Fibres alimentaires. De nombreuses données chez l'homme montrent que la consommation d'aliments avec une teneur en fibres supérieure aux recommandations en vigueur (25 g/jour pour les adultes) améliore le maintien du poids et réduit le risque de coronaropathie et de DT2. Certains des effets de ces fibres sont dus à leurs propriétés physico-chimiques (par



Une dysbiose intestinale entretenue par une alimentation déséquilibrée contribue au dérèglement du système immunitaire intestinal, qui constitue un facteur supplémentaire de l'inflammation métabolique associée à l'obésité et représente également une cible thérapeutique.

▼ **TABLEAU 1**

Exemples d'essais cliniques récents destinés à prouver les effets de la première génération de probiotiques sur la santé métabolique.

SOUCHE BACTÉRIENNE	GROUPE/DURÉE DE L'ÉTUDE	PRINCIPALES CONCLUSIONS	RÉFÉRENCE
<i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055	Adultes en surpoids et obèses/12 semaines	↓ Graisse viscérale et poids	[16]
<i>Bifidobacterium animalis</i> 420	Adultes en surpoids et obèses/6 mois	↓ Masse grasse dans la population PP ; pas d'effet sur la perméabilité ni sur les marqueurs inflammatoires	[17]
<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i> CECT 7765	Enfants obèses et insulino-résistants/12 semaines	↑ HDL-cholesterol ↓ Marqueurs inflammatoires	[18]

▼ **TABLEAU 2**

Exemples d'essais précliniques et cliniques destinés à prouver les effets d'une deuxième génération de probiotiques sur la santé métabolique

SOUCHE BACTÉRIENNE	TYPE D'ESSAI/GROUPE D'ÉTUDE	PRINCIPALES CONCLUSIONS	RÉFÉRENCE
<i>Bacteroides uniformis</i> CECT 7771	Essai préclinique chez la souris présentant une obésité induite par l'alimentation	↓ Prise de poids et masse grasse ↑ Tolérance au glucose ↓ Inflammation	[5]
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Essai préclinique chez la souris présentant une obésité induite par l'alimentation	↓ Prise de poids et masse grasse ↓ Inflammation Pas d'effet sur le glucose ni sur l'insuline	[19]
<i>Christensenella minuta</i>	Souris axéniques colonisées avec des selles de donneurs humains + <i>C. minuta</i>	↓ Adiposité ↑ Diversité du microbiote intestinal	[4]
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Essai clinique Volontaires en surpoids/obèses et insulino-résistants / 3 mois	↑ Insulinémie, ↓ cholestérol total et LPS Bactéries tuées (pasteurisation)	[20]

exemple non digestibilité, viscosité, etc.) qui contribuent à réduire les réponses glycémiqes et l'apport énergétique et à améliorer le profil lipidique sanguin. D'autres effets pourraient être médiés par leur impact sur le microbiote intestinal, qui fermente les fibres et génère des métabolites tels que les AGCC (butyrate, propionate, etc.), actifs dans le métabolisme de l'hôte. Les AGCC induisent la production de peptides entéro-endocrines (GLP-1, GLP-2, PYY) qui renforcent la barrière intestinale, induisent la satiété, améliorent le métabolisme du glucose et exercent des effets anti-inflammatoires dans l'obésité. La consommation de fibres augmente également la diversité du microbiote intestinal, qui est associée à un phénotype métabolique sain. En outre, les effets bénéfiques des fibres ne dépendent pas seulement du type et de la

quantité de fibres, mais également de la structure du microbiote de la personne, de sa diversité et de la présence ou de l'absence d'espèces bactériennes spécifiques impliquées dans leur utilisation [15]. Tout cela montre la nécessité de tendre vers des recommandations diététiques plus personnalisées [15].

Bactéries bénéfiques. Les première et deuxième générations de probiotiques. La plupart des essais cliniques d'efficacité ont été conduits avec des souches bactériennes traditionnellement utilisées comme probiotiques chez l'homme, « la première génération de probiotiques », qui comprend essentiellement des *Lactobacillus* et des *Bifidobacterium*. Le **Tableau 1** en donne quelques exemples, mais on peut en trouver bien d'autres dans la litté-

ature, associés à des résultats positifs et négatifs.

On a également tenté d'isoler, dans le microbiote indigène humain, de nouvelles espèces bactériennes systématiquement associées à un phénotype métabolique sain dans le but de créer une deuxième génération de probiotiques. Ceux-ci pourraient nous aider à apporter à notre microbiote intestinal les micro-organismes manquants. Le **Tableau 2** reprend quelques-unes des études conduites chez des modèles animaux et la seule conduite chez l'homme à ce jour.

CONCLUSION

Des données scientifiques confirment le rôle des altérations du microbiote intestinal, en partie dues à une alimentation déséquilibrée, dans l'obésité et les troubles métaboliques. L'inflammation intestinale apparaît comme un facteur de l'inflammation systémique dans l'obésité. Ce processus est modulé par le microbiote intestinal et l'alimentation, qui constituent ensemble à la fois une cause et une cible thérapeutique. Des essais expérimentaux ont fourni la preuve du concept selon lequel un « microbiote sain », des bactéries intestinales spécifiques ou des fibres alimentaires qui potentialisent leurs fonctions pourraient jouer un rôle dans la prise en charge de l'obésité. Pour pouvoir espérer développer des solutions concrètes dans la lutte contre l'obésité, il reste encore à identifier les bactéries intestinales impliquées et personnaliser les régimes alimentaires afin d'optimiser les fonctions du microbiote intestinal au bénéfice de notre santé métabolique.

*(www.mynewgut.eu, non publié).

Références

1. Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013 ; 152 : 673-84. - 2. Winer DA, Luck H, Tsai S, Winer S. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance. *Cell Metab* 2016 ; 23 : 413-26. - 3. Sanz Y, Moya-Pérez A. Microbiota, inflammation and obesity. *Adv Exp Med Biol* 2014 ; 817 : 291-317. - 4. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014 ; 159 : 789-99. - 5. Romani-Pérez M, Agusti A, Sanz Y. Innovation in microbiome-based strategies for promoting metabolic health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2017 ; 20 : 484-491. - 6. Sze MA, Schloss PD. Looking for a Signal in the Noise: Revisiting Obesity and the Microbiome. *MBio* 2016 ; 7 : e01018-16. - 7. Rampelli S, Guenther K, Turroni S, et al. Pre-obese children's dysbiotic gut microbiome and unhealthy diets may predict the development of obesity. *Commun Biol* 2018 ; 1 : 222. - 8. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016 ; 535 : 56-64. - 9. Mulders RJ, de Wit KCG, Schéle E, Dickson SL, Sanz Y, Adan RAH. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obes Rev* 2018 ; 19 : 435-51. - 10. Schroeder BO, Birchenough GMH, Ståhlman M, et al. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration. *Cell Host Microbe* 2018 ; 23 : 27-40.e7. - 11. Everard A, Geurts L, Caesar R, et al. Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status. *Nat Commun* 2014 ; 5 : 5648. - 12. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014 ; 505 : 559-63. - 13. Stojanović O, Trajkovski M. Microbiota guides insulin trafficking in beta cells. *Cell Res* 2019 ; 29 : 603-4. - 14. Luck H, Khan S, Kim JH, Copeland JK, et al. Gut-associated IgA(+) immune cells regulate obesity-related insulin resistance. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 3650. - 15. Sanz Y, Romani-Pérez M, Benítez-Pérez A, et al. Towards microbiome-informed dietary recommendations for promoting metabolic and mental health: Opinion papers of the MyNewGut project. *Clin Nutr* 2018 ; 37(6 Pt A) : 2191-7. - 16. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010 ; 64 : 636-43. - 17. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, et al. Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults-randomized controlled Trial. *EBioMedicine* 2016 ; 13 : 190-200. - 18. Sanchez-Chordà J, Del Pulgar EMG, Carrasco-Luna J, Benítez-Pérez A, Sanz Y, Codoñer-Franch P. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 supplementation improves inflammatory status in insulin-resistant obese children. *Eur J Nutr* 2018 [Epub ahead of print]. - 19. Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med* 2017 ; 23 : 859-68. - 20. Depommier C, Everard A, Duart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med* 2019 ; 25 : 1096-103.



ARTICLE COMMENTÉ
RUBRIQUE ADULTE

❖ PARKINSON : DÉCOUVERTE ET INHIBITION DU MÉTABOLISME DE LA LÉVODOPA PAR LES BACTÉRIES INTESTINALES

Commentaire de l'article original de Rekdal et al. (Science 2019 [1])

Le microbiote intestinal humain métabolise la lévodopa (L-dopa), médicament utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson, réduisant potentiellement la disponibilité du médicament et provoquant des effets indésirables. Cependant, les micro-organismes, gènes et enzymes responsables de cette activité chez les patients et la sensibilité aux médicaments inhibiteurs ciblant l'hôte sont inconnus.

Ici, les auteurs décrivent une voie inter-espèces pour le métabolisme de la L-dopa dans le microbiote intestinal. La conversion de la L-dopa en dopamine par une tyrosine décarboxylase dépendante du pyridoxal phosphate chez *Enterococcus faecalis* est suivie par la transformation de la dopamine en m-tyramine par une déshydroxylase dépendante du molybdène d'*Eggerthella lenta*. Ces enzymes prédisent le métabolisme des médicaments dans des microbiotes intestinaux humains complexes. Le médicament, qui cible la décarboxylase des acides aminés aromatiques de l'hôte, ne prévient pas la décarboxylation de la L-dopa par le microbiote intestinal ; mais les auteurs ont identifié un composé qui inhibe cette activité dans les microbiotes des patients atteints de maladie de Parkinson, augmentant ainsi la biodisponibilité de la L-dopa dans un modèle murin.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique invalidante affectant plus de 1 % de la population mondiale âgée de plus de 60 ans. Le principal médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson est la lévodopa (L-dopa) [2]. Pour être

efficace, la L-dopa doit pénétrer dans le cerveau et être convertie en dopamine (neurotransmetteur) par une enzyme humaine, la décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC). Cependant, le tractus gastro-intestinal est également un site majeur pour la décarboxylation de la L-dopa, et ce métabolisme est problématique car la dopamine générée en péri-



Par le Pr Harry Sokol

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

phérie ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique et provoque des effets secondaires indésirables. Ainsi, la L-dopa est co-administrée avec des médicaments qui bloquent son métabolisme périphérique, y compris le carbidopa, qui est un inhibiteur de l'AADC. Même avec ces médicaments, jusqu'à 56 % de la L-dopa ne parvient pas au cerveau. En outre, l'efficacité et les effets secondaires du traitement par L-dopa sont extrêmement hétérogènes chez les patients atteints de Parkinson, et cette variabilité ne peut être complètement expliquée par les différences de métabolisme de l'hôte. Des études antérieures chez l'homme et sur modèles animaux ont démontré que le microbiote intestinal peut métaboliser la L-dopa [3]. La principale voie proposée implique une décarboxylation initiale de la L-dopa en dopamine, suivie par la conversion de la dopamine en m-tyramine par une réaction de déshydroxylation. Bien que ces activités métaboliques se soient produites dans des échantillons de microbiote intestinal, les organismes spécifiques, les gènes et les enzymes responsables restent inconnus. Les effets des inhibiteurs ciblant l'hôte, comme la carbidopa, sur le métabolisme microbien intestinal de la L-dopa ne sont pas clairs non plus. Pour faire un premier pas vers la compréhension du rôle du microbiote intestinal dans le traitement de la maladie de Parkinson, les auteurs ont cherché à élucider les bases moléculaires du métabolisme microbien intestinal de la L-dopa et de la dopamine.



POINTS CLÉS

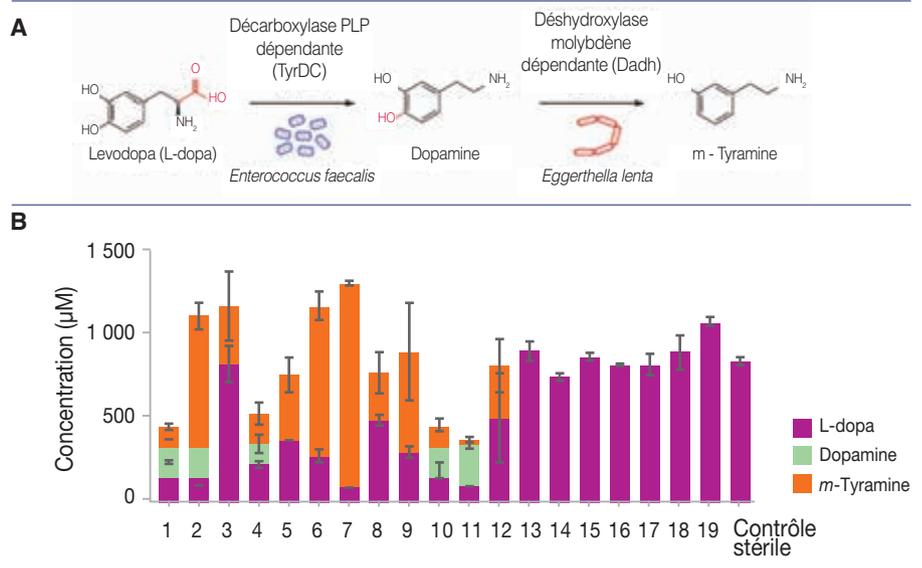
- Certaines bactéries du microbiote intestinal peuvent métaboliser la L-dopa en dopamine puis en m-tyramine, limitant la disponibilité de la L-dopa au cerveau
- Le microbiote joue un rôle dans l'efficacité et la toxicité de la L-dopa pour le traitement de la maladie de Parkinson
- L'utilisation d'un inhibiteur spécifique du métabolisme bactérien de la L-dopa peut permettre d'augmenter la biodisponibilité de la L-dopa, et donc d'augmenter son efficacité

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Les auteurs ont émis l'hypothèse que la décarboxylation de la L-dopa nécessiterait une enzyme dépendante du pyridoxal phosphate (PLP). Ils ont analysé les génomes de bactéries intestinales et identifié une tyrosine décarboxylase conservée (TyrDC) dans *Enterococcus faecalis* (Figure 1A). Des expériences génétiques et biochimiques ont révélé que TyrDC décarboxyle simultanément la L-dopa et son substrat préféré, la tyrosine. Ensuite, ils ont utilisé des méthodes d'enrichissement pour isoler une souche d'*Eggerthella lenta* capable de déhydroxyler la dopamine (Figure 1A). Une analyse transcriptomique a permis d'identifier que l'enzyme responsable de cette activité est une déshydroxylase dépendante du molybdène (Dadh). De façon inattendue, la présence de cette enzyme dans le microbiote intestinal n'est pas corrélée avec le métabolisme de la dopamine. C'est en fait un polymorphisme génétique sur un nucléotide (SNP) dans le gène *Dadh* qui prédit l'activité. La capacité à métaboliser la L-dopa selon cette voie était variable d'un sujet à l'autre (Figure 1B). Dans le microbiote intestinal des patients atteints de Parkinson, l'abondance d'*E. faecalis*, de *tyrDC*, et du SNP de *Dadh* est corrélée avec le métabolisme de la L-dopa et de la dopamine, ce qui confirme leur pertinence. Les auteurs ont ensuite montré que la carbidopa, qui inhibe l'AADC

▼ FIGURE 1

Métabolisme de la L-dopa - A. Métabolisme schématisé de la L-dopa par les bactéries intestinales. **B.** Métabolisme de la L-dopa par le microbiote fécal de 19 humains (*ex vivo*). Les échantillons ont été cultivés en anaérobiose avec de la d3-phenyl-L-dopa (1 mM) pendant 72 heures. Concentration moyenne \pm SEM (n = 3).



humain, n'avait un effet que minime sur la décarboxylation de la L-dopa par *E. faecalis*, et un effet nul sur le microbiote intestinal complexe de patients, ce qui suggère que ce médicament ne peut probablement pas empêcher le métabolisme microbien de la L-dopa *in vivo*. Etant donné la préférence de TyrDC pour la tyrosine, les auteurs ont recherché des molécules « imitant » la tyrosine. Ils ont identifié la (S)- α -fluorométhyltyrosine (AFMT) comme inhibiteur sélectif de la décarboxylation bactérienne intestinale de la L-dopa et la carbidopa à des souris colonisées avec *E. faecalis*, permettait d'augmenter la concentration sérique de L-dopa.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Ces résultats démontrent que le microbiote intestinal est un acteur du métabolisme de la L-dopa et qu'il peut jouer un rôle dans son efficacité et sa toxicité. Cette étude ouvre la voie vers la mise au point de biomarqueurs prédictifs de l'efficacité et de la toxicité de la L-dopa. D'autre part, étant donné que les mécanismes moléculaires sont élucidés, l'utilisation d'inhibiteurs

spécifiques du métabolisme de la L-dopa par le microbiote intestinal est envisageable chez les patients porteurs des activités bactériennes délétères dans leur microbiote.

CONCLUSION

Chez certains patients, le microbiote intestinal peut métaboliser la L-dopa. Cela joue possiblement un rôle dans l'hétérogénéité de l'efficacité et de la toxicité de ce traitement de la maladie de Parkinson. L'utilisation d'inhibiteurs de ce métabolisme bactérien pourrait être une solution. Plus globalement, cette étude est une nouvelle preuve du rôle du microbiote intestinal dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments. Elle ouvre des perspectives prometteuses pour le nouveau champ que l'on pourrait appeler la « pharmacomicrobiome ».

Références

1. Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE, et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science* 2019 ; 364 : pii: eaau6323.
2. Papavasiliou PS, Cotzias GC, Düby SE, et al. Levodopa in Parkinsonism: Potentiation of central effects with a peripheral inhibitor. *N Engl J Med* 1972 ; 286 : 8-14.
3. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, et al. The microbial pharmacists within us: A metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol* 2016 ; 14 : 273-87.



Photo : Shutterstock

ARTICLE COMMENTÉ RUBRIQUE ENFANT

CRITÈRES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE RÉPONSE À UN TRAITEMENT STANDARDISÉ DE RECTOCOLITE CHEZ L'ENFANT : UNE ÉTUDE MULTICENTRIQUE PROSPECTIVE

Commentaire de l'article original de Hyams et al. (Lancet 2019 [1])

Du fait de l'absence de données basées sur les preuves d'efficacité thérapeutique, le choix des traitements pour les enfants chez lesquels une rectocolite hémorragique (RCH) vient d'être diagnostiquée est aléatoire.

C'est pourquoi les auteurs ont fait l'hypothèse que des facteurs cliniques, transcriptomiques et microbiens pourraient prédire l'évolution de la maladie avant le traitement.

Dans cette étude de cohorte initiale, ils ont recruté des patients de 4 à 17 ans atteints de RCH nouvellement diagnostiquée dans 29 centres aux États-Unis et au Canada. Les patients ont d'abord reçu de la mésalazine ou des corticoïdes selon un protocole préétabli, avec des critères d'escalade vers des immunomodulateurs (thiopurines) ou une biothérapie par anti-TNF α . Un séquençage de l'ARN a été réalisé pour définir l'expression génique rectale avant le traitement, et un séquençage 16S pour caractériser les microbiotes rectal et fécal. Le critère principal était une rémission sans corticoïde à la 52^e semaine, sans autre traitement que la mésalazine.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Les scores cliniques, biologiques et/ou endoscopiques, tels que le PUCAI (*pediatric ulcerative colitis activity index*), permettent de classer la sévérité de la RCH chez l'enfant. On distingue les formes minimales (PUCAI 10-30), modérées à sévères (35-60) et sévère/fulminante (≥ 65). Les 5-amino-

salylicates peuvent être efficaces dans les formes minimales, alors que les corticoïdes sont utilisés dans les formes modérées ; toutefois, un certain nombre d'enfants seront cortico-dépendants ou réfractaires et nécessiteront une escalade thérapeutique (immunomodulateurs, voire anti-TNF α). Cependant, il n'existe pas d'étude prospective ayant évalué la réponse à un traitement standardisé lors du diagnostic de RCH.



Par le Pr Emmanuel Mas

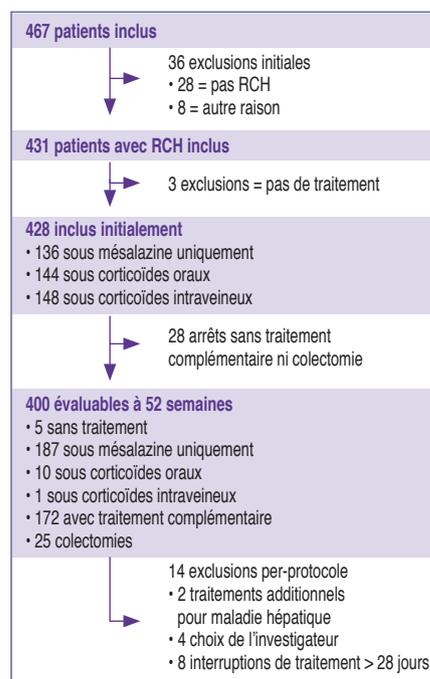
Gastro-entérologie et nutrition,
Hôpital des Enfants, Toulouse, France

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Dans cette étude prospective multicentrique, réalisée dans 29 centres aux États-Unis et au Canada entre 2012 et 2015, 467 enfants âgés de 4 à 17 ans ont été recrutés (Figure 1). Le critère principal de jugement était la rémission, définie par

▼ FIGURE 1

Effectif de l'étude





POINTS CLÉS

- Les choix thérapeutiques dépendent de la sévérité de la RCH (scores PUCAI, Mayo) mais aussi de la réponse thérapeutique à 4 semaines
- D'autres critères (taux Hb, éosinophiles rectaux, 25-OH vitamine D) sont aussi à prendre en considération
- L'intégration de nouveaux paramètres (expression génique et microbiote) pourrait faciliter une médecine personnalisée dans le futur

un PUCAI < 10, à la semaine 52, sans autre traitement que la mésalazine (sans corticoïdes ni colectomie). Les auteurs ont défini la sévérité initiale en minime (traitement par mésalazine ou corticoïdes oraux avec PUCAI < 45) et modérée à sévère (corticoïdes oraux avec PUCAI ≥ 45 ou corticoïdes intraveineux). En plus des paramètres cliniques et biologiques habituels, cette étude a évalué l'expression génique à partir de biopsies rectales ainsi que les microbiomes rectal et fécal avant traitement.

428 enfants ont débuté le traitement : âge moyen de 12,7 ans, 50 % de filles, 42 % de formes minimales (PUCAI moyen de 31,9 ± 12,1 DS) et 58 % de formes modérées à sévères (PUCAI moyen de 62,9 ± 13,2 DS). À 52 semaines, 150 (38 %) des 400 par-

ticipants évaluables étaient en rémission sans corticoïdes, dont 80 (49 %) avaient une forme minimale et 70 (30 %) avaient une forme modérée à sévère (**Tableau 1**).

▼ TABLEAU 1

Évolution thérapeutique à 52 semaines

	Total (n = 400)	Formes minimes (n = 163)	Formes modérées à sévères (n = 237)
Rémission sans corticoïdes	150 (38 %)	80 (49 %)	70 (30 %)
Immuno-modulateurs	74 (19 %)	18 (11 %)	56 (24 %)
Anti-TNF α	123 (31 %)	28 (17 %)	95 (40 %)
Colectomie	25 (6 %)	2 (1 %)	23 (10 %)

Des paramètres cliniques, biologiques et endoscopiques qui étaient associés à une rémission sans corticoïdes ont été validés dans une autre étude prospective indépendante ayant inclus 307 enfants. À noter que la rémission sans corticoïdes est obtenue avant 16 semaines pour les formes modérées à sévères (après quoi elle ne peut plus être obtenue) alors qu'elle peut l'être jusqu'à 52 semaines dans les formes minimales. En outre, même des enfants avec des formes très sévères ont pu obtenir une rémission sans corticoïdes à 52 semaines (41/133 [31 %] avec PUCAI ≥ 65) et, à l'inverse, certains enfants qui avaient une forme minimale étaient sous anti-TNF α à 52 semaines (13/90 [14 %] avec PUCAI < 35).

Les auteurs ont trouvé que 33 gènes étaient exprimés différemment entre les patients ayant une forme modérée à sévère qui avaient obtenu une rémission sans corti-

coïdes (n = 51) ou non (n = 101). Parmi ces gènes, 18 étaient surexprimés, associés au transport cellulaire et à des canaux ; 15 étaient sous-exprimés, associés à la réponse antimicrobienne (**Figure 2**). La voie de signalisation des α -défensines antimicrobiennes avait la plus forte association négative avec la rémission sans corticoïdes à la semaine 52. Cependant, l'ensemble de ces 33 gènes était associé négativement avec la nécessité d'une escalade thérapeutique vers les anti-TNF α .

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Il est important de retenir les facteurs prédictifs de rémission sans corticoïdes et d'escalade thérapeutique déterminées d'après les analyses multivariées.

- Les facteurs prédictifs d'une rémission sans corticoïdes à 52 semaines étaient :

- PUCAI < 45, Hb ≥ 10 g/dL ;
- rémission à 4 semaines ;
- expression faible des gènes antimicrobiens ;
- abondance relative augmentée des Ruminococcaceae et diminuée de *Sutterella*.

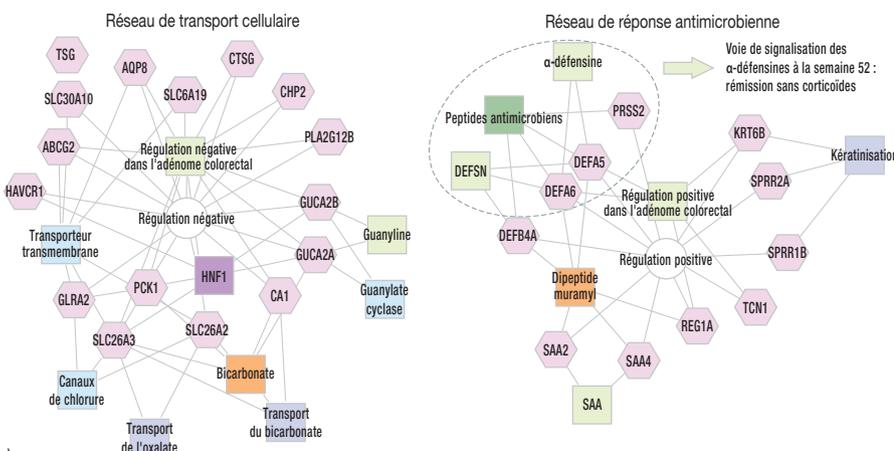
- Les facteurs prédictifs d'une escalade vers les anti-TNF α étaient :

- score Mayo total ≥ 11 ;
- nombre d'éosinophiles dans biopsies rectales < 32 par champs à fort grossissement ;
- 25-OH vitamine D < 20 ng/mL ;
- Hb < 10 g/dL ;
- absence de rémission à 4 semaines ;
- diminution des gènes impliqués dans le transport et des gènes antimicrobiens ;
- abondance relative diminuée de *Oscillospira*.

▼ FIGURE 2

Expression génique (ARN sur biopsies rectales)

Gènes sous formes hexagonales et « fonctions » sous formes carrées



Escalade thérapeutique vers anti-TNF α ou colectomie

CONCLUSION

Cette étude a montré des paramètres qu'il faut prendre en considération dans les choix thérapeutiques pour les enfants nouvellement diagnostiqués avec une RCH. L'analyse de l'expression des gènes rectaux et du microbiote pourrait aider à prédire la réponse thérapeutique, mais aussi à déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques.

Référence

1. Hyams JS, Davis Thomas S, Gotman N, et al. Clinical and biological predictors of response to standardized paediatric colitis therapy (PROTECT): a multicentre inception cohort study. *Lancet* 2019 ; 393 : 1708-20.



NeuroGASTRO 2019

4th Biennial Meeting of the European Society of Neurogastroenterology and Motility and Postgraduate Course on Gastrointestinal Motility

September 5th to 7th, 2019
Centro Cultural de Belém Lisbon,
Portugal

RETOUR DE CONGRÈS



Par le Pr Fernando Man
*Gastro Health,
Buenos Aires, Argentine*

FOCUS SUR LE 4^E CONGRÈS BIENNAL DE LA ESNM

Le 4^e Congrès biennal de la Société européenne de neurogastroentérologie et de motilité (NeuroGASTRO 2019) s'est tenu du 5 au 7 septembre à Lisbonne (Portugal). Plus de 400 médecins et chercheurs du monde entier ont fait de ce congrès un événement exceptionnel, grâce à la présentation des toutes dernières recherches expérimentales et de nombreuses conférences passionnantes.

SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE ET MICROBIOTE

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble chronique associé à des douleurs et à une modification de la consistance et de la fréquence des selles. L'influence de la composition du microbiote intestinal a été proposée comme axe d'étude [1]. Une diminution de la

diversité alpha, une augmentation du ratio Firmicutes/Bacteroidetes et une abondance accrue de *Streptococcus* et de *Ruminococcus* ont été décrites. Même si le traitement par probiotiques dans le SII n'est pas encore clairement défini, de nombreuses études ont montré des résultats prometteurs. Une pullulation bactérienne de l'intestin grêle (PBIG), diagnostiquée par un test respiratoire au lactulose/glucose, a été associée au SII dans un sous-groupe de patients.

Lors d'un atelier Biocodex intitulé « Stratégies basées sur le microbiome dans la prise en charge du SII », le Professeur Magnus Simren a souligné le fait que le microbiote intestinal est altéré dans un sous-groupe de patients atteints de SII. Il a été proposé d'inscrire la physiopathologie du SII dans un cadre intégré, dans lequel le microbiote intestinal pourrait inter-



SEPTEMBRE 2019



LISBONE, PORTUGAL

agir avec le système immunitaire intestinal, la barrière épithéliale et l'axe intestin-cerveau. Une signature microbienne intestinale spécifique pourrait être liée à la sévérité des symptômes du SII. En outre, les probiotiques pourraient agir sur l'hyper-sensibilité viscérale, le dysfonctionnement neuromoteur, la dysbiose, l'altération de la barrière intestinale et l'inflammation de bas grade. En fait, la plupart des méta-analyses sont en faveur de l'utilisation des probiotiques dans le SII [2]. Reste à déterminer quel probiotique est utile chez chaque patient.

Dans un essai contrôlé *versus* placebo, l'espèce *Bifidobacterium longum* (anciennement *B. infantis*) s'est montrée supérieure au placebo concernant l'évaluation globale du soulagement des symptômes dans tous les sous-types de SII [3]. Le mécanisme proposé est une normalisation

de l'équilibre entre les cytokines anti- et pro-inflammatoires IL-10 et IL-12.

Le régime pauvre en FODMAP a récemment été proposé dans le cadre de la prise en charge du SII. Davantage d'études doivent être réalisées afin d'évaluer son effet à long terme sur la composition du microbiote ainsi que ses conséquences nutritionnelles. La réponse à une intervention de ce type pourrait être prédite par les profils bactériens fécaux.

De nombreuses études passionnantes sur le SII et le microbiote ont été présentées à l'occasion de ce congrès.

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est devenue un candidat prometteur dans le traitement du SII. Toutefois, une récente méta-analyse [4] n'a montré aucune différence entre le placebo et la TMF. La disponibilité d'un super donneur (sportif, jeune et en bonne santé, n'ayant pris des antibiotiques que 3 fois dans sa vie), comme l'a montré une étude présentée par M. El Salhy, pourrait être la clé pour obtenir de meilleurs résultats.

Dans un poster présenté par V. Passananti, l'espèce *Bifidobacterium infantis* a démontré une amélioration des symptômes chez les non-répondeurs au régime pauvre en FODMAP. Les résultats étaient similaires pour la sévérité et la fréquence des douleurs et de la distension abdominale. Le nombre de cas sévères de SII a également été réduit de moitié et une réduction significative des scores d'anxiété ($p < 0,005$) et de dépression ($p < 0,006$) a été observée.

L'effet d'un probiotique contenant seulement *Saccharomyces boulardii* (Sb) ou plusieurs espèces (*Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium longum* et *B. brevis*) a été étudié chez 53 patients souffrant de ballonnements et de douleurs abdominales, et a été présenté par D. Vera dans une étude. Les deux probiotiques ont entraîné une diminution des ballonnements et des douleurs, avec un effet plus important de Sb pour le soulagement des douleurs abdominales ($p < 0,001$).

L'impact de *S. boulardii* (Sb) chez des patients présentant un SII-D et une PBIG a été évalué par L. Bustos Fernandez. Une tendance à une plus forte diminution de l'ASC de la production d'hydrogène au test respiratoire a été observée dans le groupe Sb, avec une amélioration du score IBS-SSS et une normalisation des selles suivant l'échelle de Bristol par rapport au

groupe témoin. L'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* était plus abondante chez les patients présentant une amélioration clinique marquée avec Sb, à savoir une normalisation de la consistance des selles (+ 120 %), un test PBIG négatif avec une amélioration des symptômes liés au SII (+ 400 %) et une réduction des douleurs abdominales (- 76,5 %). Les analyses du microbiote ont montré des modifications significatives de Sb et des lignées phylogénétiques proches (les genres *Saccharomyces* [+ 27 %], *Debaryomyces* [- 88 %] et *Filobasidium* [$> 1\ 000\ %$]). En outre, le genre *Penicillium* et la lignée supérieure proche étaient 100 fois plus abondants dans les échantillons PBIG-négatifs après le traitement par Sb.

MICROBIOTE ET OBÉSITÉ

Le rôle du microbiote dans l'obésité a suscité un vif intérêt, et il a été suggéré que certaines signatures microbiennes pourraient augmenter la capacité d'absorption énergétique.

P. Enck a souligné le fait qu'une faible diversité du microbiote intestinal pourrait également être utilisée comme biomarqueur de l'obésité, et qu'une signature microbienne spécifique entraîne une préférence pour les aliments hautement caloriques. Le rôle de l'altération du ratio Firmicutes/Bacteroidetes a été avancé, mais cette caractéristique n'est pas spécifique à l'obésité. Cette hypothèse n'a pas été confirmée dans une récente méta-analyse [5].

Pour qu'un biomarqueur putatif de l'obésité soit pertinent, la composition du microbiote doit être sensible aux variations de poids, ce qui n'est pas toujours observé en chirurgie bariatrique ; inversement, la modification du microbiote doit induire une variation de poids. Ni les pré/probiotiques, ni la TMF n'ont atteint cet objectif.

Même si l'on sait que le microbiote intestinal est impliqué dans l'obésité, il n'est pas possible aujourd'hui d'identifier une signature fiable à titre de biomarqueur. Les essais cliniques conduits chez l'Homme sont perturbés par l'alimentation quotidienne et d'autres facteurs comme les probiotiques, l'exercice physique et la TMF.

MICROBIOTE ET AXE INTESTIN-CERVEAU

Le microbiote intestinal joue un rôle dans la détermination de la santé mentale, aspect ciblé par les « psychobiotiques ». Les probiotiques, les prébiotiques, l'alimentation, la TMF et l'altération de consortiums microbiens et leurs métabolites représentent un champ d'investigation passionnant dans le cadre des troubles liés au stress.

G. Clarke a présenté des études montrant que le microbiote intestinal peut moduler le volume de l'amygdale et qu'une hypertrophie dendritique au niveau des neurones de l'amygdale basolatérale est observée chez les animaux axéniques. La sérotonine et le tryptophane, un précurseur de la sérotonine, jouent un rôle dans l'axe intestin-cerveau. Le microbiote peut réguler le système sérotoninergique de l'hippocampe et une déplétion en tryptophane normalise les comportements dépressifs. De plus, l'altération du microbiote est associée à un comportement de désespoir induit par le stress chez le rat ; la restauration des taux intestinaux de *Lactobacillus* a normalisé le comportement induit par le stress et a amélioré la production de sérotonine. Une réduction de la diversité microbienne est également présente dans la dépression, avec une diminution de *Prevotella*. Les comportements de type anhédonie, l'anxiété et le profil métabolique du tryptophane peuvent être transférés via le microbiote intestinal. Les travaux présentés par G. Clarke montrent que l'espèce *B. longum* pourrait jouer un rôle antidépresseur chez le rat et réduire la réponse au stress chez le volontaire sain en bonne santé.



Références

1. Simren M, Barbara G, Flint HG, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013 ; 62 : 159-76. • 2. McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2018 ; 5 : 124. • 3. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 1581-90. • 4. Ianiro G, Masucci L2, Quaranta G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 48 : 152-9. • 5. Sze MA, Schloss PD. Looking for a signal in the noise: revisiting obesity and the microbiome. *MBio* 2016 ; 7 : pii: e01018-16.



ESPGHAN

52nd ANNUAL MEETING

of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition



RETOUR DE CONGRÈS



Par le Pr Patrick Bontems
Université Libre de Bruxelles,
Bruxelles, Belgique

PRINCIPALES CONTRIBUTIONS AUTOUR DU MICROBIOTE INTESTINAL DE L'ENFANT



JUIN 2019



GLASGOW, ROYAUME-UNI

L'ESPGHAN, créé il y a plus de 50 ans, organise un congrès annuel dont l'audience dépasse les 4 000 participants venant de plus de 100 pays différents.

DÉVELOPPEMENT DU MICROBIOTE À LA NAISSANCE

Le développement du microbiote après la naissance est déterminé par les échanges entre la mère et l'enfant. La perturbation de ces échanges augmente le risque de survenue de certaines maladies [1]. Les principales causes de dysbioses induites en période néonatale sont la naissance par césarienne, l'utilisation d'antibiotiques

et l'absence ou l'arrêt prématuré (avant l'âge de 4 à 6 mois) de l'allaitement maternel. Certaines indications de césarienne et un usage raisonné des antibiotiques ne pouvant être remis en question, la promotion de l'allaitement maternel est une priorité pour les pédiatres.

Diverses études présentées renforcent cette notion. Par exemple, 267 enfants ont été suivis par Sakwinski *et al.* jusqu'à l'âge de 2 ans. L'étude longitudinale a montré que les enfants non-allaités avaient un risque d'infections respiratoires 3,84 fois supérieur. L'effet protecteur de l'allaitement est dû à la modulation du microbiote,

le lait maternel favorisant sa composition en faveur d'une prédominance de bifidobactéries comme le rappelait Berger *et al.* Cette étude portait sur l'analyse de selles recueillies auprès de nourrissons exclusivement allaités aux États-Unis, en Belgique, en Italie, aux Philippines et au Bangladesh. Cependant, la prédominance de bifidobactéries n'était présente que parmi 17 % des nourrissons aux États-Unis, contre une moyenne de plus de 70 % dans les autres pays. Cette différence pourrait être due à la composition du lait maternel, au microbiote de la mère, ou à d'autres facteurs environnementaux.

La composition du microbiote des enfants nés prématurément est perturbée en raison de la séparation de la mère et de l'enfant. L'administration de lait maternel permet de réduire ces perturbations [2]. Ainsi, l'administration de colostrum par voie oropharyngée favorise la présence de bifidobactéries comme le montrent Ferberbaum *et al.* La pasteurisation du colostrum entraîne toutefois une augmentation des proteobactéries comparativement au colostrum cru. L'administration concomitante de colostrum et de *Bifidobacterium breve*, dans une étude réalisée par Yamashiro *et al.* au Japon, semble permettre d'augmenter la colonisation du tube digestif par des bifidobactéries et d'entraîner une amélioration de la croissance chez le prématuré.

HUMAN MILK OLIGOSACCHARIDES (HMO)

Les HMOs représentent le troisième composant du lait maternel après le lactose et les graisses [3]. Ce sont principalement des galacto-oligosaccharides qui ont des effets sur le microbiote [4]. Ces dernières années, les laits pour nourrissons ont été supplémentés par certains HMOs [5].

De nombreuses études ont été présentées à ce sujet durant le congrès. Par exemple, Binia *et al.* ont montré que l'absence de 2'-fucosylated HMO dans le lait de mère, dû à une variation génétique, entraîne une fréquence plus élevée d'infections respiratoires. Sprenger *et al.* ont rapporté les résultats d'un essai randomisé contrôlé montrant que cet effet protecteur est dû à un microbiote plus riche en bifidobactéries. Tomasi *et al.* ont étudié les capacités cognitives de souris en fonction de la présence ou absence de 6'-sialyllactose. La mémoire et l'orientation spatiale des souris est améliorée en présence de ce HMO dans l'alimentation des jeunes souris.

TRANSPLANTATION FÉCALE

La transplantation fécale est une thérapie destinée à renouveler le microbiote d'un receveur en cas de dysbiose. L'indication indiscutablement reconnue à ce jour est la colite à *Clostridium* réfractaire ou récidivante. Une étude chinoise, réalisée par Zhang *et al.* sur 11 enfants, rapporte une efficacité de 64 % après

une seule administration, les cas restants s'améliorant après 2-3 administrations. Dans une deuxième présentation, les mêmes auteurs mettaient en garde contre le risque de ces transplantations, en particulier chez les patients immunodéprimés [6]. Des effets indésirables étaient rapportés chez un quart des patients, mais surtout deux cas sévères ont été observés, dont un entraînant le décès.

SYMBIOTIQUES

Le développement de symbiotiques représente probablement une solution d'avenir plus reproductible (pas de variation en fonction des donneurs) et potentiellement moins dangereuse que la transplantation fécale. Durant le congrès, l'intérêt de symbiotiques a été illustré notamment par une étude réalisée en Russie par Larkova *et al.* (allergie alimentaire) et par Lin *et al.* (cirrhose hépatique non-alcoolique). Pour cette dernière, les auteurs ont montré, chez la souris, l'effet protecteur d'un symbiotique pour prévenir la fibrose et la stéatose en cas de régime riche en graisse.

L'assemblée s'est ensuite intéressée aux effets cliniques des probiotiques seuls. L'efficacité de *Lactobacillus rhamnosus* pour améliorer les symptômes en cas d'allergie aux protéines du lait de vache a été démontrée dans un essai contrôlé

randomisé avec bras placebo par Bastruk *et al.* L'efficacité de certains probiotiques pour diminuer la durée d'une gastroentérite aiguë a été rappelée par Nardi *et al.*, pour réduire les effets indésirables digestifs des antibiotiques par Moretti *et al.*, et pour les troubles digestifs fonctionnels des nourrissons par Nocerino *et al.*

MICROBIOTE ET MALADIES DU TUBE DIGESTIF

Les symptômes de dyspepsie sont extrêmement fréquents. Des inhibiteurs de la pompe à protons sont souvent prescrits. Acharyva *et al.* ont montré que 60 % des enfants avec des symptômes digestifs évoquant une pathologie œsophagienne ou gastrique présentaient une prolifération/pullulation bactérienne de l'intestin grêle (PBIG). Les auteurs suggèrent de réaliser un test au glucose en cas de gastroscopie négative chez ces patients.

Divers auteurs ont mis en évidence le rôle du microbiote dans la maladie de Crohn, la mucoviscidose et l'intolérance au lactose. En revanche, une revue systématique effectuée par Bezawada *et al.* n'a pas permis de démontrer le rôle du microbiote dans l'autisme. De même, Lukaskasik n'a pas pu démontrer de lien entre l'administration d'antibiotiques en période néonatale et l'autisme.



Références

1. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, *et al.* The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* 2015 ; 21 : 109-117.
2. Sharma D, Farahbakhshi N, Sharma S, *et al.* Role of kangaroo mother care in growth and breast feeding rates in very low birth weight (VLBW) neonates: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019 ; 32 : 129-42.
3. Martin C, Ling PR, Blackburn GL. Review of infant feeding: key features of breast milk and infant formula. *Nutrients* 2016 ; 8 : 279-90.
4. Ray C, Kerketta JA, Rao S. Human milk oligosaccharides: the journey ahead. *Int J Pediatr* 2019 ; 2390240-8.
5. Hegar B, Wibowo Y, Basrowi RW, *et al.* The role of two human milk oligosaccharides, 2'-Fucosyllactose and lacto-N-neotetraose, in infant nutrition. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019 ; 22 : 330-40.



Photo : Shutterstock

REVUE DE PRESSE

❖ MICROBIOTE INTESTINAL ET FRAGILITÉ LIÉE À L'ÂGE



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



Photo : Shutterstock

Les auteurs ont analysé le rôle du microbiote intestinal et de la dysbiose dans le développement du vieillissement [1] qui se manifeste par de la fragilité liée à l'âge, la perte de poids, une faiblesse musculaire, la fatigue, un mode de vie sédentaire et une marche ralentie. La faiblesse musculaire est due à la sarcopénie, caractérisée par une perte de masse et de fonction musculaire (force et puissance) et dont la prévalence est de 5 à 13 % chez les personnes âgées de 60 à 70 ans, et de 11 à 50 % chez celles de plus de 80 ans.

Le vieillissement se traduit par une augmentation des réponses inflammatoires, un dysfonctionnement endothélial, des

modifications du système immunitaire et un accroissement du stress nitrosatif. Avec l'âge, la biodiversité du microbiote intestinal diminue, et le nombre de micro-organismes pathogènes augmente. Ces modifications sont typiques des personnes de plus de 65 ans et sont imputables à une altération de l'alimentation causée par une réduction de l'appétit, une perte des dents et de l'efficacité de la mastication, des troubles de la déglutition et une malabsorption. Les modifications du microbiote ne sont pas uniformes, mais elles pourraient être associées à la localisation géographique, à l'habitat, au mode de vie (tabagisme, consommation d'alcool), à l'activité physique, à la prise d'antibiotiques et d'autres médicaments ainsi qu'à des facteurs génétiques. Les modifications du microbiote liées à l'âge les plus typiques sont la diminution des bactéries productrices de butyrate (bifidobactéries, Firmicutes) et l'augmentation des *Bacteroides*. Malgré une importante hétérogénéité interindividuelle, le nombre de micro-organismes pathogènes opportunistes tend à augmenter, ce qui peut accentuer la perméabilité intestinale.

La dysbiose est associée à une réduction de la synthèse des protéines musculaires (résistance anabolique), qui conduit à la

sarcopénie. La dysbiose pourrait également réduire la biodisponibilité des acides aminés alimentaires et perturber le métabolisme vitaminique des cellules musculaires squelettiques. Les principaux mécanismes de la sarcopénie induite par la dysbiose sont la résistance anabolique, l'inflammation, les troubles du métabolisme mitochondrial, le stress oxydatif et l'insulinorésistance. La réduction des acides gras à chaîne courte pourrait jouer un rôle central dans les troubles du métabolisme énergétique et protéique musculaire.

Les carences nutritionnelles et l'inactivité physique jouent un rôle central dans la pathogenèse de la sarcopénie et elles ont également un impact majeur sur le microbiote intestinal. Réciproquement, la dysbiose intestinale pourrait moduler l'inflammation systémique, la synthèse des protéines musculaires, la sensibilité à l'insuline et le métabolisme énergétique. À l'heure actuelle, rien ne prouve que la composition du microbiote soit particulière chez les patients sarcopéniques. La présente revue soutient cependant le concept selon lequel le microbiote intestinal joue un rôle dans les effets de la nutrition sur les cellules musculaires (« axe intestin-muscle »).

❖ RÉGIME MÉDITERRANÉEN, MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIES NON TRANSMISSIBLES ^[2]

Le régime méditerranéen est caractérisé par un apport significatif en légumes, fruits, légumineuses, fruits à coque, graines et céréales complètes, une consommation modérée de poisson et un apport faible en graisses saturées, viandes et produits laitiers, ainsi que par une consommation modérée d'alcool, notamment de vin rouge. Le régime alimentaire de certaines personnes vivant dans les pays nordiques se rapproche du régime méditerranéen. Chez les personnes suivant un régime méditerranéen, la morbi-mortalité cardiovasculaire est plus faible, et ce régime a un effet préventif et thérapeutique sur le syndrome métabolique, l'obésité, le diabète de type 2, les maladies inflammatoires et certains cancers.

L'intestin humain est colonisé par des milliers d'espèces microbiennes (bactéries, virus, archées, espèces eucaryotes unicellulaires) qui contiennent plus de trois millions de gènes différents (le génome humain contient 23 000 gènes). Le microbiote intestinal fermente les fibres alimentaires non digestibles et le mucus intestinal endogène, ce qui stimule la croissance de micro-organismes produisant des acides gras à chaîne courte (butyrate, propionate, acétate).

La dysbiose est liée à une inflammation localisée de la muqueuse intestinale, à une détérioration de la physiologie intestinale et à des troubles métaboliques ; elle est associée à de nombreuses maladies gastro-intestinales et extra-intestinales. Le microbiote présente cependant des variations interindividuelles significatives chez les personnes souffrant d'une même maladie, et la population microbienne est très variable selon les maladies.

Des études conduites chez l'animal ont montré que l'alimentation a un impact important sur le microbiote intestinal. Le régime méditerranéen contient des glucides complexes qui sont fermentés par un microbiote sain produisant des acides gras à chaîne courte. Il a des effets bénéfiques sur le microbiote et son profil métabolique. Une plus grande diversité



du microbiote intestinal a également été rapportée même après une consommation modérée de vin rouge. Le régime méditerranéen accroît l'abondance de *Bacteroides* et diminue le nombre de Firmicutes. Chez les personnes dont l'observance du régime méditerranéen est meilleure, la concentration fécale de butyrate et de propionate est plus élevée. On a détecté chez elles un ratio élevé bifidobactéries/*Escherichia coli*, associé à un bon équilibre intestinal et à un bon état de santé. Ce régime augmente également les taux de *Faecalibacterium prausnitzii* et de certaines espèces appartenant aux Clostridiales, ainsi que la capacité du microbiote intestinal à métaboliser les polyphénols alimentaires.

Le régime méditerranéen a été proposé en complément thérapeutique pour les patients atteints de maladies métaboliques (diabète de type 2, obésité, stéatose hépatique non alcoolique) car il pourrait résorber la dysbiose et les troubles du profil métabolique souvent détectés chez ces patients. Cependant, nous aurions besoin de davantage de données sur les profils de variation temporelle du microbiote intestinal dans le cadre du régime méditerranéen. Nous devons également mieux comprendre les mécanismes par lesquels l'alimentation modifie le microbiote et de quelle manière la dysbiose est impliquée dans la pathogenèse des maladies non transmissibles.

MICROBIOME INTESTINAL ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES



Les auteurs ont analysé les altérations du microbiote intestinal dans les maladies inflammatoires chroniques [3]. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SA), le psoriasis/rhumatisme psoriasique (Ps/ RP) et le lupus érythémateux disséminé (LED) sont les principales maladies inflammatoires chroniques à médiation immunitaire (IMID), et touchent 5 à 8 % de la population mondiale. Chez les personnes génétiquement prédisposées, ce sont des stimuli environnementaux qui induisent une réponse immunitaire pathologique, potentiellement déclenchée par le microbiote intestinal.

Incurable et associée à une faible mortalité, une MICI (dans les pays occidentaux, essentiellement la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn) est diagnostiquée chez des sujets souvent jeunes, d'où l'augmentation exponentielle de sa prévalence partout dans le monde. Les patients concernés présentent un risque accru de souffrir d'autres IMID, telles que le Ps, la PR, la SA et la cholangite sclérosante primitive. Ils ont par ailleurs davantage de Proteobacteria (ex. bactéries *Escherichia coli* adhérentes et invasives), de Pasteurellaceae, de Veillonellaceae, de *Fusobacterium* et de *Ruminococcus gnavus*, et moins de *Clostridium* des groupes IV et XIVa, de *Bacteroides*, de *Sutterella*, de *Roseburia*, de *Bifidobacterium* et de *Faecalibacterium prausnitzii*.

Sur les plans fongique et viral respectivement, les *Saccharomyces cerevisiae* sont moins nombreux et les *Caudovirales* plus abondants.

Comme les patients atteints de MICI, ceux souffrant de sclérose en plaques ont une plus faible abondance de *Faecalibacterium*, ce qui suggère qu'il pourrait s'agir d'un signe d'inflammation systémique. La PR débute probablement au niveau de la muqueuse buccale ou intestinale, et l'auto-immunité dirigée contre les protéines citrullinées est un phénomène typique. Chez les patients atteints de PR, on a également rapporté une réduction de *Faecalibacterium* et une augmentation d'Actinobacteria mais on ignore si la dysbiose intestinale est une cause ou un effet de la PR. Les infections virales par le parvovirus B 19 et l'hépatite C sont associées à un risque accru de PR. Le profil du microbiote intestinal des patients atteints de SA, de Ps/RP et de LED serait également altéré.

Dans l'intestin, les bactéries protectrices produisent des métabolites bénéfiques comme le butyrate et le polysaccharide A, stimulant la production de lymphocytes T régulateurs. Une abondance plus faible de ces bactéries est typique des IMID et conduit à une diminution de la tolérance immunitaire. Une dysbiose et une plus grande perméabilité intestinale pourraient stimuler les cellules dendritiques au niveau de la muqueuse intestinale, ce qui entraîne la production de cytokines inflammatoires. L'augmentation des métabolites xénobiotiques (le méthane par exemple) stimule les lymphocytes TH 17 qui jouent un rôle important dans la pathogenèse des IMID. La stimulation des protéases pourrait générer la production d'auto-antigènes typiques des IMID. La diminution des bactéries productrices de butyrate est typique des MICI et autres IMID.

L'alimentation influence le profil du microbiote intestinal à long terme, mais on relève également des modifications à très court terme. Le passage d'une alimentation animale à une alimentation végétale modifie le microbiote intestinal en l'espace d'une seule journée. Les composantes

alimentaires étudiées sont notamment les protéines animales, de lactosérum et de pois, une forte/faible teneur en graisses, une forte teneur en graisses saturées/insaturées, le lactose, les édulcorants artificiels, les fibres, l'amidon résistant, les probiotiques et les polyphénols. Les régimes méditerranéen et végétarien augmentent la diversité bactérienne de l'intestin, alors que les régimes occidental et sans gluten pourraient la réduire. La diminution de la diversité bactérienne et la perte de bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte sont associées aux MICI.

Les profils dysbiotiques sont communs aux IMID en général, mais certains sous-types de dysbiose sont spécifiques à une maladie. Un groupe de métabolites microbiens produits par diverses compositions microbiennes pourrait être impliqué dans la pathogenèse des IMID. Le profil fonctionnel du microbiome pourrait être le facteur décisif dans la pathogenèse de ces maladies.

Les MICI, les autres IMID et les maladies métaboliques sont associées à un mode de vie occidentalisé (régime alimentaire, meilleures conditions sanitaires). Les pratiques en matière d'hygiène et l'utilisation des antibiotiques pourraient induire des changements défavorables du microbiote, qui pourraient être à l'origine de troubles de la maturation et de la fonction du système immunitaire. Les probiotiques et les antibiotiques ne sont pas des traitements efficaces pour les MICI. De plus, la transplantation de microbiote fécal ne permet d'obtenir de rémission que chez un tiers des patients atteints de rectocolite hémorragique. Les auteurs concluent que la dysbiose pourrait ne pas être spécifique des MICI mais qu'elle modulerait globalement le système immunitaire. Les individus pourraient être génétiquement programmés pour répondre aux modifications immunitaires dans différents systèmes d'organes conduisant à différentes IMID.

Références

- 1 • Casati M, Ferri E, Azzolono D, et al. Gut microbiota and physical frailty through the mediation of sarcopenia. *Exp Gerontol* 2019 ; 124 : 110639.
- 2 • Krznaric Ž, Bender DV, Meštrović T. The Mediterranean diet and its association with selected gut bacteria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019 ; 22 : 401-6.
- 3 • Knox NC, Forbes JD, Peterson C-L, et al. The gut microbiome in inflammatory bowel disease. Lessons learned from other immune-mediated inflammatory diseases. *Am J Gastroenterol* 2019 ; 114 : 1051-70.

ACTUALITÉS

APPEL À PROJET

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

L'appel à projet international 2020 porte sur le thème « **Role of microbiota in post-antibiotic or post-infectious functional bowel disorders** ». La date limite de réception des candidatures est fixée au 30 novembre 2019 et le montant de la bourse est de 200 000 €. N'hésitez pas à vous lancer dans l'aventure si vos travaux de recherche rentrent dans ce cadre !

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



« PRO » DU NET

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

Des dossiers thématiques sont proposés sur le site du Biocodex Microbiota Institute (www.biocodexmicrobiotainstitute.com). Qu'il s'agisse des maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin, du lien entre microbiote intestinal et défenses immunitaires, des troubles fonctionnels intestinaux ou du microbiote de l'enfant, ils vous apportent chacun une vision complète des sujets traités. Ils sont désormais disponibles directement sous forme digitalisée. D'autres dossiers, plus accessibles, sont également publiés dans la partie « grand public » du site.

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

RENCONTRES

RETROUVEZ BIOCODEX SUR LES CONGRÈS SUIVANTS :



APDW 2019

12 AU 15 DÉCEMBRE 2019

CALCUTTA, INDE



GUT MICROBIOTA 2020

7 AU 8 MARS 2020

MADRID, ESPAGNE

Rédacteurs en chef :

Dr Maxime Prost
Directeur Affaires médicales France

Camille Aubry, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

Équipe éditoriale :

Perrine Hugon, PharmD, PhD
Responsable communication scientifique

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

Synthèse :

Pr Yolanda Sanz
*Unité de recherche en Écologie microbienne,
Nutrition et Santé ; Institut d'agrochimie
et de technologie alimentaire ; Conseil
supérieur de recherches scientifiques
(IATA-CSIC), CHU Henri-Mondor,
Valence, Espagne*

Rubrique Adulte :

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

Rubrique Enfant :

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

Retour de congrès :

Pr Fernando Man
*Hépatogastroentérologie
Buenos Aires, Argentine*

Pr Patrick Bontems
*Unité Libre de Bruxelles,
Bruxelles, Belgique*

Revue de presse :

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

Réalisé par :

Éditeur :
*John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge
www.jle.com*



Création graphique :
Agence Wellcom

Réalisation :
Scriptoria-crée

Crédits photographiques :
*Photo de couverture :
Bifidobacterium breve, Getty images*

BIOCODEX 
Microbiota Institute