

MICROBIOTA

9 NEWSLETTER BIOCODEX | MARS 2020



SOMMAIRE



SYNTHÈSE

IMPACT DES
ANTIBIOTIQUES SUR LE
MICROBIOTE INTESTINAL :
QUELLE IMPORTANCE ?

4

ARTICLES COMMENTÉS

RUBRIQUE ADULTE
RUBRIQUE ENFANT

8



RETOUR DE CONGRÈS

UEG WEEK 2019
APDW 2019

12

REVUE DE PRESSE

16



ACTUALITÉS

APPEL À PROJET
« PRO » DU NET

18

ÉDITO



Dr Maxime Prost
*Directeur Affaires médicales
France*



Camille Aubry, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

**“ LES ANTIBIOTIQUES
AFFECTENT NON SEULE-
MENT LES PATHOGÈNES
MAIS ÉGALEMENT LA
FLORE COMMENSALE. ”**

Chers lecteurs, premier antibiotique, la pénicilline fut découverte par le bactériologiste écossais Alexander Fleming en 1928. L'événement lui valut d'être, conjointement avec deux autres chercheurs, lauréat du prix Nobel de physiologie et de médecine en 1945 et fut une véritable révolution dans le traitement des maladies infectieuses. Les bénéfices apportés par les dizaines de molécules disponibles sont un progrès gigantesque dont nous profitons encore à l'heure actuelle.

Cependant, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) alerte régulièrement sur le mésusage des antibiotiques. Aussi bien en santé humaine qu'en production animale (6 500 tonnes par an, hors Chine et États-Unis), la surconsommation a conduit à l'émergence de bactéries résistantes (environnementales et pathogènes). « *La menace que fait planer la résistance aux antimicrobiens n'a jamais été aussi imminente ni le besoin de solutions aussi urgent* », s'alarmait début 2020 le Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, Directeur général de l'institution.

Dans le sillage de l'OMS, le *Center for Disease Control and Prevention* (Atlanta, États-Unis) a publié en 2019 une liste de 18 espèces bactériennes résistantes – majoritairement pathogènes – et considérées comme des menaces inquiétantes, sérieuses, voire urgentes. Chaque année, environ 35 000 décès sont attribuables à ces bactéries aux États-Unis, et 33 000 en Europe (données 2015) ; selon certains scientifiques, ces chiffres pourraient s'élever à 10 millions à l'horizon 2050, et même dépasser le nombre de décès par cancers.

Et le microbiote intestinal n'est pas indemne : les antibiotiques affectant non seulement les pathogènes mais également la flore commensale, son équilibre s'en trouve altéré – parfois durablement : son retour à la « normale » peut prendre 1 à 3 mois et s'avérer incomplet chez certains individus. Dans cette édition, le Pr. Francisco Guarner (Barcelone, Espagne) explique les dommages collatéraux de la dysbiose associée à la prise d'antibiotiques ; il passe en revue ses conséquences à court, moyen et long termes, à l'échelle de l'individu et des populations

Bonne lecture.

SYNTHÈSE

❖ IMPACT DES ANTIBIOTIQUES SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL : QUELLE IMPORTANCE ?

Le mésusage massif des antibiotiques peut être à l'origine d'infections bactériennes multirésistantes, mais aussi de l'expansion de maladies chroniques non transmissibles.

Les antibiotiques et les vaccins ont, plus que n'importe quelle autre innovation médicale, permis d'allonger l'espérance de vie. D'après des experts nommés par le *British Medical Journal*, les antibiotiques figurent parmi les découvertes médicales les plus reconnues [1]. L'introduction de mesures destinées à prévenir et à traiter les maladies infectieuses a donné lieu à des changements colossaux. En effet, les infections étaient auparavant à l'origine de 30 % des décès, principalement chez les enfants de moins de 5 ans ; à la fin du XXe siècle, elles étaient responsables de moins de 4 % de la mortalité seulement [1].

Cependant, deux gros sujets de préoccupation ont récemment surgi. Premièrement, les traitements d'un nombre croissant d'infections deviennent moins efficaces en raison d'une résistance aux antibiotiques. Ce phénomène constitue aujourd'hui une menace majeure pour la santé humaine, et son lien avec l'utilisation excessive des antibiotiques est bien documenté [2].

Deuxièmement, les antibiotiques, initialement destinés à détruire les micro-organismes pathogènes, ont des conséquences imprévues pour l'écosystème microbien humain, assorties de modifications qui sont parfois difficilement réversibles [3]. Le corps humain abrite un réseau complexe de micro-organismes appelé « microbiote », lequel joue un rôle important sur la santé. Du fait de l'altération du microbiote et de la perte de ses fonctions, les communautés microbiennes des personnes vivant dans les sociétés industrialisées pourraient s'avérer sous-optimales pour la santé [3]. La communauté médicale doit être sensibilisée à ces enjeux et les responsables des politiques de santé doivent formuler des recommandations claires dans ce domaine.



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

IMPACT DU RECOURS MASSIF AUX ANTIBIOTIQUES

D'après le rapport 2018 de l'OMS [2], la quantité totale d'antibiotiques consommée par l'homme dépasse largement les 6 500 tonnes par an (données de 65 pays, hors Chine et États-Unis). En moyenne, 18 personnes sur 1 000 prennent chaque

jour une dose définie d'antibiotiques, ce qui correspond à 139 millions de doses par jour. Cette moyenne est plus faible dans les pays africains (12%) qu'en Europe (17,8%) ou en Amérique (18,2%), alors que les infections sont responsables de 36,6 % des décès en Afrique, mais seulement de 2,7 % ou 4,5 % en Europe ou en Amérique respectivement. Les pays émergents affichent toujours des taux élevés de mortalité par maladies infectieuses, mais des taux faibles de recours aux antibiotiques. Dans

► **FIGURE 1**

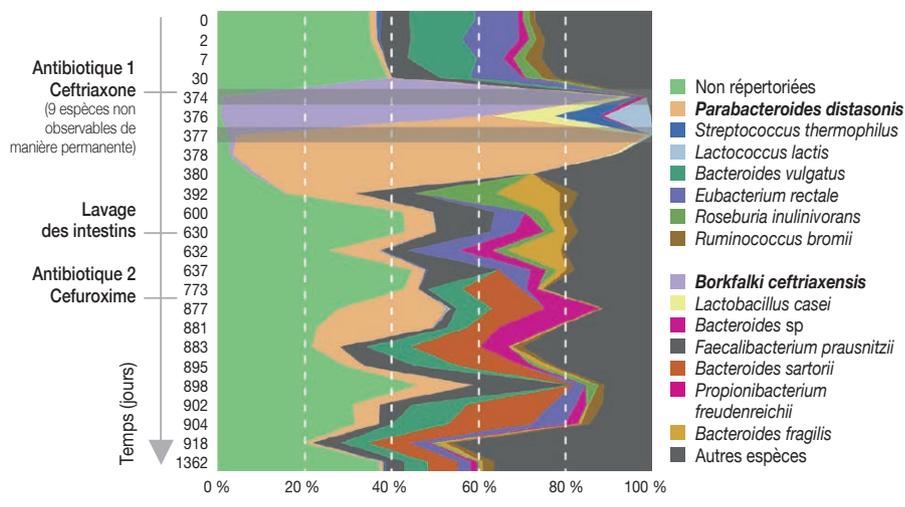
La ceftriaxone a induit la dominance d'une seule souche dont l'abondance dans les échantillons fécaux s'élevait à 92 % aux jours 374 et 376, suivie de la dominance unique de *Parabacteroides distasonis* aux jours 377, 378 et 380 (traduit de [6]).

ces pays, un accès limité et le recours à des médicaments inadaptés ou à de mauvais schémas thérapeutiques peuvent contribuer à l'émergence d'infections résistantes comme la tuberculose. Dans les pays développés, jusqu'à la moitié des prescriptions d'antibiotiques peuvent être considérées comme inutiles [2]. Ce phénomène accélère le développement des résistances, et des souches multirésistantes de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, etc., sont de plus en plus nombreuses [2].

LA DYSBIOSE INDUITE PAR LES ANTIBIOTIQUES

Même si la plupart des antibiothérapies n'entraînent pas d'effets indésirables immédiats évidents, les dommages collatéraux sur la composition du microbiote intestinal et ses fonctions sont préoccupants [3]. La diarrhée constitue la complication la plus fréquemment associée aux antibiotiques et touche 15 à 25 % des patients. La plupart des diarrhées induites par les antibiotiques sont d'intensité légère et spontanément résolutive, mais de plus en plus de patients développent des formes plus sévères, notamment dues à *Clostridioides difficile*. Les troubles induits par les antibiotiques favorisent la germination des spores de *C. difficile* dans l'intestin, la prolifération de formes végétatives et la production de toxines, ce qui entraîne des lésions épithéliales et une colite. Le tableau clinique peut varier de diarrhées spontanément résolutive à un mégacolon toxique ou une colite fulminante, voire au décès du patient [4].

Dès la naissance et pendant les trois premières années de vie, la diversité du microbiote intestinal augmente rapidement avant de se stabiliser vers un état « adulte ». Ensuite, l'essentiel de sa composition est stable, mais l'abondance de différentes bactéries peut fluctuer en réponse à des facteurs extérieurs (alimentation, médicaments, voyages, etc.). Des études ont montré que les antibiotiques provoquent des variations très importantes des abondances relatives. Dans le microbiote de



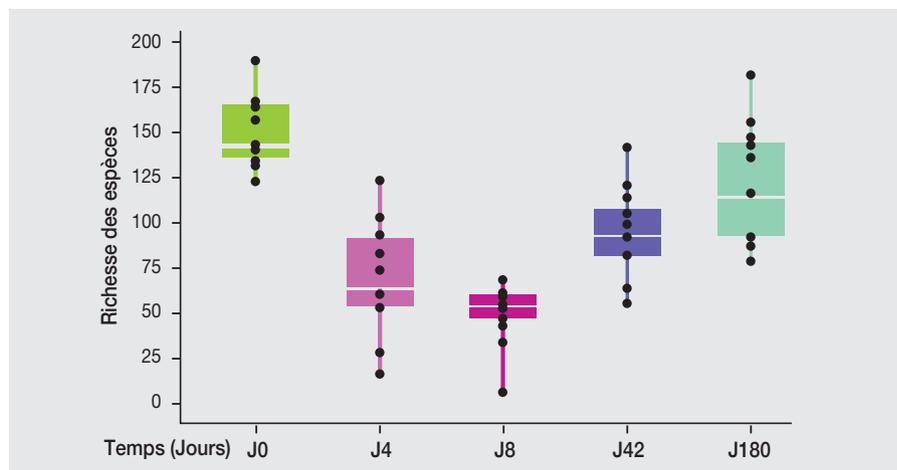
patients sous β -lactamines ou quinolones, le nombre de taxa partagés par la plupart des sujets est passé de 29 à 12, le nombre total de taxa observés a diminué de 25 % et le genre dominant n'était plus *Faecalibacterium*, mais *Bacteroides* [5]. L'administration d'antibiotiques a induit une diminution de la diversité microbienne (perte de richesse de l'écosystème) et une prolifération d'espèces résistantes, ce qui a entraîné une augmentation globale de la charge microbienne (nombre de bactéries par gramme de selles) [5]. Des cas extrêmes de prolifération induite par les antibiotiques ont été rapportés : une souche unique peut devenir prédominante et atteindre une abondance relative de 92 % dans des échantillons fécaux après administration intraveineuse de ceftriaxone [6] (Figure 1).

Chez des volontaires sains, une intervention antibiotique de 4 jours a entraîné la prolifération d'entérobactéries et d'autres pathobiontes, comme *Enterococcus faecalis* et *Fusobacterium nucleatum*, et la déplétion des bactéries du genre *Bifidobacterium* et des producteurs de butyrate [7]. Le microbiote intestinal des sujets étudiés est revenu à un état proche de l'état initial en 1,5 mois, bien que 9 espèces, qui étaient présentes chez tous les sujets avant le traitement, soient restées indétectables après 180 jours (Figures 2 et 3).

La dysbiose correspond à une altération de la composition et de la fonction du microbiote, qui entraîne des perturbations de l'écosystème microbien dépassant ses capacités de résistance et de résilience [8]. L'impact fonctionnel des antibiotiques

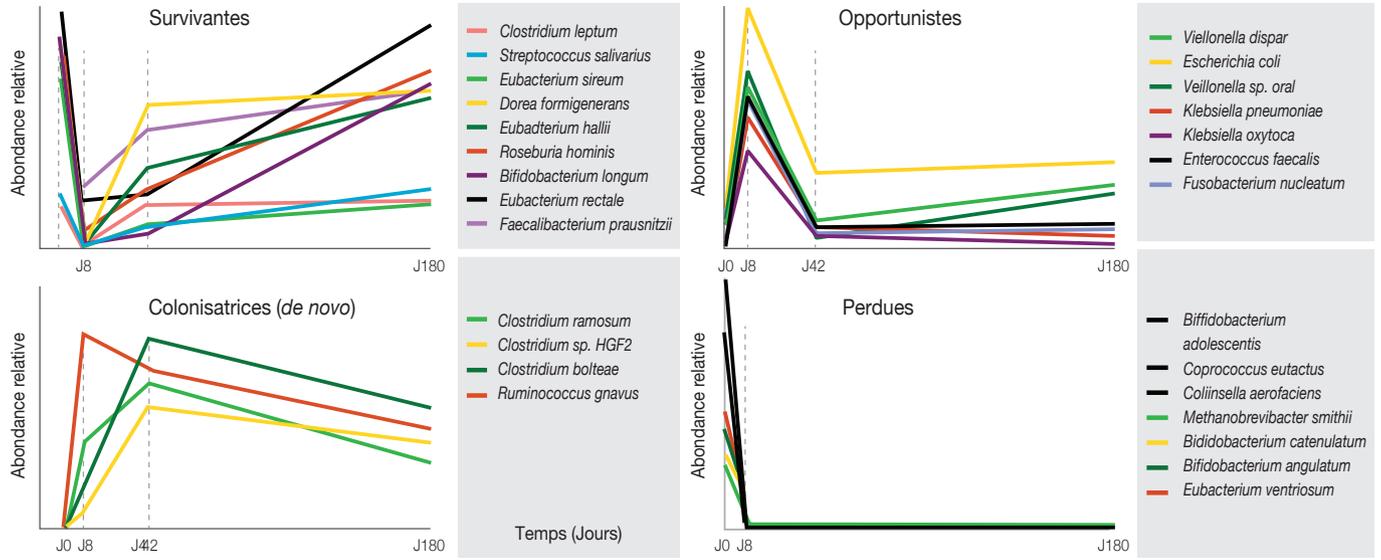
▼ **FIGURE 2**

Le nombre d'espèces bactériennes dans les échantillons fécaux a chuté de façon spectaculaire après un traitement antibiotique de 4 jours (0 à 4). Reconstitution sur une période de suivi de 180 jours (d'après [7]).



▼ FIGURE 3

Un traitement antibiotique de quatre jours a entraîné de grands changements dans l'abondance des bactéries. Les graphiques montrent l'abondance relative des espèces représentatives en fonction de leur profil d'évolution après un traitement antibiotique sur une période de suivi de 180 jours (traduit de[7]).



Les effets indésirables des antibiotiques sur le microbiote intestinal et la perte d'attributs fonctionnels qui s'ensuit pourraient entraîner la rupture de l'équilibre symbiotique entre le microbiote et l'hôte.

sur les producteurs d'acides gras à chaîne courte, et en particulier de butyrate, pourrait avoir des conséquences à long terme en raison de la rupture de l'équilibre symbiotique entre le microbiote et l'hôte. L'incapacité à produire du butyrate augmente le flux d'oxygène en direction de la muqueuse et perturbe le micro-écosystème en favorisant la survie des bactéries résistantes à l'oxygène (entérobactéries) et en empêchant la récupération des producteurs de butyrate comme *Faecalibacterium*, qui sont des anaérobies stricts [9]. Ces modifications affectent gravement la capacité de résilience de l'écosystème et font évoluer le déséquilibre vers la chronicité.

LE RÉSISTOME

Le résistome est l'ensemble des gènes bactériens qui contribuent directement ou indirectement à la résistance aux an-

tiotiques. Les gènes de résistance ne semblent pas avoir été sélectionnés en réponse à une exposition récente aux antibiotiques. Ces derniers, de même que la résistance, existent depuis des centaines de millions d'années, et le nombre de gènes composant le résistome reflète la co-évolution continue des micro-organismes producteurs d'antibiotiques et des micro-organismes cibles. La composition du résistome et la prévalence des gènes de résistance dans les bactéries associées à l'homme s'adaptent aux forces sélectives dérivées de l'action humaine.

Les espèces porteuses de gènes de résistance aux β -lactamines sont sélectionnées positivement pendant et après l'administration d'antibiotiques [7]. De même, le portage de gènes de résistance aux aminoglycosides augmente les probabilités de colonisation *de novo*. Le portage de gènes de résistance aux antibiotiques module le processus de récupération après l'administration d'antibiotiques [7].

Le microbiome intestinal humain héberge un répertoire divers de gènes de résistance aux antibiotiques, que l'on peut analyser grâce à des technologies de séquençage moléculaire [10]. Une étude portant sur 252 échantillons fécaux humains provenant de différents pays a montré que les gènes de résistance les plus abondants dans le microbiome sont ceux correspondant aux antibiotiques également utilisés

chez l'animal et à ceux disponibles depuis longtemps (Figure 4) [11]. Une correspondance a été établie entre les données sur le recours aux antibiotiques chez l'homme et l'animal, et les différences spécifiques à chaque pays ont été observées au niveau de la prévalence des gènes de résistance. Dans l'ensemble, ces données suggèrent l'existence d'une corrélation positive entre l'exposition aux antibiotiques et la prévalence des gènes d'antibiorésistance.

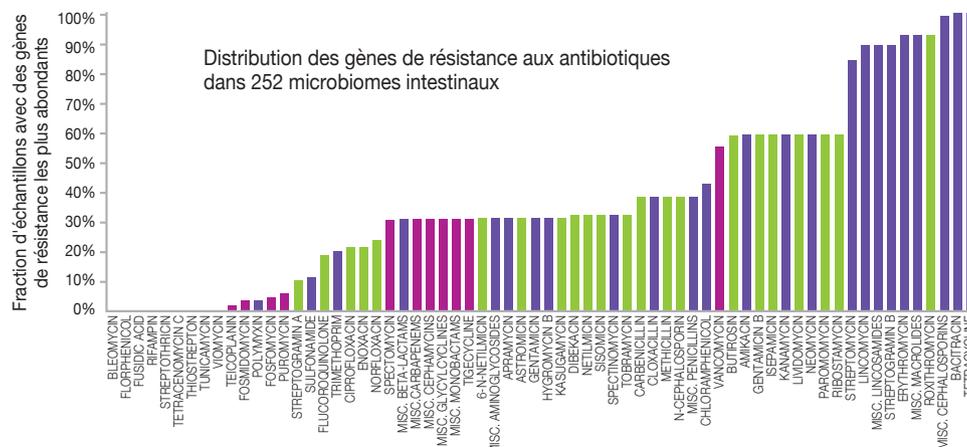
Certains gènes de résistance s'échangent facilement entre les bactéries par transfert horizontal. Des études ont montré qu'en cas de stress induit par les antibiotiques, des bactéries opportunistes disséminent les gènes de résistance au sein de la communauté microbienne. Une étude longitudinale du microbiome intestinal conduite

En conditions de stress induit par les antibiotiques, des bactéries opportunistes disséminent les gènes de résistance au sein de la communauté microbienne intestinale. Le microbiote intestinal humain est un réservoir de gènes de résistance pour les micro-organismes pathogènes.

► **FIGURE 4**

Le résistome intestinal humain : les gènes de résistance les plus répandus sont ceux des antibiotiques qui sont également utilisés chez les animaux et ceux qui sont disponibles depuis plus longtemps (traduit de [11]).

- Approuvé pour une utilisation animale
- Analogue approuvé pour un usage animal
- Usage animal non approuvé



Les probiotiques pourraient prévenir la prolifération d'espèces résistantes pendant l'antibiothérapie et minimiser l'expansion des gènes de résistance aux antibiotiques.

chez des enfants finlandais a montré que le recours aux antibiotiques favorisait la dispersion des gènes d'antibiorésistance dans l'intestin en raison de la prolifération de bactéries porteuses de gènes de résistance et de la mobilisation accrue de ces gènes par les plasmides [12]. Les gènes de résistance aux antibiotiques présents sur les chromosomes microbiens ont montré un pic d'abondance après l'antibiothérapie, puis une forte baisse, alors que l'abondance des gènes de résistance présents sur les éléments mobiles persistait longtemps après la fin de l'antibiothérapie. Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que les gènes épisomiques peuvent se diffuser largement entre différentes espèces par transfert horizontal.

Le microbiote intestinal humain pourrait constituer le réservoir de gènes de résistance le plus accessible pour les micro-organismes pathogènes. Un traitement antibiotique précoce est associé à une réduction de la diversité microbienne, mais également à un risque accru d'antibiorésistance.

ANTIBIOTIQUES ET RISQUE DE MALADIES

Des perturbations de l'écosystème microbien intestinal dans les premières années de vie et un terrain génétique favorable pourraient avoir un impact à long terme sur le système immunitaire, ce qui se traduit plus tard par des maladies ou une prédisposition aux maladies. Il a en effet été démontré que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les maladies métaboliques (diabète de type 2, obésité) et les maladies atopiques étaient associées à une altération de la composition du microbiote intestinal.

Le fait qu'une exposition répétée aux antibiotiques déclenche des altérations du microbiote intestinal ainsi qu'une inflammation est une hypothèse fréquemment avancée pour expliquer la pathogénèse des troubles inflammatoires. Une étude a montré que les nourrissons recevant des antibiotiques avant l'âge d'un an avaient 5,5 fois plus de risque de développer une MICI que les enfants non exposés [13]. De la même manière, une exposition aux antibiotiques au cours des deux premières années de vie, période de développement des populations adipocytaires de l'hôte, est associée à une obésité infantile [14]. La réduction de la richesse microbienne intestinale a été associée à une augmentation de l'adiposité, à une résistance à l'insuline et à la leptine, et à un phénotype inflammatoire plus prononcé.

CONCLUSION

Malgré la capacité de résilience du microbiote intestinal, la dispersion des gènes d'antibiorésistance constitue aujourd'hui une menace majeure sur la santé humaine, et l'utilisation excessive des antibiotiques semble en être la cause principale. En outre, de plus en plus d'éléments établissent un lien entre la fragilité du microbiote humain dans les pays industrialisés et l'expansion des maladies chroniques non transmissibles [3]. Là encore, l'exposition aux antibiotiques est une cause évidente. L'adoption de pratiques médicales plus durables constitue un défi majeur de santé publique au XXI^e siècle.

Une utilisation restreinte et rationnelle des antibiotiques représente incontestablement la meilleure manière de prévenir les déséquilibres néfastes du microbiote intestinal humain. Par ailleurs, l'utilisation d'un probiotique à l'efficacité prouvée pour la prévention des diarrhées induites par les antibiotiques a permis de limiter la prolifération d'espèces résistantes pendant l'antibiothérapie [15]. Cette stratégie pourrait également réduire la dispersion des gènes de résistance aux antibiotiques.

Références

- Burns H. Medical milestones. Germ theory: invisible killers revealed. *BMJ* 2007 ; 336(Suppl 1) : s11. • 2. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption : 2016-2018 early implementation. *Geneva*; 2018. • 3. Sonnenburg JL, Sonnenburg ED. Vulnerability of the industrialized microbiota. *Science* 2019 ; 366 : eaaw9255. • 4. Britton R, Young V. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 1547-53. • 5. Panda S, El khader I, Casellas F, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One* 2014 ; 9 : e95476. • 6. Hildebrand F, Moitinho-Silva L, Blasche S, et al. Antibiotics-induced monodominance of a novel gut bacterial order. *Gut* 2019 ; 68 : 1781-90. • 7. Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol* 2018 ; 3 : 1255-65. • 8. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017 ; 17 : 219-32. • 9. Litvak Y, Byndloss MX, Bäumlér AJ. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. *Science* 2018 ; 362 : 1-15. • 10. Sommer MOA, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 2009 ; 325 : 1128-31. • 11. Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, et al. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. *Genome Res* 2013 ; 23 : 1163-9. • 12. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatments on strain-level diversity and stability. *Sci Transl Med* 2016 ; 8 : 343-81. • 13. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: A population-based cohort study. *Pediatrics* 2012 ; 130 : e794-e803. • 14. Stark CM, Susi A, Emerick J, Nylund CM. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity. *Gut* 2019 ; 68 : 62-9. • 15. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Schulz S, Manowsky J, Verstraelen H, Swidsinski S. Functional anatomy of the colonic bioreactor: Impact of antibiotics and Saccharomyces boulardii on bacterial composition in human fecal cylinders. *Syst Appl Microbiol* 2016 ; 39 : 67-75.



Photo : Shutterstock

ARTICLE COMMENTÉ RUBRIQUE ADULTE



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

L'ANALYSE DU VIROME TOTAL ÉCLAIRE LA MATIÈRE NOIRE VIRALE DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

*Commentaire de l'article original de Clooney et al.
(Cell Host & Microbe 2019) [1]*

On pense actuellement que le virome intestinal humain a un impact significatif sur le microbiote et la santé humaine. Cependant, la plupart des analyses ont été effectuées sur une fraction limitée de virus connus. En réalisant une analyse du virome entier sur une cohorte publiée de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) et des nouvelles données sur la rectocolite hémorragique, les auteurs ont mis en lumière la composante virale du microbiote intestinal humain dans les MICI au-delà de la minorité identifiable. Les auteurs y ont observé des changements spécifiques au cours des MICI et une augmentation du nombre de séquences de phages tempérés chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Contrairement aux méthodes antérieures dépendantes de la base de données, aucun changement dans la richesse virale n'a été observé. Chez les sujets atteints de MICI, les changements dans la composition du virome reflétaient des altérations de la composition bactérienne. De plus, l'association des données du bactériome et du virome améliorait la puissance de classification entre la santé et la maladie. Cette approche de l'analyse des génomes de virus entiers à travers plusieurs cohortes met en évidence des signaux significatifs au cours des MICI, qui pourraient être cruciaux pour le développement de futurs biomarqueurs et traitements.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Le virome est probablement l'une des principales forces qui façonnent le microbiote intestinal humain, mais il s'agit peut-être aussi de sa composante la moins bien comprise. Il est dominé par les bactériophages (phages), qui jouent un rôle vital

dans de nombreuses communautés microbiennes en stimulant la diversité, en aidant au renouvellement des nutriments et en facilitant le transfert horizontal de gènes. Comprendre le rôle des bactériophages dans les structures des communautés microbiennes sera essentiel si nous voulons comprendre ou contrôler les altérations du microbiome intestinal humain qui

sont associées à de nombreuses maladies. De nombreuses bactéries intestinales (et des hôtes potentiels de phages) restent difficiles à cultiver, ce qui signifie que l'analyse du virome dépend fortement du séquençage métagénomique et des approches bio-informatiques.

Cependant, il n'existe pas de gènes marqueurs universels pour les phages (similaires à l'ARNr 16S pour les bactéries) et il y a un manque d'informations taxonomiques avec des bases de données pauvres, ce qui signifie que des méthodes indépendantes des bases de données sont nécessaires. Les premières études métagénomiques ont mis en évidence la diversité du virome intestinal humain, mais n'ont pu classer qu'une fraction mineure (2 %) de l'ADN séquencé [2]. Les améliorations des technologies de séquençage à haut débit ont permis au virome d'être analysé avec un niveau de détail inédit. Il a été confirmé que le virome est incroyablement diversifié, que la majorité ne s'aligne pas sur les séquences connues dans les bases de données (appelée la matière noire virale), et que la composition est unique aux individus.

Bien que l'étiologie des MICI reste floue, ces maladies sont multifactorielles et associées à des altérations du microbiome intestinal. Un ensemble de données émergent prouvant que le virome intestinal est altéré dans les MICI [3] avec une diversité globale accrue et une abondance relative

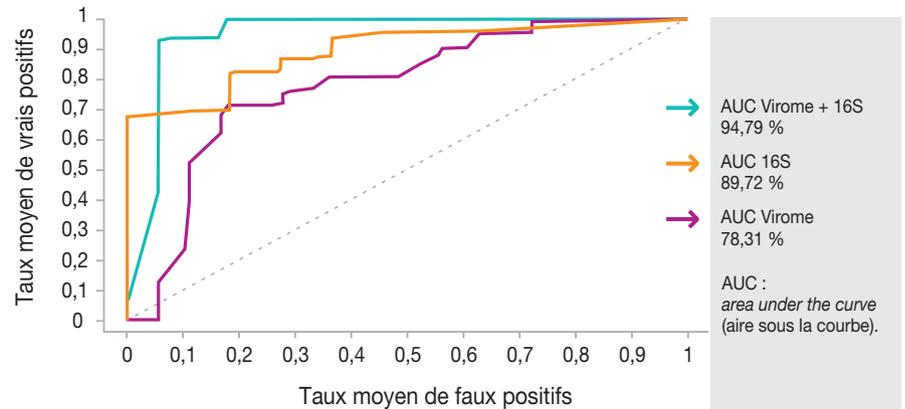


POINTS CLÉS

- Une large majorité du virome intestinal ne peut être étudié car il est absent des bases de données
- Une méthode indépendante des bases de données développée ici permet d'appréhender le virome intestinal dans sa globalité
- Le virome intestinal est altéré dans les MICI, moins stable et dominé par des phages tempérés
- Le virome intestinal pourrait être utilisé comme biomarqueur ou cible thérapeutique dans le futur

▼ FIGURE 1

Classification entre sujets sains et patients atteints de MICI en utilisant le virome intestinal et le microbiote bactérien par séquençage 16S (cohorte de [2]).
Courbe ROC pour les modèles statistiques utilisant le virome seul, le microbiote bactérien seul (16S) ou l'association des deux.



accrue de l'ordre des *Caudovirales*. Pourtant, presque tous les résultats ont été tirés des changements de composition de la fraction identifiable du virome, qui peuvent représenter aussi peu que 15 % des données [3]. Cela limite la compréhension globale du virome et entrave l'identification des biomarqueurs potentiels de la maladie. Une méthode d'analyse indépendante de la base de données est essentielle si l'on souhaite caractériser pleinement les changements du virome intestinal.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Dans le cadre de cette étude, les auteurs ont réanalysé un ensemble de données-clés publiées précédemment [3] obtenues à partir de sujets avec maladie de Crohn et rectocolite hémorragique et des témoins sains. Le problème du niveau élevé de variation interindividuelle a été surmonté en utilisant l'homologie des protéines et un algorithme particulier (cluster de Markov) pour regrouper les séquences virales en rangs taxonomiques supposés. De cette façon, il a été possible de décrire les changements de composition à travers le virome entier au-delà de la minorité connue. Les auteurs proposent que, contrairement au core virome des sujets

sains constitué de phages virulents, le virome des patients atteints de MICI est altéré, moins stable et dominé par des phages tempérés. Ils montrent que les altérations du virome miment celles du bactériome et que lorsqu'elles sont utilisées ensemble, elles offrent une meilleure efficacité pour différencier les patients atteints de MICI de sujets sains (**Figure 1**). Les résultats ont été validés dans une cohorte longitudinale de patients atteints de RCH. Cette approche, indépendante des bases de données, pourrait être utilisée pour éclairer la matière noire virale de nombreuses études déjà publiées.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Ces résultats confirment que le virome intestinal est altéré dans les MICI et que celui-ci peut être associé à des éléments du microbiote bactérien ; il pourrait être utilisé comme biomarqueur diagnostique, voire pronostique. D'autre part, les altérations observées suggèrent que le virome pourrait être en partie responsable des altérations du microbiote bactérien observé dans les MICI. Dans ce sens, le virome intestinal pourrait donc être une future cible ou un futur outil thérapeutique dans les MICI.

CONCLUSION

En utilisant une méthode indépendante des bases de données, le virome intestinal est étudié dans sa globalité alors qu'habituellement, seule une minorité est analysée. Alors que le core virome des sujets sains est constitué de phages virulents, le virome des patients atteints de MICI est altéré, moins stable et dominé par des phages tempérés. Le virome associé au microbiote bactérien permet de différencier les patients atteints de MICI de sujets sains de manière plus efficace qu'en utilisant exclusivement le virome ou le microbiote bactérien. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour l'utilisation du virome comme biomarqueur ou cible thérapeutique dans les MICI.

Références

1. Clooney AG, Sutton TDS, Shkoporov AN, *et al.* Whole-virome analysis sheds light on viral dark matter in inflammatory bowel disease. *Cell Host Microbe* 2019 ; 26 : 764-78.
2. Minot S, Sinha R, Chen J, *et al.* The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res* 2011 ; 21 : 1616-25.
3. Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, *et al.* Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell* 2015 ; 160 : 447-60.

ARTICLE COMMENTÉ

RUBRIQUE ENFANT

❖ BÉNÉFICES À LONG-TERME D'UN TRAITEMENT PAR TRANSFERT DE MICROBIOTE SUR LES SYMPTÔMES AUTISTIQUES ET LE MICROBIOTE INTESTINAL

Commentaire de l'article original de Kang et al. (Sci Rep 2019) [1]



Par le Pr Emmanuel Mas

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

De nombreuses études ont fait état d'un microbiote intestinal anormal chez des personnes atteintes de troubles du spectre autistique (TSA), ce qui suggère un lien entre le microbiote intestinal et les comportements semblables à ceux de l'autisme. La modification du microbiote intestinal est une voie potentielle pour améliorer les symptômes gastro-intestinaux (GI) et comportementaux chez les enfants atteints de TSA, et la transplantation de microbiote fécal pourrait transformer le microbiote intestinal dysbiotique en un microbiote sain en délivrant un grand nombre de bactéries commensales d'un donneur sain. Les auteurs avaient déjà effectué un essai ouvert de la thérapie de transfert de microbiote (TTM) qui combinait des antibiotiques, un nettoyage intestinal, un supprimeur d'acide gastrique et une transplantation de microbiote fécal, et avaient observé des améliorations significatives des symptômes gastro-intestinaux, des symptômes liés à l'autisme et du microbiote intestinal. Les auteurs présentent un suivi effectué auprès des mêmes 18 participants deux ans après la fin du traitement. Il est à noter que la plupart des améliorations des symptômes gastro-intestinaux ont été maintenues et que les symptômes liés à l'autisme se sont encore davantage améliorés après la fin du traitement. D'importants changements du microbiote intestinal à la fin du traitement se sont maintenus lors du suivi, notamment une augmentation significative de la diversité bactérienne et une abondance relative des *Bifidobacterium* et des *Prevotella*. Leurs observations démontrent l'innocuité et l'efficacité à long terme de la TTM comme traitement potentiel pour les enfants atteints de TSA qui ont des problèmes gastro-intestinaux, et justifient un essai en double aveugle et contrôlé par placebo dans le futur.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Les enfants autistes souffrent de divers symptômes gastro-intestinaux (constipation, diarrhée, ballonnement). En outre, il existe chez les enfants autistes une dys-

biose du microbiote intestinal caractérisée par une augmentation du ratio Firmicutes/Bacteroidetes en raison d'une diminution des Bacteroidetes. Cette dysbiose perturberait l'axe intestin-cerveau, et favoriserait à la fois les symptômes digestifs et comportementaux liés à l'autisme.

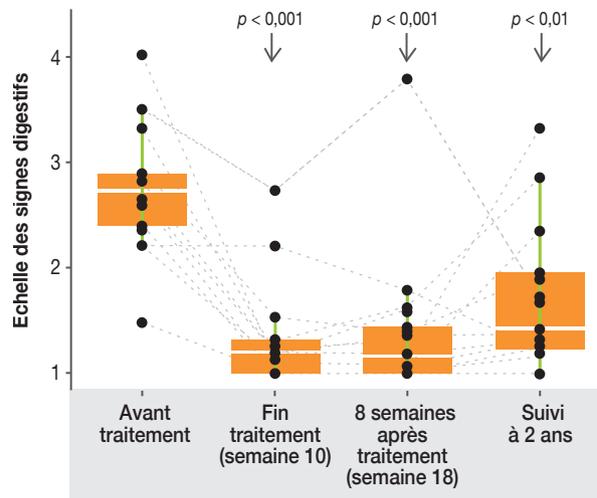
Le traitement par transfert de microbiote comprend une préparation digestive initiale avec antibiothérapie par vancomycine pendant 14 jours et préparation colique à J15, puis une transplantation fécale avec forte dose initiale de microbiote digestif humain standardisé (par voie orale ou rectale) et faible dose en entretien pendant 7-8 semaines, associées à un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons à partir de J12. Kang *et al.* ont rapporté précédemment que ce traitement a permis une réduction de 80 % des symptômes digestifs et une réduction plus faible des symptômes comportementaux d'enfants autistes, associées à une modification du microbiote intestinal, avec un suivi de 8 semaines [2].

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Dans cet article, les auteurs ont réévalué les 18 enfants autistes deux ans après le traitement initial par transfert de microbiote. L'amélioration des symptômes digestifs, mesurés par questionnaire (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale*), persistait avec une réduction de 58 % (**Figure 1**). Tous les symptômes digestifs étaient améliorés (douleurs, difficultés de digestion, diarrhée et constipation). Le transit était toujours amélioré, avec une réduction de 26 % du pourcentage de jours avec des selles anormales.

► **FIGURE 1**

Évolution des symptômes digestifs par questionnaire (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).



Les familles rapportaient une amélioration constante des signes autistiques. La sévérité des TSA était diminuée de 47 % par rapport au début de l'étude, évaluée par le *Childhood Autism Rating Scale* (Figure 2). Une amélioration de 35 % des comportements était notée par l'*Aberrant Behavior Checklist* ; cette amélioration se poursuivait car elle était de 24 % à la fin des huit semaines.

Le microbiote intestinal a été analysé pour 16 des 18 enfants par analyse ARN 16S. La diversité bactérienne était plus élevée à deux ans qu'après huit semaines de suivi (Figure 3). Une abondance relative augmentée de *Bifidobacterium* et *Prevotella* persistait à deux ans, alors que celle de *Desulfobivrio* ne persistait pas de manière significative.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Ces résultats montrent que le traitement par transfert de microbiote a un effet persistant à long terme sur le microbiote intestinal. Il permet d'améliorer également de manière significative et durable les symptômes digestifs et comportementaux.

Il est maintenant indispensable de réaliser une étude randomisée contrôlée en double aveugle chez des enfants autistes ayant ou non des signes digestifs. En effet, une dysbiose pourrait être présente et avoir un impact sur l'axe intestin-cerveau, même en l'absence de signes digestifs. Les résultats de cette étude doivent être confirmés avant une utilisation en pratique clinique.



POINTS CLÉS

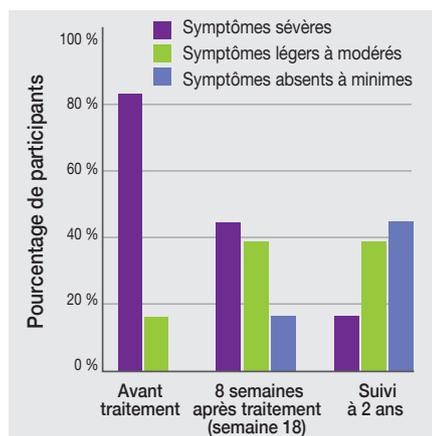
- Le traitement par transfert de microbiote a un effet persistant deux ans après le traitement initial sur les symptômes digestifs
- Il a également un effet, deux ans après, sur les symptômes du spectre autistique
- Des études sont nécessaires pour voir si, même en l'absence de manifestations digestives, le transfert de microbiote pourrait avoir des effets sur le comportement

CONCLUSION

Cette étude confirme l'intérêt d'un traitement par transfert de microbiote chez les enfants autistes. En effet, le traitement initial a des effets persistants à deux ans sur le microbiote et les signes digestifs, et même une amélioration qui continuait au niveau du comportement.

▼ **FIGURE 2**

Sévérité des symptômes du spectre autistique.



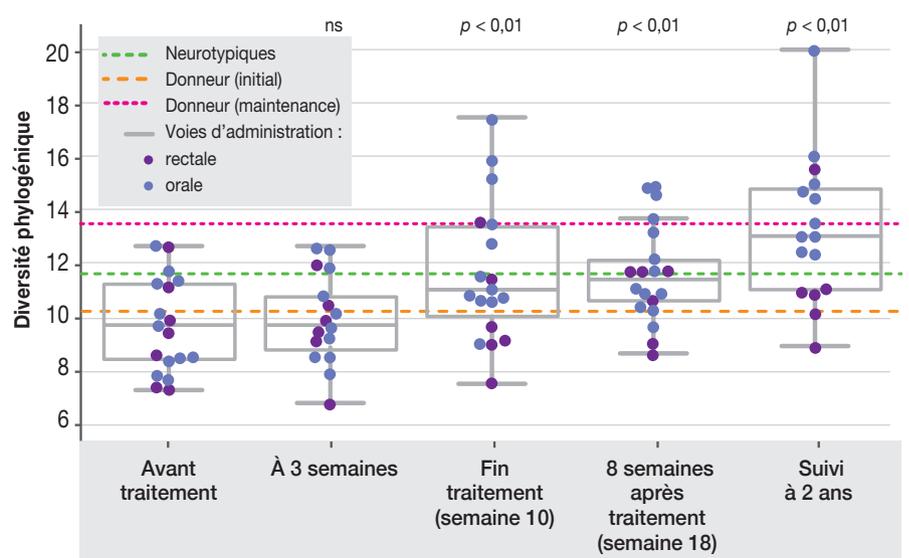
Références

1. Kang DW, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 5821.
2. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017 ; 5 : 10.

▼ **FIGURE 3**

Évaluation du microbiote intestinal.

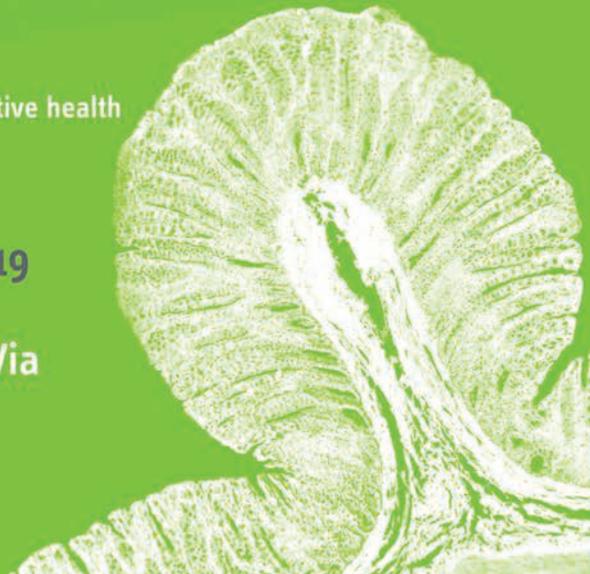
Diversité phylogénétique de Faith. ns : non significatif



UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY
ueg week
sharing the future of digestive health

October 19–23, 2019
Barcelona, Spain
Venue: Fira Gran Via

2019



RETOUR DE CONGRÈS



Par le Dr Paul Cardenas
Institut de microbiologie, Université San Francisco de Quito, Équateur

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY
ueg week

❖ MICROBIOTE INTESTINAL : FACTEURS D'INFLUENCE ET RÔLE DANS CERTAINES PATHOLOGIES



OCTOBRE 2019



BARCELONE, ESPAGNE

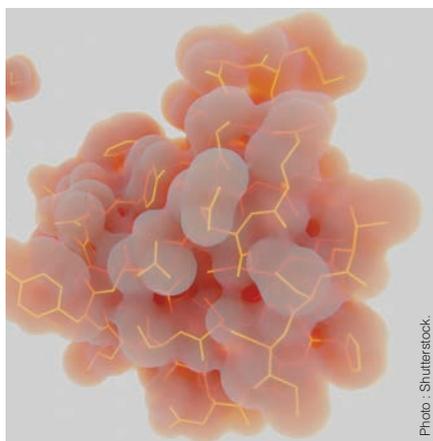


Photo : Shutterstock.

L'édition 2019 du congrès UEGW a été riche d'enseignements sur les liens entre le microbiote intestinal et la prévention, la survenue et le traitement de maladies de premier plan.

DÉVELOPPEMENT ET VARIATIONS D'UN MICROBITE INTESTINAL EN BONNE SANTÉ

Le microbiote est une communauté microbienne complexe établie dans des écosystèmes (comme l'intestin humain) variant d'un individu à l'autre. C'est pourquoi sa forme dépend d'un large éventail d'influences et d'agressions, comme l'a

présenté le Dr Georgina Hold (Université de South Wales, Australie). Des milliards de micro-organismes ont évolué parallèlement avec les êtres humains et sont en perpétuelle adaptation à notre physiologie. Dès la naissance, ces variations dépendent de facteurs tels que le mode d'accouchement, l'alimentation, la géographie, les expositions précoces (à la pollution et aux antibiotiques), l'âge et la génétique de l'hôte. Les facteurs environnementaux semblent toutefois jouer un rôle plus important que la génétique de l'hôte dans le façonnage du microbiote [1]. L'étude du microbiote aux premiers stades de la vie est déterminante pour

comprendre le développement des maladies chroniques comme l'asthme, les allergies, l'eczéma, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), la maladie cœliaque ou encore l'obésité, en particulier dans les sociétés urbaines.

Il n'existe pas « un » modèle de microbiote normal chez les individus en bonne santé car les profils métaboliques et fonctionnels du microbiote ne sont pas déterminés par l'espèce. De même, les différences entre les pays jouent un rôle plus important que les différences interindividuelles dans le façonnage du microbiote intestinal [2]. Les résultats de la cohorte HELIUS rapportés par le Dr Stijn Meijnikman (Centre médical académique, Pays-Bas) ont montré que la diversité bactérienne était liée à l'origine ethnique (et probablement influencée par l'alimentation et l'ascendance). On considère qu'un rapport *Bacteroides* élevés/*Prevotella* faibles est associé à une alimentation occidentale, mais l'analyse de la fonctionnalité du microbiote donne généralement des résultats contradictoires. Le terme « dysbiose » est donc approximatif si la définition d'un microbiote « sain », « malade » ou simplement « différent » n'est pas précisée pour chaque cas.

LE MICROBIOTE ET LES MALADIES INTESTINALES

Les interactions entre le microbiote et l'hôte sont bidirectionnelles. Le lipopolysaccharide (LPS) est un médiateur important produit par les bactéries à Gram négatif, responsable de l'inflammation intestinale ainsi que de la prolifération des cellules adipeuses et de la résistance à l'insuline, comme l'a expliqué le Pr Rémy Burcelin (Université Paul-Sabatie, France). La translocation de bactéries vers le tissu adipeux constitue également un élément important dans le syndrome métabolique. De plus, des concentrations élevées d'ADN bactérien dans les adipocytes peuvent être considérées comme des biomarqueurs moléculaires du diabète de type 2.

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est une maladie complexe dans laquelle le microbiote et l'hôte interagissent au niveau physiopathologique, comme l'a montré le Pr Magnus Simrén (Centre hospitalier universitaire Sahlgrenska, Suède). En comparaison avec celle d'individus

sains, la signature bactérienne de certains patients atteints d'un SII ne présente pas de spécificité. Pourtant, certains profils spécifiques ont été associés à la sévérité des symptômes [3]. La modulation des profils de microbiote (par des probiotiques ou des antibiotiques non absorbables) permet d'améliorer les symptômes du SII.

EFFETS DE LA PRISE DE MÉDICAMENTS SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL

Le Dr Rinse K. Weersma (Centre médical universitaire de Groningue, Pays-Bas) a expliqué que la prise de médicaments interagissait directement avec le microbiote intestinal, et ce, de trois manières différentes : le médicament peut affecter le microbiote intestinal en modifiant sa composition ou sa fonction, le microbiote peut métaboliser le médicament et ainsi l'activer / l'inactiver, ou encore le microbiote peut avoir des effets indirects sur la réponse au médicament [4]. Dans le premier cas, on a montré que l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons augmentait la quantité de bactéries potentiellement nocives (*Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* et *Esche-*

richia). D'autres médicaments auraient également un impact significatif sur le microbiote intestinal, notamment la metformine, les laxatifs, les antidépresseurs et les antibiotiques. Dans le deuxième cas de figure, les médicaments les plus fréquemment étudiés sont la sulfasalazine (activée par le microbiote) et la digoxine (inactivée par des souches bactériennes spécifiques).

Le Pr Harry Sokol (Hôpital Saint-Antoine, France) a indiqué qu'un effet indirect du microbiote intestinal sur la réponse au traitement avait été mis en évidence avec des immunothérapies antitumorales. Par exemple, l'efficacité de l'immunothérapie anti-PD-1 dans le mélanome, le cancer bronchique non à petites cellules et le carcinome rénal, entre autres, est directement affectée par le recours aux antibiotiques. En outre, l'effet positif de l'ipilimumab dans le mélanome est directement lié à la présence de *Faecalibacterium prausnitzii* [5]. D'autres études ont produit des résultats similaires avec d'autres bactéries comme *Akkermansia muciniphila*, et il semblerait que ces bactéries exercent un effet anti-inflammatoire important par le biais de la voie CTLA-4.



Photo : Shutterstock

References

1. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018; 555: 210–5.
2. Martínez I, Stegen JC, Greenhill AR, et al. The gut microbiota of rural Papua New Guineans: composition, diversity patterns and ecological processes. *Cell Reports* 2015; 11: 527–38.
3. Tap J, Derrien M, Tornblom H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 111–23.
4. Doestzada M, Vila AV, Zhernakova A, et al. Pharmacomicrobiomics: a novel route towards personalized medicine? *Protein Cell* 2018; 9: 432–45.
5. Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28: 1368–79.

ASIAN PACIFIC DIGESTIVE WEEK

12th-15th December, 2019
Biswa Bangla Convention
Centre, Kolkata



2019
apdw
KOLKATA

RETOUR DE CONGRÈS



Par le Pr Gourdas Choudhuri
Hôpital Fortis, Haryana, Inde

❖ L'IMPORTANCE CROISSANTE DU MICRO- BIOTE INTESTINAL DANS LA SANTÉ DIGESTIVE

Le Congrès Asie-Pacifique de Gastro-entérologie APDW (Asian Pacific Digestive Week) qui s'est tenu en Inde (Kolkata) du 12 au 15 décembre et a attiré plus de 5 000 personnes, portait en particulier sur le lien entre microbiote intestinal et santé digestive. Deux grands symposia consacrés à ce sujet ont mobilisé les participants.

LE MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA SANTÉ ET LA MALADIE

Le Dr Gerald Holtmann (Australie) a ouvert le premier symposium en soulignant que le grand nombre de bactéries commen-

sales normalement présentes dans l'intestin humain dépasse largement celui des cellules de l'ensemble du corps humain ; il a attiré l'attention sur le rôle majeur joué par les micro-organismes dans le maintien de la santé.

Les micro-organismes intestinaux appartiennent à trois groupes taxonomiques : les bactéries, les archées et les eucaryotes. Bien que la plupart de ces micro-organismes soient difficiles à mettre en culture, ils remplissent des fonctions essentielles : digestion des aliments (en particulier des fibres), production et absorption des vitamines, absorption des nutriments, protection de la muqueuse

contre la colonisation par des agents pathogènes, régulation du système immunitaire de l'hôte et contrôle du péristaltisme intestinal.

Le Dr Holtmann a indiqué que, bien que le microbiote provenant des selles (micro-organismes luminaux) ait jusqu'à présent fait l'objet de la plupart des recherches, les scientifiques reconnaissent désormais la présence d'un « microbiote associé à la muqueuse », plus difficile à extraire, à caractériser et à mettre en culture, mais qui semble pourtant jouer un rôle bien plus important dans la régulation de notre santé intestinale et de notre système immunitaire.



DÉCEMBRE 2019



CALCUTTA, INDE

De plus en plus d'éléments montrent que la pullulation bactérienne de l'intestin grêle (PBIG) et la dysbiose sont associées à plusieurs pathologies. Il a par exemple été démontré qu'un traitement antimicrobien luminal améliorerait la fonction hépatique chez des patients souffrant d'une hépatopathie chronique et d'une cholangite sclérosante primitive ainsi que la réponse clinique observée chez les patients atteints d'un syndrome de l'intestin irritable (SII) ou d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

Il a rappelé les liens forts qui ont été établis entre le microbiote intestinal et différentes pathologies (gastro-intestinales ou non), et a montré des éléments de plus en plus probants sur la façon dont les interventions ciblant le microbiote intestinal pourraient guérir ou contrôler des pathologies actuellement incurables.

COMMENT ÉTUDIER LE MICROBIOTE INTESTINAL ?

La compréhension du microbiote intestinal progresse, et les outils permettant de l'étudier sont de plus en plus nombreux. Le Dr Ayesha Shah, de l'Université du Queensland, a expliqué que les outils traditionnels tels que l'aspiration jéjunale et les tests respiratoires devenaient obsolètes en raison de leur mise en œuvre contraignante ou de leur manque de spécificité ; cela laisse place à de nouvelles méthodes moléculaires indépendantes de la culture, telles que la densité bactérienne (qPCR) et le profilage des communautés microbiennes par séquençage.

Le Pr Peter Gibson de Melbourne, en discutant du rôle de la modulation du microbiote intestinal par le biais du traitement, a décrit ce que pourrait être une stratégie idéale : il faut en premier lieu définir la dysbiose microbienne ou fonctionnelle chez un individu en analysant le microbiote des selles ou d'une biopsie de la muqueuse, ou encore par des tests fonctionnels des métabolites. Cela pourrait aider à déterminer ce qui doit être modifié dans le microbiote, que ce soient les communautés spécifiques ou l'abondance générale. On peut ensuite avoir recours à l'une des méthodes de l'arsenal thérapeutique pour induire la modification souhaitée : antibiotiques, probiotiques, régime alimentaire spécifique ou transplantation de microbiote fécal.

Il a notamment proposé une méthode fondée sur l'alimentation pour augmenter la diversité des bactéries intestinales. Chaque aliment, en particulier les fruits et

légumes, semble stimuler la croissance d'une variété particulière de bactéries en raison du type de prébiotiques qu'il contient. Par conséquent, augmenter la variété des fruits et légumes à chaque repas pourrait constituer un moyen simple d'augmenter la diversité de notre flore intestinale.

Les probiotiques pourraient aider à accroître l'abondance relative de bactéries spécifiques dans certains cas. Parmi les bactéries testées et qui ont prouvé leur efficacité figurent notamment les bifidobactéries, *Faecalibacterium prausnitzii* et certaines espèces de *Lactobacillus*. Par ailleurs, des antibiotiques tels que la rifaximine peuvent être utilisés pour réduire l'abondance de certaines bactéries indésirables qui dégradent les sulfates ou les protéines et qui peuvent être associées à des maladies.

Le syndrome de l'intestin irritable (SII), maladie gastro-intestinale la plus fréquemment associée à l'alimentation et à laquelle pourrait contribuer le microbiote intestinal, a fait l'objet de plusieurs essais randomisés et contrôlés avec différents probiotiques, notamment des souches de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* et des préparations combinées. Malgré l'hétérogénéité du SII et les faibles chances d'obtenir des bénéfices conséquents, certains probiotiques se sont révélés efficaces dans le cadre des essais cliniques : le favori est une souche spécifique de *Bifidobacterium infantis* qui, administrée pendant 4 à 8 semaines, a montré un bénéfice global de plus de 20 % au niveau des douleurs, des ballonnements et de la sensation d'évacuation incomplète des selles. Un bénéfice a également été observé avec une souche spécifique de *B. animalis* et *L. plantarum*.

ANTIBIOTIQUES ET PERTURBATION DU MICROBIOTE

Le symposium organisé par Biocodex portant sur « Antibiotiques et perturbation du microbiote », présidé par les Drs Henry Cohen (Uruguay) et Kentaro Sugano (Japon), a rencontré un franc succès et s'est révélé très intéressant. Le Dr K.L. Goh (Malaisie) a souligné l'importance, la diversité et le rôle du microbiote intestinal et a illustré son propos par une comparaison : le génome microbien compte environ 3 300 000 gènes alors que le génome humain n'en contient que 22 000, et la différence interindividuelle au niveau du microbiote est de 80 % contre 0,01 % entre les cellules humaines !

Il a été démontré que la perturbation du microbiote intestinal par les antibiotiques était associée à différents problèmes de santé. Outre la conséquence bien connue de favoriser et de stimuler l'infection par *Clostridium difficile*, elle conduit souvent à un état de dysbiose, qui prédispose à son tour au développement d'une hyperperméabilité intestinale et d'une activation immunitaire.

Un autre sujet d'inquiétude majeure concerne l'acquisition et la transmission d'une résistance aux antibiotiques par transfert horizontal de gènes. La perturbation de la flore intestinale innée et l'installation d'une flore « anormale » pourraient prédisposer à l'apparition de plusieurs maladies comme l'obésité et le diabète.

Saccharomyces boulardii (Sb) s'est imposé comme le principal remède dans le traitement de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA). Découverte en 1920 par le microbiologiste français Henri Boulard, cette espèce a continué à montrer son utilité dans la protection de l'intestin contre les perturbations causées par les antibiotiques, en rétablissant l'équilibre du microbiote.

Le congrès de l'APDW a été marqué par un fort intérêt pour la compréhension du rôle du microbiote intestinal dans la santé et la maladie. Les présentations d'experts internationaux ont montré comment l'énigme du microbiote intestinal est devenue une spécialité faisant l'objet de recherches approfondies et d'interventions planifiées qui ouvrent la voie à de nouvelles opportunités thérapeutiques.

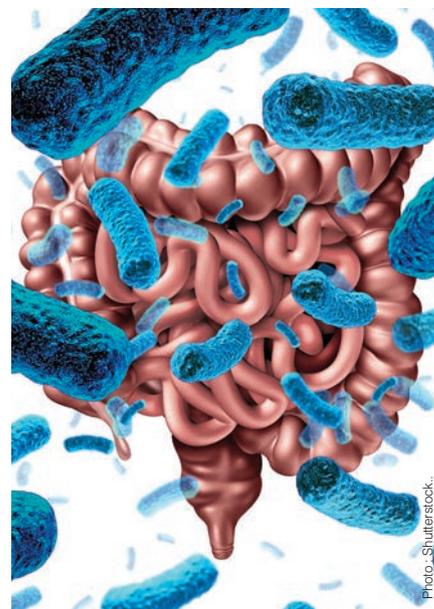


Photo : Shutterstock.



REVUE DE PRESSE

MICROBIOTE VAGINAL

❖ IMPLICATION DU MICROBIOTE VAGINAL DANS LA VAGINOSE BACTÉRIENNE ET LA CANDIDOSE VAGINALE



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

Rosca AS, Castro J, Sousa LGV, et al. Gardnerella and vaginal health: the truth is out there. FEMS Microbiol Rev 2019

Le microbiote vaginal se divise en cinq grands sous-types (*community state types 5 [CST], types d'états communitaires*), dont quatre sont composés d'espèces de *Lactobacillus*. Le système immunitaire inné, les cellules épithéliales, les récepteurs de type Toll et les peptides antimicrobiens naturels sont d'autres composants du système de défense contre les agents pathogènes.

Le genre *Lactobacillus* joue un rôle central dans les mécanismes de défense vaginaux par la production d'acide lactique et de bactériocines ainsi que dans la prévention de l'adhésion des bactéries pathogènes. La vaginose bactérienne (VB) se caractérise par une prolifération de micro-organismes pathogènes et la constitution d'un biofilm polymicrobien qui adhère à l'épithélium vaginal. Les bactéries *Gardnerella* constituent l'espèce prédominante de ce biofilm et sont les plus virulentes. Le traitement de la VB inclut métronidazole, clindamycine ou tinidazole. De nombreux isolats de *Gardnerella* et d'autres agents pathogènes sont résistants au métronidazole. Un trai-



tement adjuvant, notamment par probiotiques du genre *Lactobacillus*, pourrait renforcer l'effet thérapeutique du métronidazole. Des études visant à comprendre les interactions polymicrobiennes entre les agents pathogènes vaginaux pourraient permettre de développer des traitements basés sur l'écologie vaginale.

Tortelli BA, Lewis WG, Allsworth JE, et al. Associations between the vaginal microbiome and Candida colonization in women of reproductive age. Am J Obstet Gynecol 2019

Candida albicans (CA) est présent dans le microbiote vaginal d'environ 30 % des femmes. Sur 255 femmes en âge de procréer non enceintes, 42 (16 %) étaient colonisées par CA. Les microbiotes vaginaux les plus courants ont été classés ainsi : prédominance de *Lactobacillus crispatus* (20 %), prédominance de *L. iners* (39 %) et divers (38 %). CA a été plus fréquemment retrouvé chez les femmes noires et dans les communautés dominées par *L. iners* que chez les femmes blanches et dans les communautés avec une prédominance de *L. crispatus*. *In vitro*, *L. crispatus* a produit davantage d'acide lactique et a inhibé plus significativement la croissance pH-dépendante de CA. La principale conclusion de ce travail est que les espèces du genre *Lactobacillus* ont des interactions différentes avec CA, et que *L. crispatus* pourrait prévenir la colonisation de CA plus efficacement que *L. iners* grâce à une production d'acide lactique plus importante.

MICROBIOTE CUTANÉ

❖ QUEL RÔLE DANS L'ECZÉMA ATOPIQUE ET L'ACNÉ ?

Fyhrqvist N, Muihead G, Prat-Nielsen S, et al. Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun* 10 2019

Les auteurs ont comparé le microbiote de patients souffrant d'eczéma atopique (EA) ou de psoriasis à celui de volontaires sains. Ils ont détecté respectivement 26 et 24 micro-organismes typiques de l'EA et du psoriasis. Les taxa les plus discriminants pour l'EA appartenaient au genre *Staphylococcus*, et les micro-organismes les plus discriminants pour le psoriasis étaient *Corynebacterium simulans*, *Neisseriaceae g. spp.*, *C. kroppenstedtii*, *Lactobacillus* spp. et *L. iners*.

L'EA se caractérise par une abondance de *S. aureus*. Dans le psoriasis, de nombreuses bactéries différentes peuvent être impliquées, notamment *Corynebacterium*. La disparition de *Lactobacillus* est typique des deux maladies. Dans l'EA, on retrouve typiquement une perte de bactéries anaérobies strictes avec une diminution de la production d'acide lactique et d'acides gras à chaîne courte, ce qui entraîne une augmentation du pH de la peau. Les interactions microbiote-hôte sont importantes tant pour l'homéostasie de la peau que pour la pathogenèse de la maladie.



Photo : Shutterstock

Claudel JP, Affret N, Leccia MT, et al. Staphylococcus epidermidis: a potential new player in the physiopathology of acne? *Dermatology* 2019

antibiorésistantes de CUA et de *S. epidermidis*. N'éliminer que CUA peut conduire à la prolifération de *S. aureus* et *S. epidermidis*, ce qui peut augmenter le risque d'infections. *Lactobacillus* pourrait être efficace dans l'acné et d'autres maladies dermatologiques inflammatoires. Les auteurs suggèrent qu'une supplémentation orale ou topique régulière du microbiote cutané pourrait constituer une option thérapeutique dans l'acné.

Les interactions entre la peau et le microbiote cutané sont essentielles pour différencier les bactéries commensales des micro-organismes pathogènes. Pendant la puberté, une surcolonisation des unités pilo-sébacées (UPS) de la peau par *Cutibacterium acnes* (CUA) peut causer de l'acné.

Certaines souches de *S. epidermidis* modulent les réactions immunitaires innées de l'hôte, et certains isolats exercent une activité antimicrobienne contre CUA. Réciproquement, certaines souches de CUA exercent une activité antimicrobienne contre *S. epidermidis*, qui peut également contrôler la prolifération de CUA par l'intermédiaire de l'acide succinique. L'utilisation d'antibiotiques topiques peut être à l'origine du développement de souches

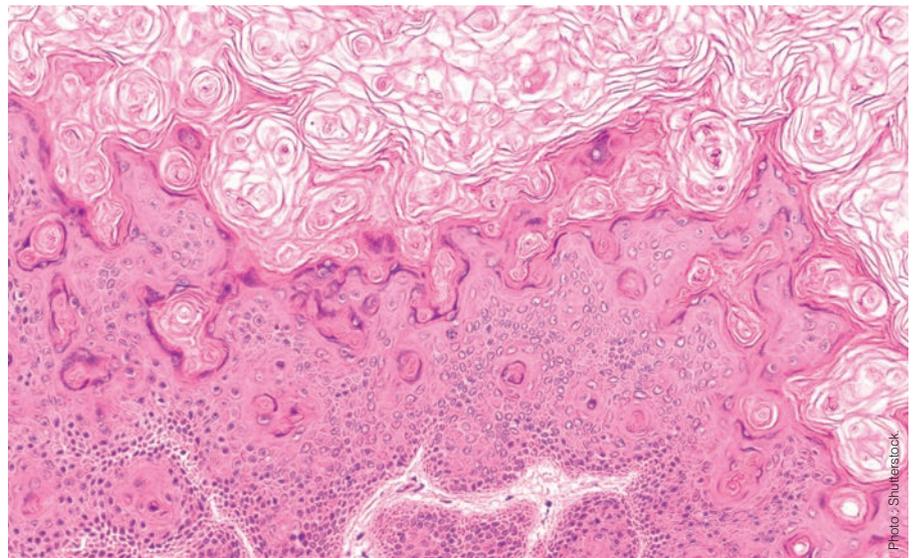


Photo : Shutterstock

MICROBIOTE INTESTINAL

❖ MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LES TROUBLES DU MÉTABOLISME ET L'HÉPATITE ALCOOLIQUE



Photo : Shutterstock

Liu Y, Wang Y, Ni Y, et al. Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention. *Cell Metabolism* 2019

L'impact de l'exercice physique sur le microbiote intestinal a été évalué chez des hommes prédiabétiques. Les répondeurs à l'exercice physique ont vu leur taux d'insuline à jeun et leur résistance à l'insuline (HOMA-IR) diminuer, alors que chez les non-répondants, ce taux est resté inchangé ou s'est même détérioré. L'exercice physique a entraîné une augmentation de l'abondance de Firmicutes, Bacteroides et Proteobacteria. Les altérations du microbiote intestinal étaient corrélées à la réduction de l'indice HOMA-IR. La synthèse de l'ADN, le métabolisme des acides aminés (AA) et la synthèse

des acides gras à chaîne courte (AGCC) ont été améliorés chez les répondeurs. Chez les non-répondeurs, la fermentation des AA a abouti à la production de gaz coliques et de composés nocifs, associés à une augmentation de la résistance à l'insuline. Une augmentation des taux sériques d'acides gras à chaîne courte, mais une diminution des acides aminés à chaîne ramifiée (AACR) et des acides aminés aromatiques n'étaient présentes que chez les répondeurs. Les AGCC jouent un rôle bénéfique dans le métabolisme énergétique et celui du glucose, alors qu'une quantité accrue d'AACR est associée à une résistance à l'insuline.

En conclusion, le microbiote intestinal des répondeurs à l'exercice physique est associé à une plus grande capacité de production d'acides gras à chaîne courte, mais également à une dégradation accrue des AACR, alors que le microbiote des non-répondeurs produit des composés nocifs du point de vue métabolique.

Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature* 2019

Les patients atteints d'hépatite alcoolique (HA) présentent une concentration fécale plus importante d'*Enterococcus faecalis* (EF), 80 % des patients étant positifs. Des souris axéniques soumises à un régime à base d'éthanol ont été colonisées avec des selles de patients atteints d'HA contenant des bactéries EF produisant de la cytolysine (CL +). Les souris infectées avec des selles CL + ont développé des lésions hépatiques induites par l'éthanol plus sévères. Celles présentant une prolifération d'entérocoques intestinaux et soumises à un régime à base d'éthanol ont reçu des bactériophages détruisant les EF CL +. Leur atteinte hépatique était moins sévère. La phagothérapie pourrait donc atténuer l'atteinte hépatique liée à l'éthanol provoquée par les EF CL + et améliorer le pronostic de l'HA sévère.



Photo : Shutterstock

ACTUALITÉS

APPEL À PROJET

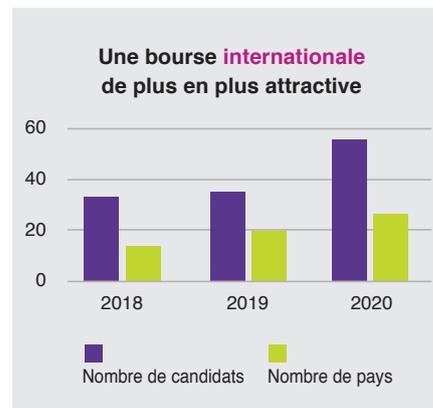
BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

Rappelons-le : créée en 2017, la Biocodex Microbiota Foundation a pour objectif de soutenir et promouvoir la recherche sur les microbiotes, aussi bien à l'échelon **national** qu'à l'échelle **internationale**.

Entre 2017 et 2019

- **22** lauréats ont bénéficié des bourses **nationales** dans **12 pays**, pour un montant total de **465 000 €** environ
- **3** lauréats ont bénéficié de la bourse **internationale**, pour un montant total de **600 000 €**.

Bourse **internationale** 2019 sur le thème « Gut Microbiota and Drug Metabolism » : distribution géographique des candidatures



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

« PRO » DU NET

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

Le Biocodex Microbiota Institute est la première plateforme internationale de référence et d'expertise sur les microbiotes humains, destinée à la fois aux professionnels de santé et au grand public.

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

En un mot

- un site Web en **6 langues** (dont 2 nouvelles en 2019)
- **+ de 500 000 visiteurs en 2019 (fréquentation 2018 x 7,4)**
- **9 Newsletters**
- **10 dossiers thématiques**
- **15 vidéos**
- Plus de **300 actualités** (10 nouveautés / mois)

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

Dr Paul Cardenas
*Institut de microbiologie,
Université San Francisco de Quito,
Équateur*

Pr Gourdas Choudhuri
Hôpital Fortis, Haryana, Inde

Revue de presse :

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

Réalisé par :

Éditeur :
*John Libbey Eurotext
Bât A / 30 rue Berthollet,
94110 Arcueil, France
www.jle.com*



Création graphique :
Agence Wellcom

Réalisation :
Scriptoria-crée

Crédits photographiques :
*Photo de couverture :
Faecalibacterium prausnitzii,
Science Photo Library / Alamy*