

# MICROBIOTA

3

LETTRE D'INFORMATION BIOCDEX | MARS 2018



# SOMMAIRE

---



## SYNTHÈSE

---

TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE  
CHEZ LE NOURRISSON :  
CONSÉQUENCES À COURT  
ET À LONG TERMES SUR LE  
MICROBIOME

4

## ARTICLES COMMENTÉS

---

RUBRIQUE ADULTE  
RUBRIQUE ENFANT

8



XXX<sup>th</sup> International Workshop  
on Helicobacter & Microbiota in Inflammation and Cancer  
September 7 - 8, 2017 | Bordeaux | France

## RETOUR DE CONGRÈS

---

CONGRÈS DE L'EHMSG  
À BORDEAUX

CONGRÈS « ASIAN PACIFIC  
DIGESTIVE WEEK »

12

## REVUE DE PRESSE

---

16



## ACTUALITÉS

---

APPEL À PROJET  
« PRO » DU NET  
RENCONTRES

19

# ÉDITO

---



---

**Dr Maxime Prost**  
*Directeur Affaires médicales  
France*



---

**Stéphane Eifler**  
*Directeur Affaires médicales  
internationales*

---

**“ PRISE  
D’ANTIBIOTIQUES :  
UN RETENTISSEMENT  
À MOYEN ET LONG  
TERMES, NOTAMMENT  
LORSQUE CES DERNIERS  
SONT ADMINISTRÉS TRÈS  
TÔT DANS LA VIE ”**

---

**C**hers lecteurs, depuis la découverte des antibiotiques au cours de la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, les preuves de leur efficacité dans la prise en charge des maladies infectieuses ont largement été établies. Leurs actions sur les bactéries pathogènes les rendent très souvent indispensables et parfois vitaux. Cependant, leur efficacité antibactérienne n’étant pas spécifique aux bactéries pathogènes, leur utilisation entraîne également un déséquilibre profond du microbiote intestinal à l’origine d’une dysbiose. Nous connaissons tous la diarrhée associée aux antibiotiques, conséquence à court terme de cette dysbiose post-antibiotique. Le Pr Yvan Vandenas (Bruxelles, Belgique) évoque ici les récents travaux mettant en évidence le retentissement à moyen et long termes de la prise d’antibiotiques, notamment lorsque ces derniers sont administrés très tôt dans la vie.

Nombreuses sont les applications potentielles de la transplantation fécale. Le Pr Harry Sokol (Paris, France) détaille les résultats obtenus par l’équipe de M. Nieuwdorp chez des patients présentant un syndrome métabolique : la transplantation de selles provenant de donneurs minces améliore l’insulinosensibilité des patients obèses ayant un syndrome métabolique.

Le procédé peut également s’avérer utile pour améliorer nos connaissances en physiopathologie : le Pr. Emmanuel Mas (Toulouse, France) commente ici ses derniers travaux montrant que le transfert de selles de nourrissons présentant des coliques à des souris induit une hypersensibilité viscérale. Ces résultats sont en faveur d’un mécanisme douloureux abdominal et de l’implication directe ou indirecte du microbiote intestinal dans la physiopathologie des coliques.

Le microbiote intestinal était à l’honneur lors du 30<sup>e</sup> congrès de l’European Helicobacter & Microbiota Study Group (7-9 septembre, Bordeaux) et de l’Asian Pacific Digestive Week (23-26 septembre ; Hong-Kong) : les Pr Francis Mégraud (Bordeaux, France) et Uday C. Ghoshal (Lucknow, Inde) reviennent sur les points essentiels.

Enfin dans sa revue de presse, le Pr Ener C. Dinleyici (Eskisehir, Turquie) commente les dernières recommandations de la World Gastroenterology Organisation sur l’utilisation des prébiotiques et des probiotiques en pédiatrie et évoque les conséquences à court et moyen termes chez les nourrissons liées à l’antibioprophylaxie intrapartum.

Très bonne lecture.



© Fotolia

## SYNTHÈSE

---

# ❖ TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE CHEZ LE NOURRISSON : CONSÉQUENCES À COURT ET À LONG TERMES SUR LE MICROBIOME

Le microbiote intestinal humain fait référence à des micro-organismes vivant dans l'intestin dont le nombre a été estimé comme étant égal au nombre total de cellules humaines présentes dans l'organisme [1]. La colonisation microbienne de l'intestin humain commence *in utero* car des bactéries ont été trouvées dans le cordon ombilical, le placenta, le liquide amniotique et le méconium [2]. Après la naissance, le tractus gastro-intestinal est colonisé par un microbiote qui se diversifie rapidement, et c'est au cours des premières années de la vie qu'un microbiome intestinal stable se met en place. La colonisation microbienne est déterminée par de nombreux facteurs tels que le microbiote maternel, le mode d'accouchement, l'alimentation et les médicaments tels que les antibiotiques et les inhibiteurs de la pompe à protons [1]. Les antibiotiques détruisent non seulement les bactéries pathogènes, mais perturbent également profondément l'équilibre du microbiome gastro-intestinal. L'usage des antibiotiques a globalement augmenté de 36 % en une décennie, et ils représentent une cause connue de dysbiose [3]. Si les conséquences à court terme d'une dysbiose induite par les antibiotiques sont relativement bien connues, des données récentes apparaissent concernant les conséquences à long terme et font l'objet de cette revue.



**Par le Pr Yvan Vandeplass**  
Chef du service de Pédiatrie,  
KidZ Health Castle, Bruxelles, Belgique

## DIARRHÉE ASSOCIÉE AUX ANTIBIOTIQUES

La conséquence la plus fréquente et la mieux étudiée de la dysbiose intestinale due à la prise d'antibiotiques est la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA). La DAA se produit dans  $\pm 20\%$  des cas sous antibiotiques et dépend de la classe d'antibiotique, de la présence de facteurs de risque chez les patients (facteurs de susceptibilité individuelle, statut de l'hospitalisation, infections nosocomiales) et de la définition de la DAA. La DAA est définie comme un changement de la fréquence

des selles avec au moins 3 selles liquides par jour pendant 2 jours consécutifs, survenant au cours de (début précoce) ou 2 à 6 semaines après un traitement antibiotique (début tardif), et si aucune autre cause ne peut être identifiée (infection bactérienne ou virale intercurrente, usage d'un laxatif, autre cause). La classe d'antibiotique (à large spectre), la durée de l'administration et l'âge du patient sont des facteurs de risque de développer une DAA. L'administration de certaines souches de probiotiques telles que *Lactobacillus rhamnosus* et *Saccharomyces boulardii* réduit l'incidence et la sévérité de la DAA [4].

## ANTIBIOTIQUES EN DÉBUT DE VIE

Les antibiotiques peuvent avoir un impact beaucoup plus large, en particulier s'ils sont administrés au cours de la période périnatale ou à des nourrissons. Les antibiotiques administrés intrapartum au cours d'un accouchement par césarienne ou par voie basse sont associés à une dysbiose du microbiote intestinal chez le nourrisson [5]. Une dysbiose acquise au cours de la période périnatale ou tôt en début de vie induira des conséquences à long terme. Un traitement antibiotique administré chez la mère pendant sa grossesse et l'allaitement entraîne de profondes altérations de la composition du microbiote chez les mères et les nourrissons [6]. L'administration d'antibiotiques en période prénatale est associée à un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé à 2 ans [7].

## ANTIBIOTIQUES ET POIDS

Des doses sous-thérapeutiques d'antibiotiques ont été utilisées comme stimulateurs de croissance dans l'élevage depuis les années 1950 [8]. L'effet est plus prononcé pour les antibiotiques à large spectre, et il est atténué lorsque les animaux sont élevés dans des conditions sanitaires. Des preuves empiriques croissantes suggèrent que les antibiotiques affectent également la croissance chez l'homme. Dès 1955, un essai contrôlé randomisé mené chez des recrues de la Marine a montré qu'un traitement antibiotique de 7 semaines entraînait une prise de poids significativement plus importante dans le groupe traité par rapport au placebo [8].

Il existe une relation linéaire positive entre le poids à la naissance et l'IMC chez les enfants âgés de 6 à 7 ans, qui est présente dans les pays à revenu élevé et à faible revenu [9]. Le microbiote intestinal des nourrissons permet de prédire l'IMC ultérieur et peut servir d'indicateur précoce du risque d'obésité. Les bifidobactéries et les streptocoques, qui sont des indicateurs de la maturation du microbiote chez les nourrissons, sont des candidats potentiels à la programmation métabolique des nourrissons, et leur influence sur l'IMC semble dépendre de l'usage des antibiotiques [10].

L'exposition aux antibiotiques avant l'âge de 6 mois, ou à plusieurs reprises au cours de la petite enfance, a été associée à une augmentation de la masse corporelle chez les enfants en bonne santé [11]. L'exposition répétée aux antibiotiques en début

de vie, en particulier aux  $\beta$ -lactamines, est associée à une augmentation du poids et de la taille [12]. De tels effets peuvent jouer un rôle dans l'épidémie mondiale de l'obésité et souligner l'importance de l'usage judicieux des antibiotiques dans la petite enfance, en préférant les antibiotiques à spectre étroit [11]. Si la causalité de l'obésité peut être établie dans les études à venir, cela mettra davantage en évidence la nécessité d'employer de façon restrictive les antibiotiques [12].

L'administration de trois cycles d'antibiotiques ou plus avant que les enfants n'atteignent l'âge de 2 ans est associée à un risque accru d'obésité dans la petite enfance [13]. Dans une étude de cohorte, 6,4 % des enfants étaient obèses à l'âge de 4 ans [13]. Dans cette cohorte, l'exposition aux antibiotiques a été associée à un risque accru d'obésité à 4 ans ; plus le nombre de cycles d'antibiotiques était élevé, plus le risque était important [13]. Les enfants recevant des antibiotiques au cours de la première année de vie sont plus susceptibles d'être en surpoids plus tard dans l'enfance que ceux n'ayant pas été exposés (32,4 vs 18,2 % à l'âge de 12 ans,  $p = 0,002$ ) [14]. Une exposition répétée à des antibiotiques à large spectre entre 0 et 23 mois est associée à une obésité infantile précoce [15].

Cependant, certaines études ont rapporté des résultats contradictoires. Une exposition aux antibiotiques dans les 6 premiers mois de vie par rapport à une absence d'exposition n'était pas associée à une différence statistiquement significative en termes de prise de poids à l'âge de 7 ans [16].

## MICROBIOME INTESTINAL, IMMUNITÉ ET ALLERGIE ALIMENTAIRE

Les interactions symbiotiques entre l'hôte et les microbes sont essentielles au développement immunitaire et métabolique de l'hôte. La colonisation précoce du microbiote peut influencer l'apparition de troubles métaboliques et immunitaires [1].

Une association claire a été trouvée entre l'utilisation précoce des antibiotiques (3 cycles ou plus) et l'allergie au lait, l'allergie aux aliments autres que laitiers et d'autres allergies dans une analyse longitudinale des données de 30 060 enfants [17]. Les associations sont devenues plus fortes pour les âges plus jeunes et différaient selon la classe d'antibiotiques [17].



*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 © Biocodex.



© Fotolia.

L'usage d'antibiotiques par la mère avant et pendant la grossesse a été associé à un risque accru d'allergie au lait de vache chez les enfants et persistait après ajustement sur des facteurs confondants potentiels [17]. Le risque d'allergie au lait de vache augmentait avec l'augmentation du nombre d'antibiotiques utilisés par les enfants de la naissance au diagnostic (test de tendance  $p < 0,001$ ) [18]. Une prophylaxie antibiotique intrapartum de la mère avait un impact significatif sur la population microbienne fécale des nourrissons, en particulier chez les nourrissons allaités [19]. L'administration intrapartum d'antibiotiques entraîne une réduction significative des souches de *Bifidobacterium spp.* [20]. La diminution de l'abondance de ces micro-organismes bénéfiques, associée à l'augmentation de la quantité de bactéries potentiellement pathogènes, peut suggérer que ces nourrissons sont plus exposés à des troubles gastro-intestinaux ou à des problèmes de santé lorsqu'ils sont plus âgés [20].

## ANTIBIOTIQUES ET VOIES RESPIRATOIRES

Les antibiotiques administrés pendant la première semaine de vie constituent un facteur de risque de rhinite allergique et

de respiration sifflante, tandis que l'introduction précoce d'aliments solides tels que le poisson et le fait de vivre à la ferme sont des facteurs protecteurs vis-à-vis du développement d'une maladie allergique ultérieure. Les antibiotiques pris par le nourrisson au cours de la première année de vie sont associés à un risque accru d'asthme pendant l'enfance [21]. La force de l'association varie avec la classe de l'antibiotique, en corrélation avec leur effet sur le microbiome gastro-intestinal [21].

L'exposition aux antibiotiques a été associée à un risque accru d'asthme à l'âge de 3 et 6 ans en présence ou en l'absence d'une infection des voies respiratoires inférieures au cours de la première année de vie [22]. L'effet indésirable des antibiotiques était particulièrement fort chez les enfants ne présentant pas d'antécédents familiaux d'asthme ( $P_{\text{interaction}} = 0,03$ ) [22]. La prise d'antibiotiques était également un facteur de risque d'un résultat positif au dépistage cutané ou sanguin des allergies.

L'utilisation d'antibiotiques au cours de la première année de vie a été associée au développement d'une respiration sifflante transitoire et d'un asthme persistant [23]. Un effet dose-réponse a été observé : lorsque 5 cycles d'antibiotiques ou plus

étaient administrés, le risque de développer de l'asthme augmentait de manière significative ( $p < 0,001$ ). Il n'y a aucune association entre l'utilisation des antibiotiques et l'asthme d'apparition tardive [23]. L'utilisation des antibiotiques au cours de la première année de vie est associée à un risque accru d'asthme d'apparition précoce dans l'enfance débutant avant l'âge de 3 ans. Une causalité inverse et un biais protopathique peuvent être des facteurs confondants pour cette relation [23].

## ANTIBIOTIQUES ET MICI

L'exposition aux antibiotiques tout au long de l'enfance est associée au développement de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), et cette relation diminue avec l'augmentation de l'âge lors de l'exposition aux antibiotiques. Une exposition avant l'âge de 1 an a été associée à un risque plus élevé, diminuant à 5 et 15 ans, même s'il est toujours indiqué que les antibiotiques à l'âge de 15 ans constituent un facteur de risque important de développer des MICI [24]. Chaque cycle d'antibiotiques augmentait le risque de MICI de 6 % (4 à 8 %) [24]. Comme pour toute étude observationnelle, la causalité ne peut être déduite à l'heure actuelle et il faut également envisager des facteurs confondants selon l'indication comme la prescription d'antibiotiques aux enfants présentant des symptômes intestinaux de maladie de Crohn non encore diagnostiquée [25]. L'utilisation des antibiotiques est fréquente dans l'enfance et constitue un facteur de risque potentiel de MICI justifiant un examen minutieux [25]. L'exposition aux antibiotiques a été fortement associée à la maladie de Crohn, de façon plus marquée chez les enfants, mais n'a pas été associée de manière significative à la rectocolite hémorragique [26].

## ANTIBIOTIQUES ET DIABÈTE

L'exposition à une seule prescription d'antibiotiques n'a pas été associée à un risque accru de diabète [27], alors que le traitement par 2 à 5 cycles d'antibiotiques a été associé à un risque accru de diabète pour la pénicilline, les céphalosporines, les macrolides et les quinolones. Le risque augmentait avec le nombre de cycles d'antibiotiques. Il n'y avait aucune association entre l'exposition à des agents antiviraux et

antifongiques et le risque de diabète [27]. L'exposition aux antibiotiques est susceptible d'augmenter le risque de diabète de type 2 [28]. Cependant, ces observations peuvent également correspondre à une augmentation de la demande d'antibiotiques due à un risque accru d'infections chez les patients présentant un diabète n'étant pas encore diagnostiqué [28]. L'exposition aux antibiotiques dans l'enfance n'est généralement pas associée au risque de développer un diabète de type 1 [29]. Les études futures devront évaluer les effets d'expositions multiples à des antibiotiques à large spectre au cours de la deuxième année de vie.

## ANTIBIOTIQUES ET TUMEURS MALIGNES

Pour les tumeurs malignes gastro-intestinales, l'utilisation de la pénicilline a été associée à un risque élevé de cancers de l'œsophage, de l'estomac et du pancréas [30]. L'association a augmenté avec le nombre de cycles d'antibiotiques. Le risque de cancer du poumon a augmenté avec l'usage de la pénicilline, des céphalosporines ou des macrolides. Le risque de cancer de la prostate a légèrement augmenté avec l'usage de la pénicilline, des quinolones, des sulfamides et des tétracyclines. Le risque de cancer du sein a été modérément associé à une exposition aux sulfamides. Il n'y avait aucune association entre l'usage d'agents antiviraux et antifongiques et le risque de cancer [30].

## CONCLUSION

**Les antibiotiques sont souvent inévitables et parfois vitaux. Cependant, ils causent également une dysbiose intestinale, qui est à son tour associée à des effets indésirables tels que la DAA. Il est donc primordial d'employer avec prudence les antibiotiques non seulement pour réduire la propagation des organismes résistants aux antibiotiques, mais aussi pour réduire au minimum les conséquences métaboliques à long terme, potentiellement néfastes d'une exposition précoce. L'administration de certaines souches de probiotiques telles que *S. boulardii* réduit le risque de développer une DAA. Il n'a pas été clairement déterminé dans la littérature si les probiotiques peuvent également réduire le risque de développer d'autres effets indésirables de la dysbiose intestinale.**



© Fotolia.

### Références

- Slykerman RF, Thompson J, Waldie KE, Murphy R, Wall C, Mitchell EA. Antibiotics in the first year of life and subsequent neurocognitive outcomes. *Acta Paediatr* 2017 ; 106 : 87-94.
- Collado MC, Cernada M, Bauerl C, Vento M, Perez-Martinez G. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes* 2012 ; 3 : 352-65.
- Yasmin F, Tun HM, Konya TB, et al. ; CHILD Study Investigators, Scott JA, Dinu I, Kozyrskyj AL. Cesarean section, formula feeding, and infant antibiotic exposure: separate and combined impacts on gut microbial changes in later infancy. *Front Pediatr* 2017 ; 5 : 200.
- Szajewska H, Canani RB, Guarino A, et al. ; ESPGHAN Working Group for Probiotics & Prebiotics. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016 ; 62 : 495-506.
- Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al. ; CHILD Study Investigators. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG* 2016 ; 123 : 983-93.
- Gonzalez-Perez G, Hicks AL, Tekieli TM, Radens CM, Williams BL, Lamoué-Smith ES. Maternal antibiotic treatment impacts development of the neonatal intestinal microbiome and antiviral immunity. *J Immunol* 2016 ; 196 : 3768-79.
- Cassidy-Bushrow AE, Burmeister C, Havstad S, et al. Prenatal antimicrobial use and early-childhood body mass index. *Int J Obes (Lond)* 2017 [Epub ahead of print].
- Forrest CB, Block JP, Bailey LC. Antibiotics, infections, and childhood obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 ; 5 : 2-3.
- Mitchell EA, Stewart AW, Braithwaite I, et al. ; ISAAC Phase Three Study Group. Birth weight and subsequent body mass index in children: an international cross-sectional study. *Pediatr Obes* 2017 ; 12 : 280-5.
- Korpela K, Zijlmans MA, Kuitunen M, et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome* 2017 ; 5 : 26.
- Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics* 2015 ; 135 : 617-26.
- Mbakwa CA, Scheres L, Penders J, Mommers M, Thijs C, Arts IC. Early life antibiotic exposure and weight development in children. *J Pediatr* 2016 ; 176 : 105-13.e2.
- Scott F, Horton DB, Mamtani R, et al. Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity. *Gastroenterology* 2016 ; 151 : 120-9.e5.
- Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2014 ; 38 : 1290-8.
- Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr* 2014 ; 168 : 1063-9.
- Gerber JS, Bryan M, Ross RK, et al. Antibiotic exposure during the first 6 months of life and weight gain during childhood. *JAMA* 2016 ; 315 : 1258-65.
- Hirsch AG, Pollak J, Glass TA, et al. Early-life antibiotic use and subsequent diagnosis of food allergy and allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2017 ; 47 : 236-44.
- Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology* 2013 ; 24 : 303-9.
- Mazzola G, Murphy K, Ross RP, et al. Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent Group B Streptococcal disease. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0157527.
- Aloisio I, Quagliariello A, De Fanti S, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016 ; 100 : 5537-46.
- Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 2015 ; 45 : 137-45.
- Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2011 ; 173 : 310-8.
- Ong MS, Umetsu DT, Mandl KD. Consequences of antibiotics and infections in infancy: bugs, drugs, and wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014 ; 112 : 441-5.e1.
- Kronman MP, Zauotus TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2012 ; 130 : e794-803.
- Hviid A, Swanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011 ; 60 : 49-54.
- Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 1728-38.
- Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. The effect of past antibiotic exposure on diabetes risk. *Eur J Endocrinol* 2015 ; 172 : 639-48.
- Mikkelsen KH, Knop FK, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Use of antibiotics and risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : 3633-40.
- Mikkelsen KH, Knop FK, Vilsbøll T, Frost M, Hallas J, Pottegård A. Use of antibiotics in childhood and risk of Type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabet Med* 2017 ; 34 : 272-7.
- Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation—Another step in understanding the role of the human microbiota? *Eur J Cancer* 2015 ; 51 : 2655-64.



## ARTICLE COMMENTÉ

### RUBRIQUE ADULTE



Par le Pr Harry Sokol  
Service de gastro-entérologie  
et nutrition, Hôpital Saint-Antoine,  
Paris, France

## L'AMÉLIORATION DE LA SENSIBILITÉ À L'INSULINE APRÈS TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL DÉPEND DE LA COMPOSITION INITIALE DU MICROBIOTE DES RECEVEURS

*Commentaire de l'article original de Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. Cell Metab 2017 ; 26 : 611-619.e6.*

Le microbiote intestinal est impliqué dans l'insulinorésistance bien que les preuves concernant le lien de causalité soient limitées. Nous avons comparé l'effet d'une transplantation de microbiote fécal (TMF) provenant d'un donneur mince (allogénique) à celui d'une autotransplantation (autologue) chez des patients de sexe masculin avec syndrome métabolique. Alors qu'aucun changement métabolique n'a été observé à 18 semaines après TMF, la sensibilité à l'insuline était significativement améliorée à 6 semaines dans le groupe TMF allogénique et cela était associé à une modification de la composition du microbiote. Nous avons aussi rapporté des changements dans les concentrations de métabolites plasmatiques comme l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique et montré que la réponse métabolique après TMF (définie comme l'amélioration de la sensibilité à l'insuline 6 semaines après TMF) s'observe chez les patients ayant une diversité microbienne réduite à l'état basal. En conclusion, les effets bénéfiques de la TMF de donneurs minces sur le métabolisme glucidique sont associés à des changements du microbiote intestinal et des métabolites plasmatiques et peuvent être prédits par la composition basale du microbiote du receveur.

### QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

L'obésité et les pathologies qui y sont reliées comme le diabète nécessitent de nouvelles approches thérapeutiques car les traitements actuels comme les modifications du mode de vie et les traitements antidiabétiques sont insuffisamment efficaces pour réduire la morbidité et la mortalité. Pendant la dernière décennie, les changements dans la composition du microbiote intestinal ont émergé comme une nouvelle stratégie thérapeutique potentielle pour améliorer la sensibilité à l'insuline [1]. Plusieurs études ont montré que la composition du microbiote intestinal est différente entre animaux minces et obèses, mais aussi que la composition microbienne pourrait être le reflet de fonctions métaboliques altérées avec notamment une perturbation des aliments ingérés [2]. Finalement, ces études chez l'animal ont suggéré un lien causal entre les anomalies du microbiote et le syndrome métabolique puisque le phénotype est transférable



## POINTS CLÉS

- La TMF provenant de donneur mince améliore l'insulino-sensibilité de patients obèses avec syndrome métabolique
- Il existe une variabilité interindividuelle dans la réponse et celle-ci est transitoire
- L'amélioration de l'insulino-sensibilité est reliée à des changements de métabolites plasmatiques
- La réponse à la TMF est dépendante de la composition initiale du microbiote des patients

par TMF [2]. Bien que de nombreuses études observationnelles aient suggéré des corrélations entre une composition altérée du microbiote et le métabolisme chez l'homme, la causalité a été difficile à prouver. Les auteurs de la présente étude ont montré précédemment dans une petite étude pilote que la TMF de donneur mince à des hommes avec syndrome métabolique induisait une amélioration du métabolisme glucidique, parallèlement à des changements du microbiote fécal et duodéal [3]. Ces résultats ont poussé les auteurs à étudier les effets à court et long termes de la TMF de donneur mince sur la composition du microbiote intestinal dans un groupe plus grand d'hommes avec syndrome métabolique et à explorer la physiopathologie de l'insulinorésistance en corrélant les changements du microbiote intestinal à plusieurs marqueurs du métabolisme. De plus, les auteurs ont tenté d'identifier les caractéristiques basales du microbiote des receveurs permettant d'expliquer l'amélioration de l'insulinosensibilité chez certains patients (appelés répondeurs métaboliques) et pas chez d'autres (non répondeurs).

## QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

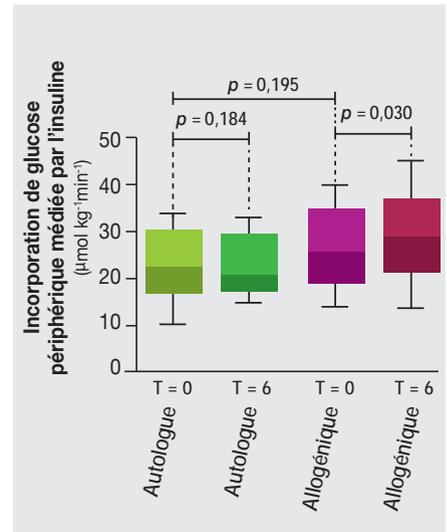
Trente-huit hommes obèses avec syndrome métabolique ont été inclus et randomisés dans le groupe TMF allogénique (n = 26) ou autologue (n = 12). La TMF était réalisée par sonde nasoduodénale et répétée 6 semaines plus tard. Dix-huit semaines après la TMF, aucun effet n'était observé, ni sur le microbiote ni sur les paramètres du syndrome métabolique. En revanche, 6 semaines après la TMF, le microbiote du groupe TMF allogénique était modifié et les paramètres métaboliques et particulièrement l'insulinosensibilité étaient améliorés alors qu'aucun changement n'était observé dans le groupe TMF autologue (Figure 1). Contrairement à leur étude précédente, aucun changement dans la concentration de butyrate fécal n'a été observé [3]. En revanche, la TMF allogénique était associée à une augmentation de la concentration d'acétate fécal ainsi qu'à des modifications du taux d'une trentaine de métabolites sanguins dont plusieurs impliqués dans le métabolisme du tryptophane. Dans le sous-groupe des patients ayant répondu favorablement à la TMF allogénique, des changements ont été observés dans le microbiote fécal comme, par exemple, une augmentation de la bactérie *Akkermansia muciniphila* dont les effets favorables sur le syndrome métabolique ont été démontrés chez la souris. Les auteurs ont également mis en évidence que la composition basale du microbiote ainsi qu'une diversité faible étaient prédictives de la bonne réponse à la TMF.

## QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Les interventions sur le microbiote intestinal, et particulièrement la TMF, sont une piste thérapeutique valable dans le syndrome métabolique. Néanmoins, il existe une forte variabilité interindividuelle dans la réponse, pouvant être liée à des facteurs de l'hôte mais aussi du donneur. Par ailleurs, les effets sont relativement modestes avec une TMF unique et, au mieux, ils sont transitoires. Des stratégies plus ciblées, comme l'utilisation de probiotiques de nouvelle génération (bactéries issues du microbiote), et avec une administration prolongée sont donc plus attractives et sont actuellement à l'étude.

## ▼ FIGURE 1

Sensibilité périphérique à l'insuline avant et 6 semaines après transplantation fécale allogénique ou autologue.



## CONCLUSION

**Cette étude interventionnelle démontre que le microbiote intestinal est bien un acteur du syndrome métabolique et pas seulement un témoin passif. Les mécanismes impliqués pourraient passer par la production de métabolites par le microbiote intestinal modulant les voies de signalisation de l'hôte. Néanmoins, les effets sont relativement modestes et transitoires. Des stratégies plus ciblées, comme l'utilisation de probiotiques de nouvelle génération, et avec une administration prolongée, sont donc plus attractives et sont actuellement à l'étude.**

### Références

1. Khan MT, Nieuwdorp M, Backhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab* 2014 ; 20 : 753-60.
2. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006 ; 444 : 1027-31.
3. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012 ; 143 : 913-16.e7.



© Fotolia

## ARTICLE COMMENTÉ RUBRIQUE ENFANT

### LE CONTENU DE SELLES DE NOURRISSONS AYANT DES COLIQUES INDUIT UNE HYPERSENSIBILITÉ VISCÉRALE CHEZ LA SOURIS

*Commentaire de l'article original de Eutamène H, Garcia-Rodenas CL, Yvon S, et al. Luminal contents from the gut of colicky infants induce visceral hypersensitivity in mice. Neurogastroenterol Motil 2017 ; 29 : e12994.*

La physiopathologie des coliques infantiles est mal comprise, bien que plusieurs études rapportent une dysbiose du microbiote intestinal chez les nourrissons souffrant de coliques. Nous avons pour objectif de tester l'hypothèse selon laquelle la dysbiose liée aux coliques est associée à une hypersensibilité viscérale déclenchée par une altération du contenu intraluminal.

Des échantillons de matières fécales issus de 7 nourrissons souffrant de coliques et 7 nourrissons n'en souffrant pas ont été étudiés. Les surnageants fécaux ont été perfusés dans le côlon de souris C57/Bl6 (n = 10/échantillon). La sensibilité viscérale des animaux a ensuite été évaluée en enregistrant la réponse de leurs muscles abdominaux à une distension colorectale par électromyographie (EMG). Les activités des protéases à sérine et à cystéine ont été évaluées dans les surnageants fécaux à l'aide de substrats spécifiques. La composition du microbiote fécal des nourrissons a été analysée par extraction de l'ADN et pyroséquençage du gène codant l'ARNr 16S.

Les surnageants fécaux des nourrissons souffrant de coliques ont déclenché une activité EMG plus importante que ceux des nourrissons ne souffrant pas de coliques en réponse à de plus grands volumes de distension colorectale et globalement, selon une évaluation basée sur l'aire sous la courbe de l'EMG pour tous les volumes de distension colorectale. La durée des pleurs des nourrissons corrélait fortement avec l'activité EMG chez les souris. La richesse et la diversité phylogénétique du microbiote étaient augmentées dans le groupe souffrant de coliques, sans présenter d'altérations importantes de la composition microbienne. Seules *Bacteroides vulgatus* et *Bilophila wadsworthia* étaient augmentées dans le groupe souffrant de coliques. L'abondance de *Bacteroides vulgatus* corrélait positivement avec la sensibilité viscérale. Aucune différence n'a été observée au niveau des activités des protéases.



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

#### QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Les coliques du nourrisson font partie des troubles fonctionnels gastro-intestinaux et sont définies par les critères de Rome. La physiopathologie est encore mal connue même si un mécanisme douloureux intestinal est suspecté. Des études suggèrent qu'une perturbation du microbiote intestinal, une augmentation de la perméabilité intestinale et une inflammation intestinale de bas grade seraient impliquées dans l'hypersensibilité viscérale. Ces facteurs interviennent dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable. Dans ce syndrome, une anomalie de la balance protéases/antiprotéases participe à l'hypersensibilité viscérale et à l'inflammation de bas grade.

#### QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Cette étude avait pour objectif de rechercher si une perturbation du microbiote intestinal, associée à une augmentation des protéases intestinales, était capable d'induire une hypersensibilité viscérale. Des nourrissons en allaitement maternel âgés de 1 à 4 mois ont été inclus. Il n'y avait pas de différence concernant la durée de la grossesse, le poids de naissance et les antécédents familiaux d'allergie, entre le groupe colique (n = 7) et le groupe contrôle (n = 7). Par défini-

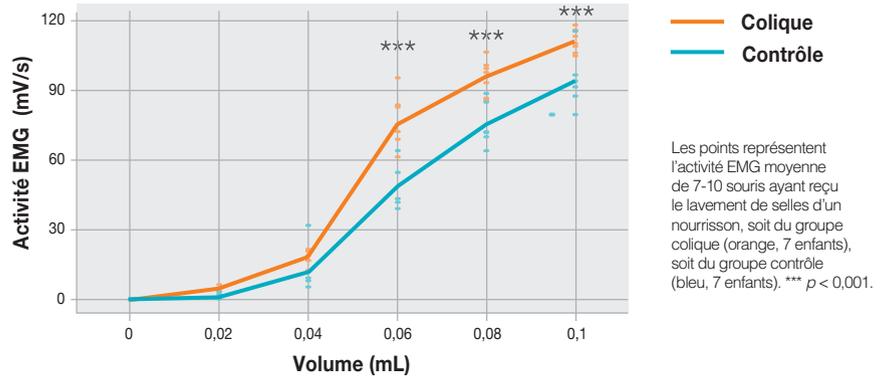


## POINTS CLÉS

- Les selles de nourrissons ayant des coliques déclenchent une hypersensibilité viscérale, comme dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable.
- Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer les composés impliqués, leur mécanisme d'action et leur lien avec une perturbation du microbiote intestinal.

## ▼ FIGURE 1

Réponse électromyographique (EMG) des souris à la distension colorectale après lavement de selles.



tion (critères de Rome III), seule la durée de pleurs différait, en moyenne de  $240 \pm 95,95$  minutes (colique) versus  $24,04 \pm 19,65$  minutes (contrôle).

Les lavements rectaux de selles de nourrissons avec coliques ont induit une hypersensibilité viscérale significative lors de la distension rectale avec des volumes plus importants (+ 55 %,  $p < 0,001$  à 0,06 mL ; + 27 %,  $p < 0,001$  à 0,08 mL et + 19 %,  $p < 0,001$  à 0,1 mL) (Figure 1), mais également en réponse globale (augmentation de l'aire sous la courbe de + 33 %,  $p < 0,001$ ). En outre, il existait une corrélation positive avec la durée des pleurs à ces volumes de distension (Figure 2).

En revanche, il n'y avait pas de différence au niveau des quantités de protéases (sérine, trypsine-like et élastase-like) entre les deux groupes.

Enfin, l'analyse du microbiote a montré une augmentation de diversité et une abondance augmentée de *Bacteroides*

*vulgatus* et de *Bilophila wadsworthia* chez les enfants ayant des coliques du nourrisson. L'abondance relative de *B. vulgatus* était associée positivement à l'hypersensibilité des souris ( $p = 0,021$ ) et non significativement à la durée des pleurs ( $p = 0,067$ ).

## QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Cette étude montre qu'un composant contenu dans les selles de nourrisson ayant des coliques est capable de déclencher une hypersensibilité viscérale chez la souris. Il pourrait s'agir d'une augmentation d'un composé nociceptif ou d'une diminution d'un composé antinociceptif. Il ne s'agit pas d'une perturbation de la balance protéolytique, mais il est possible que ce composé soit induit par un microbiote intestinal différent. Toutefois, il est nécessaire de réaliser des études complémentaires afin d'identifier quel pourrait être ce composé et quel serait le mécanisme d'action.

## CONCLUSION

**Le transfert de selles de nourrissons ayant des coliques par lavement à des souris est capable d'induire une hypersensibilité viscérale.**

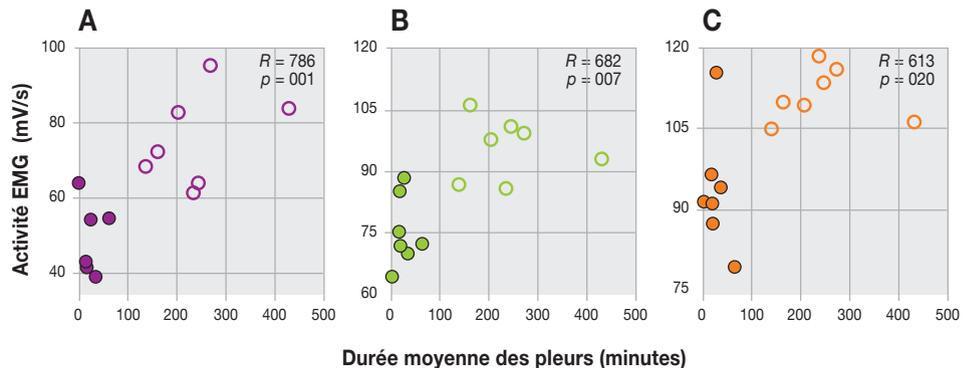
**Ceci est en faveur d'un mécanisme douloureux abdominal et de l'implication, directe ou indirecte, du microbiote intestinal dans la physiopathologie des coliques du nourrisson.**

**Ce modèle pourrait être utilisé afin de déterminer quelles sont les voies métaboliques modifiées par une perturbation du microbiote intestinal et impliquées dans les coliques du nourrisson.**

## ▼ FIGURE 2

Corrélations de Pearson entre la réponse électromyographique (EMG) à la distension colorectale et la durée des pleurs.

Les volumes de distension étaient de 0,06 mL (A), 0,08 mL (B) et 0,1 mL (C).



# XXX<sup>th</sup> International Workshop

on Helicobacter & Microbiota in Inflammation and Cancer

September 7 – 9, 2017 | Bordeaux | France

## RETOUR DE CONGRÈS



Par le Pr Francis Mégraud  
*Laboratoire de Bactériologie,  
CHU Pellegrin, Bordeaux, France*

## ❖ CONGRÈS DE L'EHMSG À BORDEAUX

### RAPPORT DU 30<sup>e</sup> CONGRÈS EUROPÉEN SUR HELICOBACTER



SEPTEMBRE 2017



BORDEAUX, FRANCE

Le 30<sup>e</sup> congrès du groupe d'étude européen sur Helicobacter et le microbiote (*European Helicobacter & Microbiota Study Group*) s'est tenu du 7 au 9 septembre 2017 à Bordeaux, où la première rencontre de ce groupe avait eu lieu en 1988. L'addition du thème du microbiote intestinal a constitué une évolution importante, avec notamment un cours post-universitaire sur « Antibiothérapie et intestin - Nouveaux concepts », un cours magistral sur le microbiote et plusieurs sessions et ateliers sur le sujet.

#### L'APPORT DETERMINANT DE LA CULTUROMIQUE

La première présentation du cours post-universitaire a été faite par D. Raoult (Marseille), qui a revisité le concept du microbiote intestinal à l'aide de la culturomique. En effet, les études utilisant le séquençage de l'ADNr 16S et la métagénomique ont ouvert la voie mais présentent des limites telles que des discordances survenant au niveau de l'extraction de l'ADN, de l'analyse du

séquençage bio-informatique, ainsi que des partenaires minoritaires non détectés. C'est pour ces raisons que le concept de culturomique a émergé, permettant la découverte d'un nombre important de nouvelles espèces bactériennes, d'Archea et également de grands virus, qui ne pouvaient pas être détectés par le biais d'analyses métagénomiques. Cette approche qui était extrêmement lourde au début (200 milieux de culture différents utilisés) est maintenant plus pratique dans son laboratoire en utilisant

seulement 17 milieux de culture tout en permettant la découverte de nouveaux micro-organismes chaque semaine.

## MICROBIOTE ET ANTIBIOTIQUES

La seconde présentation était également fascinante. M. Blaser (New York, États-Unis) a présenté le lien suspecté entre les perturbations du microbiote intestinal et plusieurs maladies chroniques dont l'étiologie est encore incertaine telles que l'asthme, l'obésité, le diabète, les maladies inflammatoires de l'intestin... La prévalence de ces maladies est en augmentation dans le monde entier et reflète le recours accru aux antibiotiques. Des données sont maintenant disponibles montrant que les bactéries qui ont co-évolué avec l'homme sont essentielles à son bon état de santé. Il existe une tranche d'âge pendant laquelle le microbiote se met en place (0 à 3 ans) et la consommation d'antibiotiques à cet âge peut entraîner la disparition d'une partie du microbiote et donc de la diversité bactérienne qui est un critère de santé important. Des expériences menées chez la souris ont montré que les antibiotiques peuvent modifier la composition du

microbiote intestinal, ce qui entraîne une augmentation de l'adiposité, une modification de la réponse immunitaire et favorise le développement de plusieurs maladies.

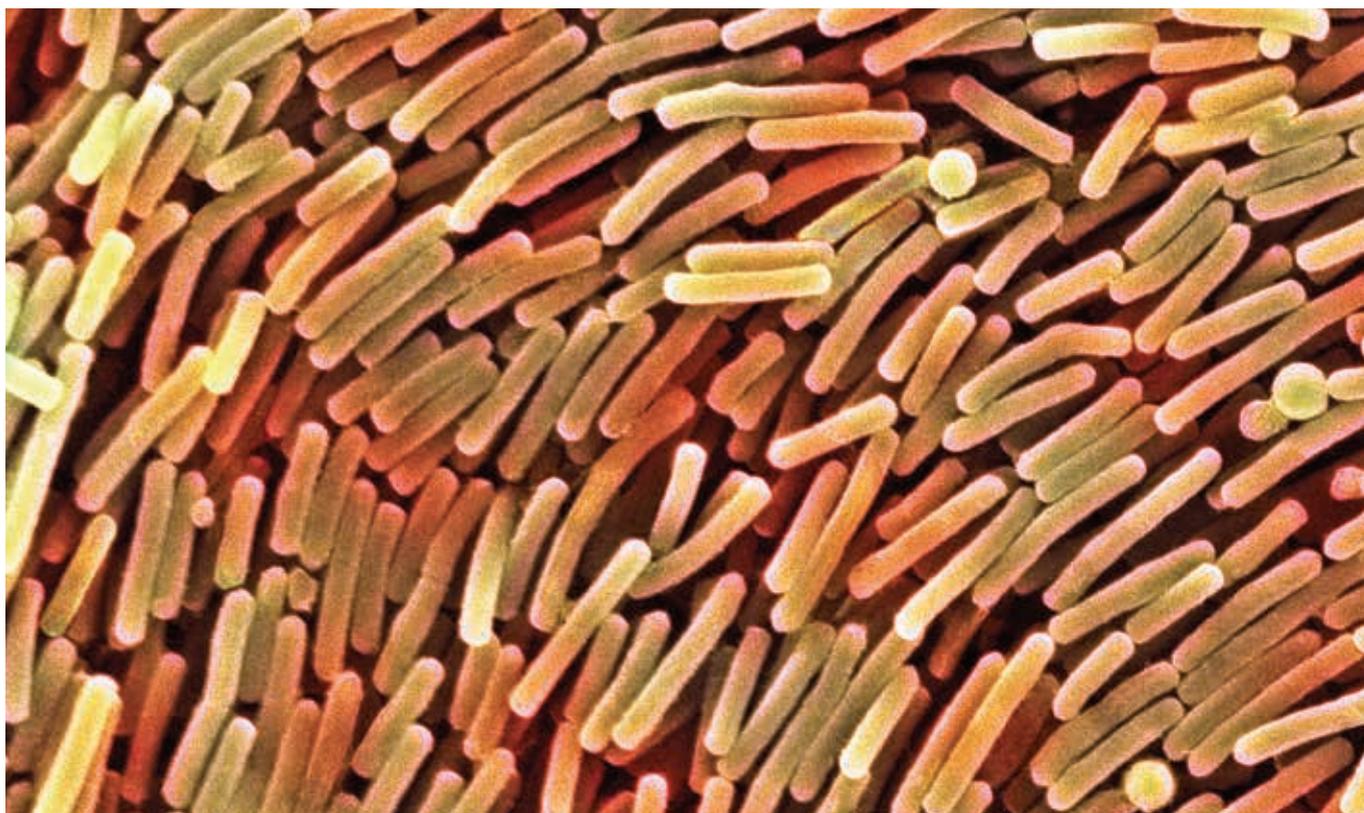
Après la description de l'état actuel de la dysbiose intestinale associée à plusieurs maladies, une approche intéressante a consisté à envisager comment limiter l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal. Une première approche consiste à ajouter des probiotiques aux traitements antibiotiques mais tous les probiotiques ne sont pas égaux. *Saccharomyces boulardii* est le chef de file dans ce domaine. Toutes les études ont montré un effet bénéfique de cette levure sur la diarrhée associée aux antibiotiques. Parmi les lactobacilles, il existe une espèce émergente à cet égard : *Lactobacillus rhamnosus GG* telle que développée par H. Sokol.

## DE NOUVELLES APPROCHES

Il existe actuellement des approches autres que les probiotiques pour prévenir la dysbiose intestinale qui ont été présentées par A. Andremont. En effet, les antibiotiques sont absorbés dans

l'intestin grêle et leurs effets négatifs sur le microbiote intestinal se produisent essentiellement dans le côlon. Ainsi, des premières tentatives ont été faites pour apporter la  $\beta$ -lactamase dans le côlon pour éviter l'effet des antibiotiques  $\beta$ -lactamines, puis d'autres alternatives utilisant spécifiquement un charbon actif absorbant. Des expériences menées chez la souris et le chien ont été couronnées de succès, en particulier pour les antibiotiques du groupe des fluoroquinolones.

Une fois qu'une dysbiose est établie, une restauration est possible à l'aide de la transplantation de microbiote fécal (TMF). La TMF allogénique est capable de guérir une infection à *Clostridium difficile*. La transplantation autologue pourrait être une option en cas de traitement antibiotique planifié et serait plus acceptable étant donné que le risque d'être exposé à un agent pathogène inconnu pourrait être évité. La TMF nécessite une législation commune en Europe et une normalisation du processus.



*Clostridium difficile* © Getty images.

# ASIAN PACIFIC DIGESTIVE WEEK

23-26 SEPTEMBER 2017  
HONG KONG



© Fotolia

## RETOUR DE CONGRÈS



Par le Pr Uday C Ghoshal  
Département de gastro-entérologie,  
SGPGL, Lucknow, Inde

## FOCUS SUR LA SEMAINE ASIE-PACIFIQUE DES MALADIES DIGESTIVES



SEPTEMBRE 2017



HONG KONG

La compréhension du système digestif et des troubles intestinaux s'est récemment améliorée grâce à l'acquisition de connaissances sur le microbiote intestinal (MI) et la dysbiose [1]. Lors de ce congrès, plusieurs aspects du MI ont été présentés et sont évoqués dans cet article.

### DESCRIPTION DU MI

Considéré comme un véritable organe, le MI comprend 10 fois plus de microorganismes ( $10^{14}$ ) que de cellules humaines dans notre corps ( $10^{13}$ ). Il exerce différentes fonctions parmi lesquelles : la digestion des aliments, le métabolisme des médicaments et des toxines, la synthèse de vitamines, un effet de barrière

vis-à-vis des bactéries pathogènes, une modulation des fonctions immunitaires, neuro-hormonales et du système nerveux central [2]. Compte tenu de ses nombreuses fonctions, on peut en déduire que son altération est associée à plusieurs maladies et que sa modulation peut être bénéfique.

### RÔLE DU MI DANS LE CANCER COLORECTAL

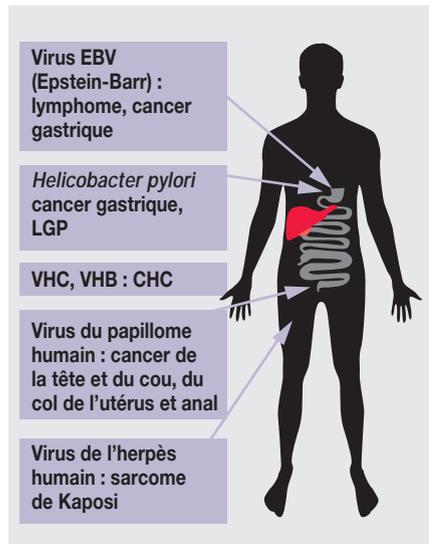
L'association entre microorganismes et cancer est connue (**Figure 1**) [3]. Des données récentes suggèrent que la dysbiose pourrait jouer un rôle dans le cancer colorectal. Le microbiote fécal des patients présentant une polypose

colique ressemble à celui des patients présentant un cancer colorectal. Alors que *Clostridium spp.*, *Bacteroides* et *Bifidobacterium spp.* sont associées au cancer colorectal, les bactéries productrices d'acide lactique (par ex. : *Lactobacillus spp.* ou *Eubacterium aerofaciens*) sont négativement associées au cancer colorectal. La production de méthane et de  $H_2S$  (sulfure d'hydrogène) associée au microbiote intestinal, et la présence de *Streptococcus bovis* pourraient jouer un rôle dans le développement du cancer colorectal. Par ailleurs, il a récemment été suggéré que l'obésité pourrait être liée au MI, et celle-ci constitue un facteur de prédisposition au cancer colorectal.

## ▼ FIGURE 1

Relation entre les micro-organismes et les cancers

(abréviations utilisées : LGP : lymphome gastrique primaire ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHB : virus de l'hépatite B ; CHC : cancer hépatocellulaire.



## MI ET OBÉSITÉ

L'extraction des calories des aliments dépend non seulement de la fonction digestive de l'intestin grêle, mais également de l'extraction des calories mal absorbées par le microbiote colique. Alors que la présence de Firmicutes est associée à une extraction plus importante des calories, les Bacteroidetes ont un effet opposé [4].

Il a été démontré que le microbiote fécal des personnes obèses était différent de celui des personnes non obèses. Dans une étude de cohorte rétrospective menée au Royaume-Uni chez 21 714 nourrissons, 1 306 (6 %) sont devenus obèses à l'âge de 4 ans. Selon les analyses de régression logistique tenant compte du contexte familial, l'exposition aux antibiotiques avant l'âge de 2 ans a été associée au développement de l'obésité et le nombre de cycles d'antibiotique était corrélé avec le développement de l'obésité [5].

## AUTRES SYNDROMES MÉTABOLIQUES

La stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) et le syndrome métabolique peuvent être associés à une dysbiose, comprenant une augmentation du nombre de bactéries présentes dans la région haute de l'intestin [6]. Une étude non contrôlée et trois études cas-témoins ont montré que la surprolifération bactérienne de l'intestin grêle était associée à une SHNA [6]. Deux études ont montré une plus faible abondance relative de Bacteroidetes, et une plus grande abondance de *C. coccoides* et de Prevotella chez les patients présentant une SHNA. Une extraction plus importante des calories des glucides complexes non absorbés, une résistance à l'insuline et une production endogène d'alcool peuvent contribuer à la pathogenèse de la SHNA due à la dysbiose.

Le MI joue un rôle important dans le métabolisme du glucose, la résistance à l'insuline, le diabète, et a une incidence sur son traitement. Le microbiote fécal des patients atteints de diabète est différent de celui de la population-contrôle [4]. Il a été montré qu'il était un facteur de régulation important de la glycémie après l'ingestion de différents aliments, indépendamment de l'exercice physique, ou du mode de vie [7]. La metformine, un agent hypoglycémique oral, peut en partie agir en altérant le microbiote intestinal. Bien que les études sur le rôle du microbiote dans la coronaropathie soient rares et les résultats mitigés, de nouvelles données suggèrent qu'il pourrait jouer un rôle dans cette maladie.

## USAGE ABUSIF D'ANTIBIOTIQUES EN ASIE

L'usage d'antibiotiques est important en Asie et la mise en place de politiques encourageant un usage approprié laisse à désirer, avec un risque d'apparition de microorganismes super-résistants aux antibiotiques. Cet usage abusif s'explique par une disponibilité illimitée et des indications non appropriées comme le rhume ou la gastro-entérite aiguë. Les probiotiques,

lorsqu'ils sont indiqués, peuvent aider à limiter l'usage abusif d'antibiotiques.

## MANIPULATION DU MI PAR DES AGENTS AUTRES QUE LES ANTIBIOTIQUES

Alors que la modulation du microbiote par la rifaximine est bien connue, les probiotiques et la transplantation fécale sont potentiellement intéressants pour prendre en charge les pathologies associées à la dysbiose. Les probiotiques peuvent être prescrits de façon concomitante en cas de traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*. Des méta-analyses ont montré que l'administration concomitante de probiotiques pouvait restaurer l'eubiose et augmentait [2] les taux d'éradication en raison de la diminution des effets indésirables et d'une meilleure observance [9].

À partir de 23 essais contrôlés randomisés, l'American College of Gastroenterology a recommandé le recours aux probiotiques pour améliorer les ballonnements et flatulences dans le syndrome de l'intestin irritable [8]. Une revue Cochrane a montré l'utilité des probiotiques dans la prévention de la diarrhée associée à *Clostridium difficile* [9]. Une méta-analyse a montré que les probiotiques à base de plusieurs espèces induisaient et maintenaient une rémission dans la rectocolite hémorragique, alors que les données sur la maladie de Crohn sont limitées [10].

## ORIENTATIONS FUTURES

Dans le but de former un consortium Asie-Pacifique sur le MI, similaire aux groupes européens et nord-américains, et afin d'examiner les données actuelles dans la région Asie-Pacifique, un consensus a été récemment élaboré et publié [9]. Les principales conclusions de ce consensus sont les suivantes : un nombre croissant de données étaye le potentiel thérapeutique des probiotiques dans la modulation des fonctions gastro-intestinales et le soulagement des symptômes de ces troubles, mais d'autres recherches sont nécessaires [9].

### Références

1. Ghoshal, U.C. & Ghoshal, U. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Other Intestinal Disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 46, 103-120 (2017).
2. Ghoshal, U.C. et al. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam* 2012, 151085 (2012).
3. Wroblewski, L.E., Peek, R.M., Jr. & Coburn, L.A. The Role of the Microbiome in Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 45, 543-56 (2016).
4. Sohail, M.U., Althani, A., Anwar, H., Rizzi, R. & Marei, H.E. Role of the Gastrointestinal Tract Microbiome in the Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res* 2017, 9631435 (2017).
5. Scott, F.I. et al. Administration of Antibiotics to Children Before Age 2 Years Increases Risk for Childhood Obesity. *Gastroenterology* 151, 120-129 e5 (2016).
6. Ghoshal, U.C. et al. Low-grade small intestinal bacterial overgrowth is common in patients with non-alcoholic steatohepatitis on quantitative jejunal aspirate culture. *Indian J Gastroenterol* 36, 390-399 (2017).
7. Zeevi, D. et al. Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses. *Cell* 163, 1079-1094 (2015).
8. Chey, W.D. SYMPOSIUM REPORT: An Evidence-Based Approach to IBS and CIC: Applying New Advances to Daily Practice: A Review of an Adjunct Clinical Symposium of the American College of Gastroenterology Meeting October 16, 2016 \* Las Vegas, Nevada. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 13, 1-16 (2017).
9. Ghoshal, U.C. et al. The role of the microbiome and the use of probiotics in gastrointestinal disorders in adults in the Asia-Pacific region - background and recommendations of a regional consensus meeting. *J Gastroenterol Hepatol* 33, 57-69 (2018).
10. Derwa, Y., Gracie, D.J., Hamlin, P.J. & Ford, A.C. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 46, 389-400 (2017).



© Fotolia

## REVUE DE PRESSE

# ❖ ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ 2017

## LES DIRECTIVES EN MATIÈRE DE PROBIOTIQUES ET PRÉBIOTIQUES



Par le Pr Ener Cagri DINLEYICI  
Service de pédiatrie, Faculté  
de médecine de l'Université Eskişehir  
Osmangazi, Eskişehir, Turquie



### L'ORGANISATION MONDIALE DE LA GASTRO-ENTÉROLOGIE (OMG) A MIS À JOUR SES DIRECTIVES EN MATIÈRE DE PROBIOTIQUES ET DE PRÉBIOTIQUES

En février 2017, conformément aux directives précédentes, les experts scientifiques ont évalué des publications récentes pour aborder l'usage basé sur des données probantes des probiotiques et des prébiotiques. Ces directives comprennent des informations élémentaires et résumées,

y compris les définitions, la qualité, la nomenclature et l'éventail des produits contenant des probiotiques, ainsi que la sécurité d'emploi et le mécanisme d'action des probiotiques et des prébiotiques.

Les directives de 2017 de l'OMG comprennent des résumés des données probantes concernant l'usage des probiotiques et des prébiotiques chez l'adulte et l'enfant, séparément. Les directives de l'OMG comprennent les probiotiques et/ou les prébiotiques qui ont été évalués dans au moins un essai clinique bien conçu et, en accord avec les versions précédentes, ne fournissent pas de catégories de recommandation, mais uniquement des niveaux de preuve, conformément aux critères de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2011), qui sont conçus pour répondre à la question « cette intervention est-elle utile ? ». Les critères de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine sont classés de (1) à (5) : revue systématique des essais randomisés ou de l'essai *n*-de-1 (1), essai randomisé ou étude observationnelle avec effet spectaculaire (2), étude de cohorte contrôlée non randomisée/de suivi (3), série de cas, études cas-témoins ou études contrô-

lées sur le plan historique (4), et raisonnement fondé sur un mécanisme (5). Dans ce rapport, les probiotiques/prébiotiques qui correspondent au niveau de preuve (1) ou (2) pour l'indication clinique chez l'enfant sont résumés.

**Pour le traitement de la diarrhée infectieuse aiguë,** *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 et *Lactobacillus GG* correspondent au niveau de preuve (1) et *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 au niveau (2). Les éléments de preuve pour trois autres produits étudiés (*Lactobacillus acidophilus rhamnosus* 573L/1, 573L/2, 573L/3 ; *Lactobacillus helveticus* R0052 et *L. rhamnosus* R0011 ; et *Lactobacillus delbrueckii* var. *Bulgaricus*, *L. acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum* [souches LMG-P17550, LMG-P 17549, LMG-P 17503, et LMG-P 17500]) sont de niveau (2) ; cependant, ces produits n'ont été évalués que dans un seul essai clinique contrôlé randomisé.

**Pour la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques,** *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 et *Lactobacillus GG* correspondent au niveau de preuve (1), et pour la prévention de la diarrhée nosoco-

miale, *Lactobacillus GG* correspond au niveau (1) et *Bifidobacterium bifidum* et *Streptococcus thermophilus* au niveau (2). En ce qui concerne les infections chez les enfants qui fréquentent les garderies, *Lactobacillus GG* ou *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 correspondent au niveau de preuve (1) et *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus casei Shirota* dans le lait fermenté correspondent au niveau (2).

**Pour la prévention des coliques infantiles**, *Lactobacillus GG* et *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 correspondent au niveau de preuve (1), et pour le traitement

des coliques infantiles, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 correspond au niveau de preuve (1).

*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 correspond au niveau de preuve (1) pour le traitement des troubles gastro-intestinaux fonctionnels liés aux douleurs abdominales et au niveau (2) pour la prévention de l'entérocolite nécrosante chez les nouveau-nés prématurés.

**Pour l'induction de la rémission de la colite ulcéreuse** chez l'enfant, *E. coli* Nissle 1917 et VSL# 3 correspondent au niveau de preuve (2).

Il existe de nombreux produits probiotiques/symbiotiques sur le marché mondial et une approche fondée sur des données probantes est essentielle pour un usage en routine. Les directives de l'OMG, ainsi que les directives de l'ESPGHAN/ESPID, les directives de l'atelier de Yale et les directives de l'Amérique latine en matière de probiotiques devraient être régulièrement réévaluées en se basant sur les essais cliniques contrôlés randomisés récents.

**Référence :**  
[worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-french](http://worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-french)

## ❖ L'ANTIBIOPROPHYLAXIE INTRAPARTUM POUR TRAITER UNE INFECTION À SGB



© Fotolia.

### UN AUTRE FACTEUR DE RISQUE PRÉCOCE IMPORTANT AYANT UN IMPACT SUR LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL DU NOURRISSON

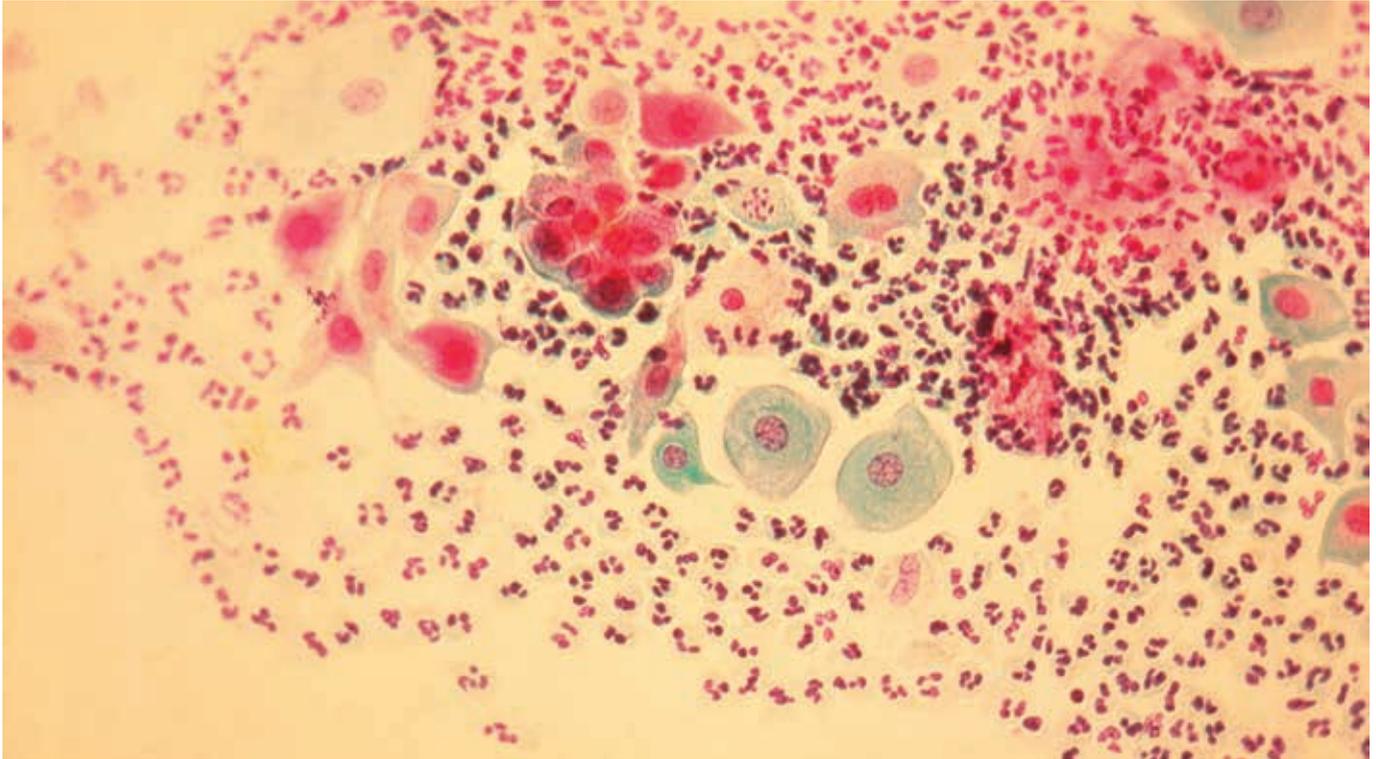
Au cours de la petite enfance, la composition du microbiote a une influence importante sur la programmation immunologique et métabolique précoce qui peut prédisposer les enfants au risque de développer des maladies plus tard au cours de la vie. Les 1 000 premiers jours de vie représentent

une période critique pour la vie entière et les événements précoces (mode d'accouchement, naissance prématurée, méthodes d'alimentation et consommation d'antibiotiques) peuvent avoir un impact sur le microbiote intestinal et nasopharyngé. Des études ultérieures récentes et prévues visent à évaluer d'autres facteurs de risque éventuels pendant la grossesse et après la période de la petite enfance. L'administration intrapartum d'antibiotiques est largement employée dans le monde entier pour la prévention

des infections maternelles associées aux accouchements par césarienne et la prévention/gestion des infections streptococciques du groupe B (SGB).

L'étude récente menée par Stearns *et al.*, publiée dans *Scientific Reports* [1], est un exemple important des effets des antibiotiques sur la composition à long terme du microbiote intestinal des nourrissons allaités, nés à terme et en bonne santé. Dans cette étude, les auteurs ont décrit la composition du microbiote chez 53 nourrissons nés par voie basse n'ayant pas été exposés aux antibiotiques, 14 nourrissons ayant été exposés à une antibio-prophylaxie intrapartum des infections à SGB et 7 nourrissons nés par césarienne, au Canada.

Dans l'ensemble, le microbiote intestinal des nourrissons nés par voie basse n'ayant pas été exposés à une antibio-prophylaxie intrapartum différait significativement de celui des nourrissons nés par voie basse mais ayant été exposés à une antibio-prophylaxie intrapartum des infections à SGB ou des nourrissons nés par césarienne (également exposés à une antibio-prophylaxie intrapartum). En ce qui concerne les résultats de cette étude, le microbiote fécal des nourrissons exposés à une antibio-prophylaxie intrapartum présentait une diversité alpha significativement moindre, et l'antibio-prophylaxie intrapartum pour l'exposition au SGB pendant un accouchement par voie basse pourrait affecter les taux de *Bifidobacterium* (retard d'expansion) au cours des



Flore vaginale. Micrographie colorée d'un frottis de PAP montrant des cellules stellaires normales. © BSIP.

12 premières semaines de vie. Cette étude a également montré que la colonisation du microbiote intestinal des nourrissons différait en termes de distribution des bactéries comme dans la majorité des études publiées sur l'effet du mode d'accouchement sur la composition du microbiote intestinal.

Cette étude a révélé qu'une antibioprophyllaxie intrapartum des infections à SGB avait une incidence sur tous les aspects de l'écologie microbienne de l'intestin y compris la richesse, la diversité, la structure communautaire des espèces et l'abondance des genres de bactéries colonisatrices. Les résultats de cette étude ont également montré qu'une antibioprophyllaxie administrée pour quelque raison que ce soit pourrait

affecter la composition du microbiote intestinal des nourrissons et ce résultat a souligné l'importance d'avoir recours aux antibiotiques de manière appropriée.

En 2016, Cassidy-Bushrow et ses collaborateurs ont publié les interactions entre une infection à SGB de la mère et le microbiote intestinal des nourrissons [2]. Dans cette étude menée dans le cadre d'une cohorte de naissances à risque général basée sur la population, des échantillons de selles ont été recueillis dans les couches des nourrissons âgés de 1 et 6 mois. Les auteurs ont montré que le statut SGB de la mère était statistiquement et significativement associé à la composition bactérienne intestinale au 6<sup>e</sup> mois et que les nourrissons nés de mères positives au SGB présentaient un enrichissement

important en *Clostridiaceae*, *Ruminococcaceae* et *Enterococcaceae* au 6<sup>e</sup> mois. Mazzola *et al.* ont également démontré les conséquences à court terme d'une antibioprophyllaxie intrapartum chez la mère administrée dans le but de prévenir une infection à SGB sur la population microbienne fécale des nourrissons, en particulier chez les nourrissons allaités [3].

Une altération de la composition du microbiote a été associée à l'obésité, aux allergies, aux maladies inflammatoires de l'intestin, au cancer du côlon ; d'autres études sont nécessaires pour la définition (le cas échéant) des effets de causalité. Ces résultats mettent également en évidence les besoins médicaux non satisfaits en termes d'immunisation maternelle avec des vaccins éventuels contre le SGB.

#### Références

1. Stearns JC, Simioni J, Gunn E, *et al.* Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 16527.
2. Cassidy-Bushrow AE, Starik A, Levin AM, *et al.* Maternal group B Streptococcus and the infant gut microbiota. *J Dev Orig Health Dis* 2016 ; 7 : 45-53.
3. Mazzola G, Murphy K, Ross RP, *et al.* Early gut microbiota perturbations following intrapartum antibiotic prophylaxis to prevent group B streptococcal disease. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0157527.

## ACTUALITÉS

### APPEL À PROJET

## ❖ BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

Le premier appel à projet international lancé par la Biocodex Microbiota Foundation est clôturé depuis le 30 novembre dernier. Portant sur le thème « Maladies du foie et microbiote intestinal », il a généré 33 candidatures de 13 nationalités différentes. Le comité scientifique international se réunira en mars prochain pour désigner le lauréat. C'est également à cette occasion que le thème de l'édition 2019 de l'appel à projet sera déterminé.

Par ailleurs, des appels à projets nationaux sont en cours de déploiement. La Belgique, le Canada, la France, le Maroc, le Mexique, la Russie, la Finlande, l'Ukraine et les USA sont concernés.

• **Rendez-vous sur [www.biocodexmicrobiotafoundation.com](http://www.biocodexmicrobiotafoundation.com) pour en savoir plus !**



### « PRO » DU NET

## ❖ BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

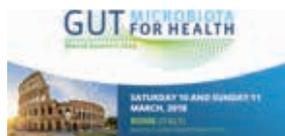
Le nouveau site du Biocodex Microbiota Institute continue de s'enrichir quotidiennement avec des actualités, des interviews, les synthèses des publications les plus récentes, et très bientôt des dossiers thématiques. Vous pouvez également y retrouver un calendrier des congrès traitant de microbiote ou les numéros antérieurs de votre newsletter Microbiota en téléchargement.

• **Rendez-vous sur [www.bmi-pro.com](http://www.bmi-pro.com)**



### RENCONTRES

## ❖ RETROUVEZ BIOCODEX SUR LES CONGRÈS SUIVANTS :



❖ GUT SUMMIT  
📅 9 AU 11 MARS 2018  
📍 ROME



❖ GFHGNP  
📅 29 AU 31 MARS 2018  
📍 DIJON



❖ JFHOD  
📅 22 AU 25 MARS 2018  
📍 PARIS



❖ ESPGHAN  
📅 9 AU 12 MAI 2018  
📍 GENÈVE

**Rédacteurs en chef :**

**Dr Maxime Prost**  
*Directeur Affaires médicales France*

**Stéphane Eifler**  
*Directeur Affaires médicales internationales*

**Synthèse :**

**Pr Yvan Vandenas**  
*Chef du service de Pédiatrie,  
Kidz Health Castle, Bruxelles, Belgique*

**Rubrique Adulte :**

**Pr Harry Sokol**  
*Service de gastro-entérologie et nutrition,  
Hôpital Saint-Antoine, Paris, France*

**Rubrique Enfant :**

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

**Compte-rendu de congrès :**

**Pr Francis Mégraud**  
*Laboratoire de Bactériologie,  
CHU Pellegrin, Bordeaux, France*

**Pr Uday C Ghoshal**  
*Département de gastro-entérologie,  
SGPGI, Lucknow, Inde*

**Revue de presse :**

**Pr Ener Cagri Dinleyici**  
*Service de pédiatrie, Faculté de médecine  
de l'Université Eskişehir Osmangazi,  
Eskişehir, Turquie*

**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 :  
Bactérie Helicobacter pylori.  
@BSIP*