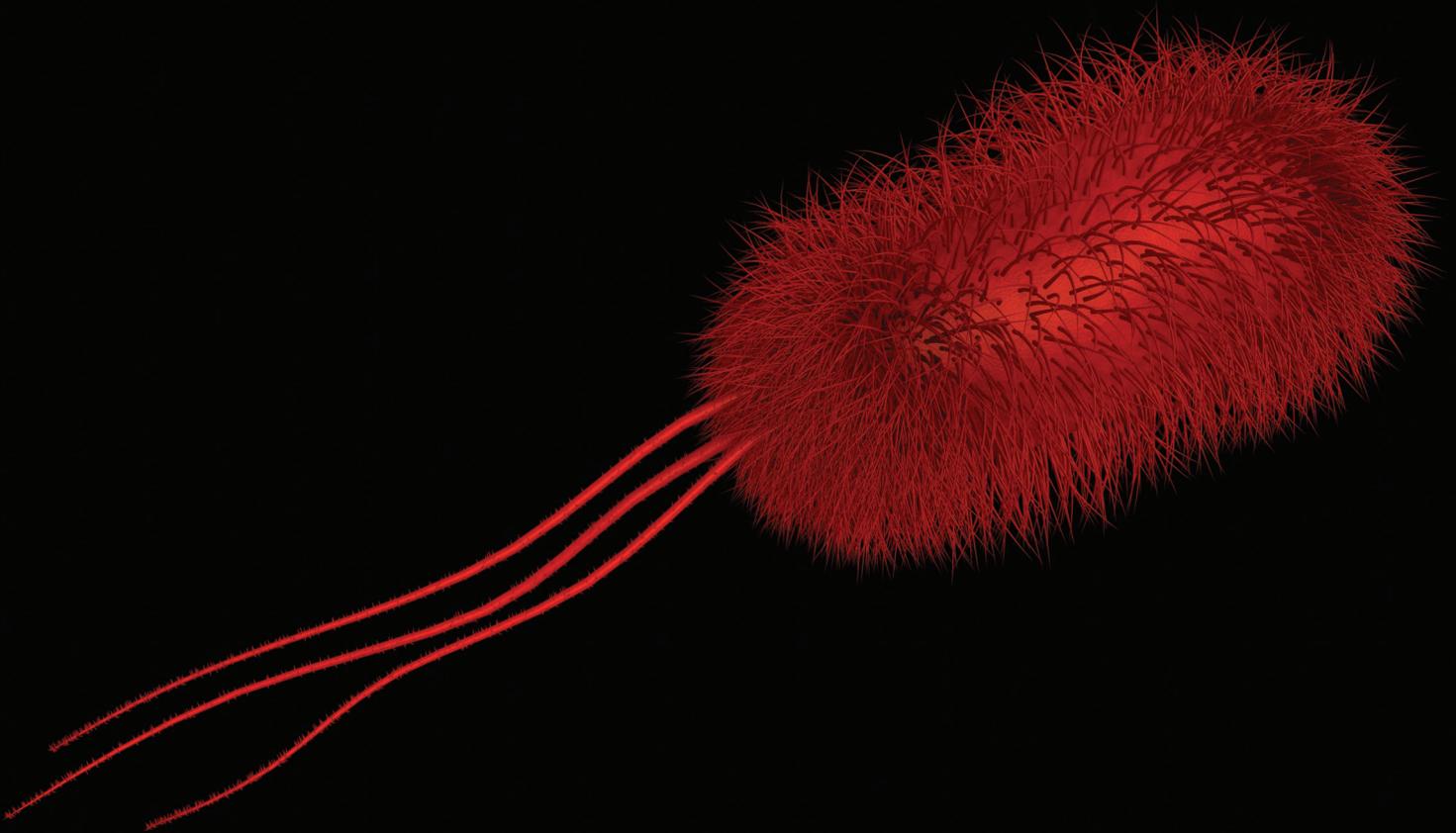


# MICROBIOTA

13



NEWSLETTER BIOCODEX | SEPTEMBRE 2021



# SOMMAIRE

---



## SYNTHÈSE

---

AXE MICROBIOTE-  
INTESTIN-CERVEAU  
DANS LE SYNDROME  
DE L'INTESTIN IRRITABLE

4

## ARTICLES COMMENTÉS

---

RUBRIQUE ADULTE  
RUBRIQUE ENFANT

8



## MICROBIOTE & COVID-19

---

RETOURS  
DE CONGRÈS

---

12

## REVUE DE PRESSE

---

16



## ACTUALITÉS

---

BIOCODEX MICROBIOTA  
FONDATION  
BIOCODEX MICROBIOTA  
INSTITUTE

19

# ÉDITO

---



---

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



---

**Marion Lenoir, PhD**  
*Responsable Affaires médicales  
internationales*

---

**“ SI LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SII N’EST PAS ENCORE COMPLÈTEMENT ÉLUCIDÉE, DEPUIS QUELQUE TEMPS UNE PISTE SE PRÉCISE AVEC LE MICROBIOTE INTESTINAL QUI JOUERAIT UN RÔLE MAJEUR. ”**

---

**C**hers lecteurs,

Le Syndrome de l’Intestin Irritable (SII) relève du paradoxe. C’est un des troubles digestifs les plus connus... mais une énigme pour les cliniciens. Maladie multifactorielle, le SII est drapé de mystères : les causes sont mal connues, le diagnostic repose sur l’élimination d’autres pathologies et les traitements ciblent une amélioration des symptômes et non une guérison.

Si la physiopathologie du SII n’est pas encore complètement élucidée, depuis quelque temps une piste se précise avec le microbiote intestinal qui jouerait un rôle majeur.

Dans cette édition, le Professeur Premysl Bercik (Université McMaster, Hamilton, Canada) met l’accent sur l’implication de l’axe microbiote-intestin-cerveau dans cette pathologie et apporte quelques réponses à cette énigme médicale.

Première question fondamentale, quel rôle pour le microbiote dans le SII ? Plusieurs arguments permettent d’envisager l’implication du microbiote. Primo, il est largement reconnu que les bactéries intestinales ont un impact sur la physiologie de l’intestin. Secundo, la gastroentérite d’origine bactérienne est le facteur de risque le plus important du SII. Tertio, la composition et le métabolisme du microbiote sont différents entre des patients atteints du SII et des patients en bonne santé. Enfin, les traitements dirigés vers le microbiote (antibiotiques, probiotiques) sont susceptibles d’améliorer les symptômes.

Autre question, comment se passe la communication entre l’intestin et le cerveau ? Le microbiote semble avoir un rôle clé dans ces interactions comme en témoignent les nombreuses études menées sur des modèles murins (animaux/précliniques). Des données cliniques suggèrent également une implication du microbiote dans les troubles cognitifs et du comportement liés à l’encéphalopathie hépatique, dans les troubles dépressifs et dans certains troubles anxieux.

Si des pistes restent à explorer quant à l’utilisation de probiotiques pour améliorer certains comportements dépressifs ou anxieux liés au SII, le voile se lève peu à peu sur l’énigme de cette pathologie.

Bonne lecture.

## SYNTHÈSE

# L'AXE MICROBIOTE- INTESTIN-CERVEAU DANS LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE



Par le Pr Premysl Bercik

Faculté des sciences de la santé,  
McMaster University, Institut  
de recherche sur la santé digestive digestif,  
Hamilton, Canada

Le syndrome de l'intestin irritable (SII), caractérisé par une douleur abdominale et des troubles du transit, représente le trouble fonctionnel intestinal le plus fréquent ; il est aussi souvent accompagné de comorbidités psychiatriques. Ses mécanismes physiopathologiques ne sont pas totalement élucidés, mais une altération de la communication intestin-cerveau semble être à la base de sa genèse, le microbiote jouant un rôle important dans ce processus. La composition du microbiote et son activité métabolique diffèrent entre les patients présentant un SII et les témoins sains, mais il n'a pas été identifié de profils spécifiques. Toutefois, la transplantation du microbiote fécal de patients atteints de SII dans des souris exemptes de germes induit un dysfonctionnement intestinal, une activation du système immunitaire et une modification du comportement de l'hôte murin similaires à ceux observés chez les patients, ce qui suggère un lien de causalité. En outre, le traitement par antibiotiques ou probiotiques améliore les symptômes chez certains patients atteints de SII. Une meilleure compréhension des interactions microbe-hôte conduisant aux symptômes intestinaux et aux comorbidités psychiatriques, ainsi que la découverte de nouveaux biomarqueurs identifiant les individus qui pourraient tirer des bénéfices de traitements dirigés vers le microbiote, sont nécessaires pour optimiser la prise en charge des patients atteints d'un SII.



## SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble fonctionnel intestinal caractérisé par une douleur abdominale récurrente, associée à des modifications de la fréquence ou de la forme des selles, en l'absence de toute atteinte organique. En utilisant les critères ROME IV, le SII est classé en quatre sous-types : SII avec constipation prédominante (SII-C), SII avec diarrhée prédominante (SII-D), SII mixte avec une

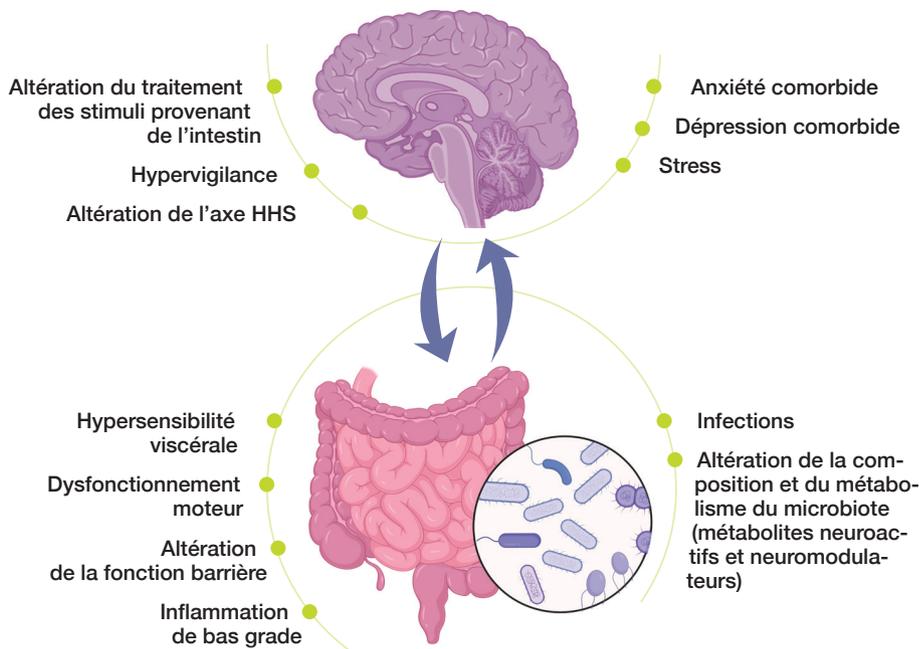
alternance de diarrhée et de constipation (SII-M) ou SII indéterminé (SII-I), qui ne répond pas aux critères de SII-C, D ou M [1]. Les comorbidités psychiatriques, comme l'anxiété, la dépression et la somatisation, sont fréquentes chez les patients atteints de SII (Figure 1).

Bien que les taux de prévalence du SII semblent varier d'un pays à un autre, on estime qu'il touche environ 1 personne sur 10 à travers le monde [2]. Le SII peut se développer à n'importe quel âge, mais il apparaît souvent entre 20 et 30 ans. La

probabilité de présenter des symptômes de SII est près de deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes et elles font également état d'une plus grande fatigue et de comorbidités psychiatriques plus nombreuses. La qualité de vie des patients atteints de SII est sévèrement affectée, la pathologie interférant avec leur vie quotidienne et conduisant souvent à un absentéisme scolaire ou professionnel. Le fardeau économique du SII sur les systèmes de santé et la collectivité est significatif, avec à la fois des coûts directs et indirects. Le coût direct annuel moyen des patients atteints de SII a été estimé à 1 363 euros, qui s'ajoute à un absentéisme professionnel de 8 à 22 jours par an en moyenne.

Les processus physiopathologiques du SII ne sont pas totalement élucidés, mais il a en général pour origine un dysfonctionnement de l'axe intestin-cerveau, une communication bidirectionnelle entre le tractus digestif et le système nerveux central. De nombreux mécanismes sous-jacents interviennent probablement, avec des facteurs périphériques, comme une hypersensibilité viscérale, des troubles de la motilité, une augmentation de la perméabilité intestinale et une inflammation de bas grade. Parmi les facteurs centraux, une altération du traitement des signaux provenant de l'intestin, l'hypervigilance, le stress et des comorbidités psychiatriques, comme l'anxiété et la dépression, semblent jouer un rôle important. Au cours des dix dernières années, une attention croissante a été portée au microbiote intestinal en tant qu'acteur clé dans le SII.

▼ FIGURE 1 Mécanisme physiopathologique du SII.



## LE MICROBIOME DANS LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE

Il existe plusieurs sources de données, provenant à la fois des études cliniques et des modèles animaux, qui impliquent le microbiote intestinal dans le SII. Tout d'abord, la gastro-entérite bactérienne constitue le plus puissant facteur de risque de SII, avec 11 à 14 % des patients développant des symptômes chroniques après une infection aiguë à *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* ou *Clostridioides difficile* [3]. Les données cliniques tendent à indiquer que le sexe féminin, le jeune âge, la sévérité de l'infection et une précédente morbidité psychiatrique constituent des facteurs de risque de SII. En outre, des variants des gènes liés à la perméabilité intestinale, à la reconnaissance des bactéries et aux réponses immunitaires innées ont été identifiés.

D'autres éléments de données proviennent d'études cliniques ayant démontré que certains antibiotiques pourraient améliorer les symptômes chez un certain nombre de patients atteints de SII [4]. D'un autre côté, les données cliniques suggèrent également que l'utilisation d'antibiotiques, et la dysbiose intestinale probable qui en résulte, peut être à l'origine de symptômes. Enfin, de nombreux essais cliniques ont suggéré que des probiotiques spécifiques améliorent les symptômes de SII, comme

la douleur abdominale, la diarrhée ou les ballonnements.

La population bactérienne prospérant dans l'intestin, collectivement désignée par microbiote intestinal, constitue l'un des principaux déterminants de l'homéostasie intestinale. Des données de plus en plus nombreuses montrent que la composition microbienne de l'intestin et son activité métabolique diffèrent entre les patients atteints de SII et les témoins sains, et qu'elles sont associées à des symptômes intestinaux, ainsi qu'à une anxiété et une dépression. Toutefois, les résultats des études individuelles sont très variables et il ne semble pas exister de profil microbien unique qui pourrait être attribué au SII. Malgré cela, une méta-analyse récente a identifié plusieurs caractéristiques microbiennes, notamment l'augmentation de la famille des *Enterobacteriaceae*, de la famille des *Lactobacillaceae* et du genre *Bacteroides* et la diminution de *Clostridiales* I non cultivées, du genre *Faecalibacterium* et du genre *Bifidobacterium*, chez les patients atteints de SII par rapport aux témoins sains (Figure 2) [5]. Il existe également de nombreux métabolites bactériens ou du microbiote de l'hôte qui sont altérés chez les patients atteints d'un SII, notamment des métabolites de la phosphatidylcholine, de la dopamine, de l'acide p-hydroxybenzoïque, des acides biliaires, de la tryptamine et de l'histamine. Toutefois, toutes ces observations suggèrent une association et non un lien de causalité.



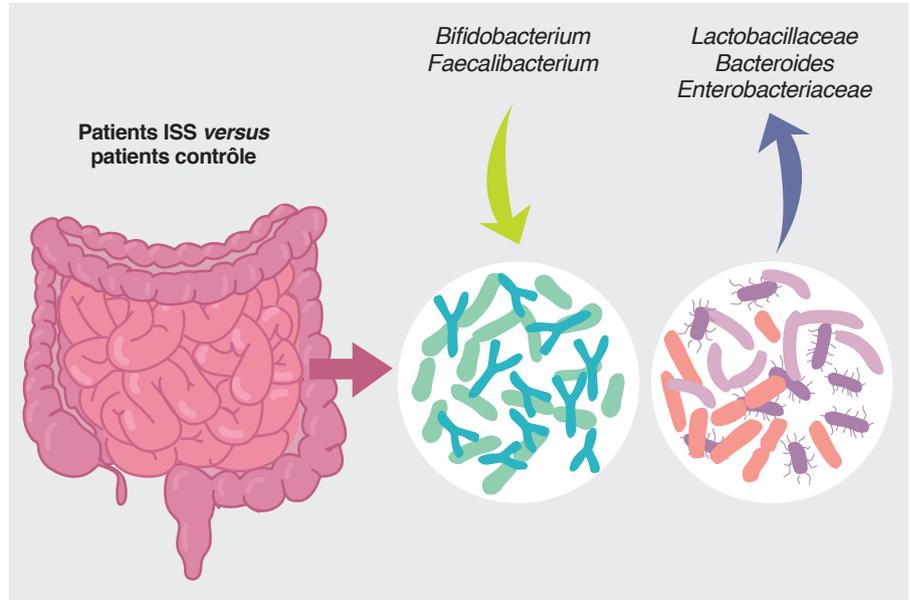
- Le SII est caractérisé par une douleur abdominale et des troubles du transit.
- Sa prévalence est d'environ 11 % ; il touche essentiellement les femmes et possède un impact socio-économique significatif.
- Ses mécanismes physiopathologiques ne sont pas totalement élucidés, il est considéré comme étant un trouble de l'interaction intestin-cerveau.

Le modèle de microbiote humanisé chez la souris constitue un outil intéressant pour établir le rôle causal du microbiote intestinal dans le SII et pour étudier les mécanismes sous-jacents conduisant au dysfonctionnement intestinal. Nous avons utilisé le microbiote fécal de patients présentant un SII-D et de témoins sains du même âge et du même sexe pour coloniser des souris exemptes de germes et les avons étudiées 4 semaines plus tard. Les souris colonisées par le microbiote de SII-D ont développé un transit gastro-intestinal plus rapide, des modifications de la fonction barrière de l'intestin et une inflammation intestinale de bas grade, par rapport aux souris colonisées par le microbiote de témoins sains [6]. En outre, les souris colonisées par le microbiote de patients présentant une anxiété comorbide ont également développé un comportement de type anxieux, ce qui suggère que la transplantation du microbiome des patients atteints de SII dans l'hôte murin altère non seulement la fonction intestinale, mais aussi la communication intestin-cerveau. Ces anomalies fonctionnelles ont été associées à des modifications de nombreux réseaux neuro-immuns, ainsi qu'à des modifications de nombreux métabolites microbiens et de l'hôte. Il est intéressant de noter que le traitement par un probiotique a normalisé le transit gastro-intestinal et le comportement de type anxieux chez les souris avec microbiote de SII-D, ce qui a été associé à des modifications des profils du microbiote et à la production d'indole bactérien, réaffirmant le fait que le microbiome intestinal joue un rôle clé dans la communication intestin-cerveau [7].



▼ FIGURE 2

Le microbiote des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable.



- La gastro-entérite bactérienne est le facteur de risque de SII le plus important.
- Le traitement dirigé vers le microbiote (antibiotiques, probiotiques) peut améliorer les symptômes de SII.
- Les profils et le métabolisme du microbiote diffèrent entre les patients avec SII et les témoins sains.
- La transplantation du microbiote de patients atteints de SII dans des souris exemptes de germes peut induire un dysfonctionnement intestinal et cérébral.

## AXE MICROBIOTE-INTESTIN-CERVEAU

L'axe intestin-cerveau est un système de communication bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau intégré via une signalisation neuronale, hormonale et immunologique. Des données de plus en plus nombreuses suggèrent que le microbiote intestinal joue un rôle clé dans la communication entre le tractus gastro-intestinal

et le système nerveux central, la majorité des données provenant d'études animales [8]. Des souris exemptes de germes présentent un comportement anormal, associé à des modifications de l'expression de nombreux gènes et de la chimie du cerveau, une altération de la barrière hémato-encéphalique, des modifications de la morphologie de régions du cerveau impliquées dans le contrôle de l'humeur et de l'anxiété (amygdales et hippocampe), une altération du profil de myélinisation et de la plasticité, ainsi que des défauts généraux des microglies cérébrales. La plupart de ces anomalies sont normalisées après colonisation bactérienne. Le microbiote modifie également le comportement de souris conventionnelles, car l'administration d'antimicrobiens non absorbables peut accroître leur comportement exploratoire, conjointement à des modifications du facteur BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) dans l'hippocampe et les amygdales. Des modifications comportementales induites par les antibiotiques ont également été décrites chez des patients traités pour des infections aiguës ou pendant l'éradication d'une infection chronique à *Helicobacter pylori* ; cette affection a été qualifiée de psychose induite par les antibiotiques. Il est intéressant de noter qu'une vaste étude récente basée sur la population a montré que l'utilisation d'antibiotiques chez le très jeune enfant était associée à un risque accru de développement de troubles mentaux ultérieurs.

Toutefois, le cas le plus probant concernant l'axe microbiote-intestin-cerveau vient de patients présentant une encéphalopathie hépatique associée à une cirrhose, qui présentent des modifications du comportement, de l'humeur et des facultés cognitives [9]. Ces patients montrent une amélioration considérable de la fonction cérébrale après l'administration d'antibiotiques ou de laxatifs et des études récentes ont suggéré qu'une amélioration similaire pouvait également être obtenue par une transplantation de microbiote fécal.

Au cours de ces dernières années, de nombreuses études se sont intéressées au microbiome intestinal chez des patients présentant des troubles psychiatriques, comme une dépression majeure et une anxiété généralisée, et ont montré que les profils microbiens différaient entre les patients et les témoins sains. En outre, le transfert du microbiote des patients dans des rongeurs exempts de germes ou traités par antibiotiques a induit des comportements de type anxiété et dépression. Se pose alors la question de savoir si ces probiotiques, qui ont montré des effets bénéfiques sur le comportement et la chimie du cerveau dans des modèles animaux, pourraient être utilisés pour traiter des patients présentant des maladies psychiatriques. Les résultats des quelques études terminées jusqu'à présent suggèrent que les probiotiques, s'ils sont utilisés en tant que traitement adjuvant, pourraient améliorer les symptômes chez certains patients présentant un trouble dépressif majeur [10].

Nous avons conduit une étude clinique randomisée pilote auprès de patients présentant un SII et une dépression comorbide, afin d'évaluer les effets d'un probiotique ayant montré des effets bénéfiques sur le comportement et la chimie du cerveau dans plusieurs modèles murins [11]. Nous avons découvert que, comparativement à un placebo, un traitement probiotique de 6 semaines avait amélioré les scores de dépression et les symptômes globaux de SII. Cette amélioration était associée à des modifications de l'activation neuronale dans les amygdales et d'autres régions du cerveau intervenant dans le contrôle de l'humeur, comme évalué par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle. Cela



Photo : Shutterstock

suggère que certains probiotiques peuvent produire des métabolites neuroactifs qui pourraient être exploités non seulement pour le traitement des patients ayant des troubles fonctionnels intestinaux, mais aussi pour ceux qui présentent des problèmes de santé mentale. Toutefois, des études cliniques plus rigoureuses sont nécessaires pour confirmer et valider ces observations.



- Le microbiote intestinal modifie le comportement ainsi que la chimie et la structure du cerveau, dans des modèles animaux.
- Les données cliniques suggèrent que le microbiome est impliqué dans les troubles cognitifs et de l'humeur, comme l'encéphalopathie hépatique, la dépression majeure et l'anxiété généralisée.
- Des probiotiques spécifiques pourraient améliorer le comportement dépressif chez les patients, mais des données cliniques supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces observations.

## CONCLUSION

**Le syndrome de l'intestin irritable est un trouble fonctionnel intestinal répandu, associé à de fréquentes comorbidités psychiatriques, qui nuit à la qualité de vie des patients et engendre un impact socio-économique considérable. Ses mécanismes physiopathologiques ne sont pas totalement élucidés, mais il est probablement multifactoriel et on considère qu'il s'agit d'un trouble de l'interaction entre intestin et cerveau. Le microbiote intestinal semble jouer un rôle essentiel dans le SII, peut-être à travers des interactions avec le système immunitaire ou neuronal, bien que les mécanismes sous-jacents exacts restent à clarifier. Les bactéries intestinales ont la capacité d'agir sur le comportement et la structure cérébrale, et certains probiotiques pourraient être bénéfiques pour le traitement du dysfonctionnement à la fois intestinal et cérébral.**

### Références

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-407.
2. Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 473-86.
3. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2019; 156: 46-58.
4. Ford AC, Harris LA, Lacey BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1044-60.
5. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome - a systematic review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108.
6. De Palma G, Lynch MD, Lu J, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaaf6397.
7. Constante M, De Palma G, Lu J, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 modulates the microbiota-gut-brain axis in a humanized mouse model of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e13985.
8. Morais LH, Schreiber HL, 4th, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 241-55.
9. Acharya C, Bajaj JS. Chronic liver diseases and the microbiome-translating our knowledge of gut microbiota to management of chronic liver disease. *Gastroenterology* 2021; 160: 556-72.
10. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated review and meta-analysis of probiotics for the treatment of clinical depression: adjunctive vs. stand-alone treatment. *J Clin Med* 2021; 10: 647.
11. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 153: 448-59.



## ARTICLE COMMENTÉ RUBRIQUE ADULTE

# LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL SURMONTE LA RÉSISTANCE AU TRAITEMENT PAR ANTI-PD-1 CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MÉLANOME

*Commentaire de l'article de Davar et al. Science 2021 [1]*



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

L'immunothérapie anti-PD-1 (*programmed cell death protein 1*) offre des avantages cliniques à long terme aux patients atteints de mélanome avancé même si un certain nombre de patients sont résistants à ces traitements. La composition du microbiote intestinal est en corrélation avec l'efficacité de cette thérapie dans les modèles précliniques et chez les patients cancéreux. Pour déterminer si la résistance à l'anti-PD-1 peut être surmontée en modifiant le microbiote intestinal, cet essai clinique a évalué l'innocuité et l'efficacité de la transplantation de microbiote fécal (TMF) issue de répondeurs aux anti-PD-1 chez des patients atteints de mélanome réfractaire aux anti-PD-1. Cette combinaison a été bien tolérée, a apporté un bénéfice clinique chez 6 des 15 patients évalués et a induit une modification rapide et durable du microbiote. Les répondeurs présentaient une abondance accrue de taxons précédemment associés à une réponse aux anti-PD-1, comme *Faecalibacterium prausnitzii* et *Akkermansia muciniphila*, une augmentation de l'activation des lymphocytes T CD8+ et une diminution de la fréquence des cellules myéloïdes exprimant l'interleukine-8. Les répondeurs avaient des signatures protéomiques et métabolomiques distinctes, et des analyses bioinformatiques ont confirmé que le microbiome intestinal régula ces changements. Collectivement, ces résultats montrent que la TMF associée aux anti-PD-1 ont modifié le microbiome intestinal et reprogrammé le microenvironnement tumoral.

### QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Le blocage des points de contrôle immunitaire avec des anticorps monoclonaux ciblant la protéine de mort cellulaire programmée 1 (*programmed cell death protein 1, PD-1*) offre des avantages cli-

niques à long terme à près de 40 % des patients atteints de mélanome avancé [2]. En plus des mécanismes intrinsèques à la tumeur soutenant la résistance aux anti-PD-1, le microbiome intestinal est un régulateur tumoral extrinsèque majeur des réponses aux anti-PD-1 [3]. Chez la souris, la composition du microbiome intes-

tinal module l'activité thérapeutique des anti-PD-1 et des anticorps dirigés contre son ligand (PD-L1). De plus, l'administration de certaines bactéries commensales intestinales ou la transplantation de microbiote fécal (TMF) favorise l'efficacité de l'anti-PD-1 chez des souris porteuses de mélanome [4]. Bien que plusieurs études aient rapporté qu'un microbiome intestinal favorable était associé à une réponse aux anti-PD-1 chez les patients cancéreux, sa composition précise n'est pas encore entièrement comprise. Spécifiquement dans le mélanome, des espèces bactériennes clés appartenant à divers phylums, notamment les Actinobactéries (*Bifidobacteriaceae* spp. et *Coriobacteriaceae* spp.) et les Firmicutes (*F. prausnitzii*), sont associées à une réponse favorable aux anti-PD-1 avec une concordance limitée entre les espèces identifiées dans différentes études. La question de savoir si la thérapie basée sur le microbiote peut surmonter la résistance à l'anti-PD-1 chez les patients atteints de mélanome avancé n'a pas été évaluée. Pour répondre à cette question, les auteurs ont conçu un essai clinique mono-bras, non contrôlé, pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la TMF obtenue de patients atteints d'un mélanome répondant à long terme aux anti-PD-1 (R), chez des patients atteints d'un mélanome métastatique réfractaire aux anti-PD-1.



## POINTS CLÉS

- Le microbiote intestinal est impliqué dans la réponse aux anti-PD-1 en cancérologie
- La TMF pourrait permettre de surmonter la résistance aux anti-PD-1 dans une sous-population de patients atteints de mélanome réfractaire
- Certaines bactéries intestinales, comme *F. prausnitzii* et *A. muciniphila*, pourraient être impliquées dans ces effets

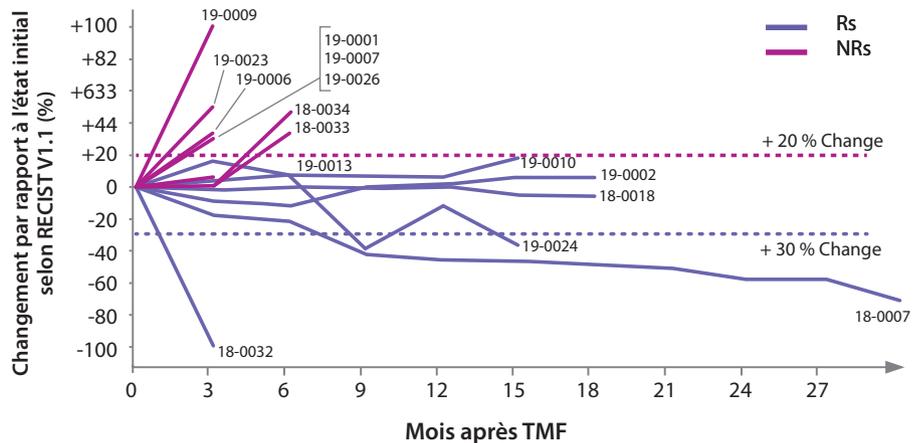
## QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Seize patients atteints de mélanome primo-réfractaires au traitement anti-PD-1 ont été inclus entre juin 2018 et janvier 2020. Sept donneurs, dont quatre avec réponse complète (RC) et trois avec réponse partielle (RP), avec une médiane de survie sans progression (SSP) de 56 mois (intervalle : 45 à 70 mois) ont été utilisés pour traiter les 16 patients. Une seule TMF dérivée d'un seul donneur a été administrée à chaque patient avec du pembrolizumab, suivie d'un traitement supplémentaire par pembrolizumab toutes les 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou toxicité intolérable. Des évaluations radiographiques étaient effectuées toutes les 12 semaines et la réponse a été classée à l'aide de RECIST v1.1 (Figure 1). Le microbiote intestinal des receveurs (prélevés avant TMF puis chaque semaine pendant 12 semaines, puis toutes les 3 semaines) et des donneurs a été analysée via un séquençage shotgun. L'évolution des patients a été suivie pendant 12 mois en moyenne. Un des patients n'était pas évaluable et les résultats portent donc sur 15 patients.

### Références

1. Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science* 2021; 371 : 595-602.
2. Larkin J, Lao CD, Urb a WJ, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma. A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2015 ; 1 : 433-40.
3. Finlay BB, Goldszmid R, Honda K, et al. Can we harness the microbiota to enhance the efficacy of cancer immunotherapy? *Nat Rev Immunol* 2020 ; 20 : 522-8.
4. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018 ; 359 : 97-103.
5. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021 ; 371 : 602-9.

▼ FIGURE 1 Changement radiographique de charge tumorale par rapport à l'état initial.



Aucun effet secondaire grave n'a été attribué à la TMF. Des réponses objectives ont été notées chez 3 patients et une stabilisation d'une durée > 12 mois était observée chez 3 patients de plus.

Chez les receveurs, la composition du microbiote intestinal était modifiée par la TMF. La composition du microbiote intestinal se rapprochait significativement de celle du donneur chez les répondeurs (Rs) mais pas chez les non répondeurs (NRs). La plupart des taxons significativement enrichis chez les Rs appartenaient aux phylums Firmicutes (familles des *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae*) et Actinobacteria (familles *Bifidobacteriaceae* et *Coriobacteriaceae*), alors que la plupart des bactéries diminuées dans Rs appartenaient au phylum Bacteroidetes.

Dans l'ensemble, bien qu'une colonisation réussie après TMF n'ait pas toujours resensibilisé les patients atteints de mélanome réfractaire aux anti-PD-1, la réponse clinique était associée à l'implantation de la TMF. Plusieurs espèces bactériennes associées à une réponse clinique ont déjà été rapportées (*B. longum*, *Colinsella aerofaciens* et *F. prausnitzii*).

L'analyse immunologique montrait que la réponse à la TMF était associée à l'activation des lymphocyte T CD8+. Plusieurs cytokines et chimiokines circulantes diminuaient après TMF chez les Rs, y compris MCP1, IL-8 et IL-18 (associés à une résis-

tance aux anti-PD-1), et IL-12p70 et IFN- $\gamma$  (associé à une réponse T antitumorale).

Finalement, une analyse bioinformatique montrait que l'abondance des commensaux qui augmentent chez les Rs (*F. prausnitzii* et *A. muciniphila*) était corrélée aux paramètres biologiques favorables, comme par exemple la diminution de l'IL-8.

## QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Cette étude suggère que la TMF pourrait permettre de surmonter la résistance aux anti-PD-1 dans une sous-population de patients atteints de mélanome réfractaire. Bien que ces résultats restent préliminaires, ils confirment les résultats d'une étude précédente, publiée récemment [5] et encouragent la réalisation d'études contrôlées de plus grande ampleur.

## CONCLUSION

**Cette étude mono-bras, non contrôlée, suggère que la TMF peut permettre de surmonter la résistance aux anti-PD-1 dans une sous-population de patients atteints de mélanome réfractaire. Si les résultats sont confirmés dans des études plus larges et contrôlées, la combinaison de la modulation du microbiote à l'immunothérapie pourrait révolutionner la thérapeutique en cancérologie.**



ARTICLE COMMENTÉ  
RUBRIQUE ENFANT

## UNE ALIMENTATION RICHE EN FIBRES ATTÉNUÉ LE DYSFONCTIONNEMENT COGNITIF ET SOCIAL INDUIT PAR L'OBÉSITÉ MATERNELLE CHEZ LA DESCENDANCE VIA L'AXE INTESTIN-CERVEAU

Commentaire de l'article original de Liu et al.  
(*Cell Metabolism* 2021) [1]



Par le Pr Emmanuel Mas

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

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

Les auteurs ont tout d'abord inclus 778 enfants âgés de 7-14 ans dont 79 mères étaient obèses ou en surpoids. Les enfants de ces mères obèses ou en surpoids avaient des capacités sociales et d'apprentissage plus faibles ( $p < 0,05$ ), plus marquées chez les garçons que chez les filles.

Chez la souris, lorsque les mères avaient un régime mHFD pendant 12 semaines, la descendance avait une altération de la mémoire et des interactions sociales, en comparaison à une alimentation contrôle (mCD) ( $p < 0,01$ ). L'utilisation de 4 types de régime chez la mère, mCD, mHFD, mFFD (riche en graisses et riche en fibres) et mFD (riche en fibres), pendant 12 semaines, a permis de montrer qu'une alimentation maternelle riche en fibres (mFFD et mFD) corrigeait ces altérations de la mémoire et des interactions sociales de la descendance ( $p < 0,01$ ). Cela est associé au niveau de l'hippocampe à une densité post-synaptique plus importante dans la descendance mFFD que mHFD ( $p < 0,05$ ), et à des différences d'expression géniques de la microglie dans l'hippocampe et le cortex préfrontal.

Cet effet d'une alimentation riche en fibres est associé à une modification de la composition du microbiote intestinal en analyse par séquençage 16S. L'analyse des OTUs (operational taxonomic units) a iden-

Les troubles du développement de l'enfant semblent avoir un lien avec l'obésité maternelle. Cependant, les mécanismes sous-jacents et les mesures à mettre en œuvre ne sont toujours pas clairement identifiés. Cette étude transversale portant sur 778 enfants chinois âgés de 7 à 14 ans indique que l'obésité maternelle est fortement corrélée à une cognition et une socialisation moindres chez les enfants. En outre, il a été démontré chez la souris que l'obésité maternelle perturbait à la fois le comportement et le microbiote intestinal de la descendance. Ces deux phénomènes qui sont rétablis par un régime riche en fibres chez la mère ou l'enfant, atténuent les altérations synaptiques et les défauts de maturation microgliale. Des expériences de transplantation de microbiote fécal (FMT) ont révélé une relation causale entre le microbiote et les changements comportementaux. De plus, le traitement avec des acides gras à chaîne courte dérivés du microbiote a également atténué les déficits comportementaux dans la descendance de souris obèses. Cette étude indique que l'axe microbiote-métabolites-cerveau peut sous-tendre les dysfonctionnements cognitifs et sociaux induits par l'obésité maternelle et qu'un apport élevé en fibres alimentaires pourrait constituer une intervention prometteuse.

### QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

L'obésité augmente chez les femmes en âge de procréer, ce qui entraîne un risque plus élevé de développer, chez la descendance, un diabète, une hypertension et des modifications comportementales. Des études nationales ont montré que ces enfants avaient un risque accru d'avoir des capacités intellectuelles inférieures et des troubles du spectre autistique. Ce déficit intellectuel a été reproduit chez des souris

lorsque les mères étaient alimentées avec un régime riche en graisses (*maternal high-fat diet* - mHFD).

Le microbiote intestinal est influencé par le régime alimentaire et par l'obésité maternelle. En outre, il existe des données qui ont identifié un lien entre le microbiote intestinal et les fonctions cérébrales. Une alimentation riche en fibres favorise la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) qui pourraient être des métabolites de cet axe intestin-cerveau.



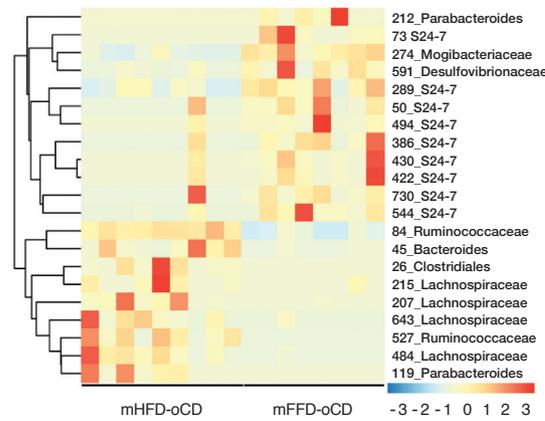
## POINTS CLÉS

- L'axe intestin-cerveau est impliqué dans le déficit cognitif et social des enfants nés de mères obèses
- Une alimentation riche en fibres corrige cet effet *via* le microbiote intestinal

### ▼ FIGURE 1

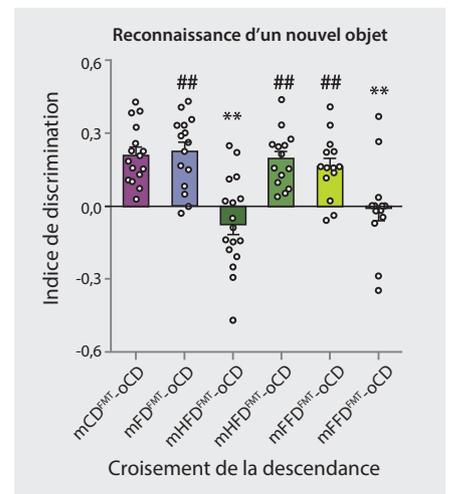
#### Un apport élevé en fibres dans le régime maternel restaure les déficiences synaptiques et remodèle le microbiome intestinal de la progéniture.

Carte thermique à échelle Z des différentes OTU identifiées à l'aide du test de Wilcoxon rank-sum entre mHFD-oCD et mFFD-oCD, avec  $p \leq 0,01$ .



### ▼ FIGURE 2

#### Altération cognitive transmise par le microbiote intestinal, chez la mère par transplantation fécale et chez les nouveau-nés par croisement de la descendance.



tifié 21 taxa bactériens qui différaient entre mHFD et mFFD dont 9 appartenaient à la famille S24-7, avec augmentation sous régime mFFD (Figure 1) ; l'abondance de 5 d'entre eux était corrélée positivement au déficit comportemental cognitif et social ( $p < 0,05$ ). Le régime riche en fibres a corrigé la baisse dans les selles de la descendance en propionate et acétate, mais pas en butyrate ( $p < 0,01$ ).

les mères, l'enrichissement en fibres chez la descendance a montré une augmentation des taux d'AGCC. La supplémentation en un mélange d'acétate et de propionate dans l'eau de boisson a amélioré les capacités cognitives et sociales, de même que la composition de l'hippocampe et du cortex préfrontal.

Grâce à une analyse de transplantation fécale (FMT), les auteurs ont montré que cet effet du régime riche en fibres était transmis par le microbiote intestinal maternel. D'une part, la transplantation de selles de mères mHFD altérait le comportement cognitif et social à la descendance, ce qui était corrigé par un régime riche en fibres ; d'autre part, le croisement de la descendance entre mHFD<sup>FMT</sup> et mFFD<sup>FMT</sup> induisait une altération comportementale dans la descendance de mères mFFD<sup>FMT</sup> élevée par des mères mHFD<sup>FMT</sup>, et une amélioration comportementale dans la descendance de mères mHFD<sup>FMT</sup> élevée par des mères mFFD<sup>FMT</sup> (Figure 2), effet lié au transfert de microbiote par coprophagie.

L'ajout de fibres dans l'alimentation de la descendance de souris mHFD a corrigé les altérations comportementales et sociales. Ces nouveau-nés mHFD-oFD (o = offspring, descendance, recevant une alimentation riche en fibres – FD) avaient aussi une augmentation des taux de S24-7. Les échantillons de selles de mHFD-oCD étaient riches en *Bacteroides* et pauvres en *Ruminococcus*, et inversement chez ceux de mHF-oFD (Figure 3). Cela était également associé à des différences de comportement cognitif et social. Comme chez

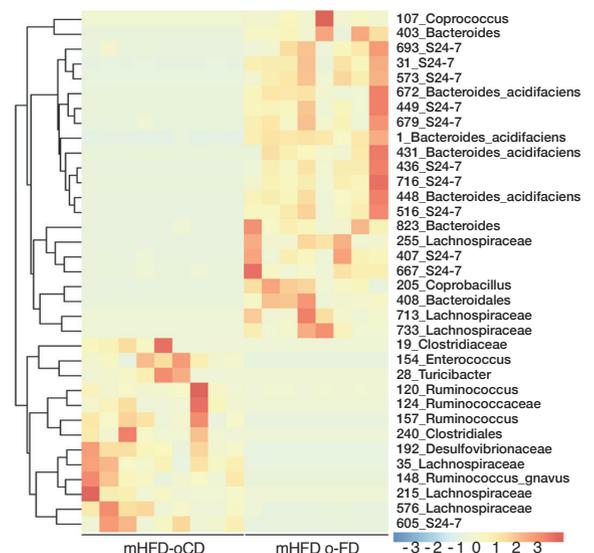
### QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Une modification de l'alimentation des mères obèses ou de leurs enfants avec un enrichissement en fibres, voire une correction de leur microbiote dysbiotique, ouvre de nouvelles perspectives afin d'améliorer les capacités cognitives et sociales de ces enfants.

### ► FIGURE 3

#### L'apport élevé en fibres dans l'alimentation de la progéniture remodèle le microbiome intestinal.

Carte thermique à échelle Z des différentes OTU identifiées par le test de Wilcoxon rank-sum entre mHFD-oCD et mHFD-oFD avec  $p \leq 0,001$ .



#### Référence

1. Liu X, Li X, Xia B, et al. High-fiber diet mitigates maternal obesity-induced cognitive and social dysfunction in the offspring via gut-brain axis. *Cell Metab* 2021 ; 33 : 923-38.

## CONCLUSION

Le déficit des capacités cognitives et sociales d'enfants nés de mères obèses est induit par des altérations du microbiote intestinal transmis de la mère à l'enfant. Ces anomalies sont corrigées par un enrichissement en fibres de l'alimentation, chez la mère ou l'enfant. Cet effet est médié par les acides gras à chaînes courtes, acétate et propionate.



Photo : Shutterstock

## MICROBIOTE & COVID-19

### ❖ QUEL EST L'IMPACT DE LA COVID-19 SUR LE MICROBIOTE HUMAIN ?



Par le Pr Gerard D. Wright

*Institut de recherche sur les maladies infectieuses M.G. DeGroot, université McMaster, Hamilton, Canada*

La pandémie de Covid-19 a un fort impact sur la santé humaine. Finlay *et al.* ont cherché à déterminer dans quelle mesure la Covid-19 et notre réponse à cette maladie affectent le microbiote humain et en quoi cette pandémie pourrait avoir des répercussions sur notre santé au-delà de l'infection virale aiguë [1]. Qu'on soit infecté ou non par le SARS-CoV-2, nous sommes tous susceptibles de voir notre microbiote significativement altéré par la pandémie, avec les conséquences qui s'ensuivent sur notre santé. Il apparaît de plus en plus clairement que la diversité du microbiote humain diminue partout dans le monde, ce phénomène s'étant accéléré au cours des dernières décennies parallèlement à une augmentation des maladies chroniques non transmissibles. La pandémie de Covid-19 peut accentuer cette tendance à la diminution de la diversité microbienne par différents mécanismes (renforcement des mesures d'hygiène, modification de l'accès à l'alimentation, réduction générale des interactions sociales et communautaires, etc.). Il est moins évident à ce stade de savoir quels seront les effets à long terme de la pandémie sur le microbiote et, par conséquent, sur la santé humaine. La situation actuelle offre des conditions uniques pour étudier en temps réel l'impact d'une pandémie sur la santé humaine à court et à long terme et évaluer ces effets sur les individus, les communautés et les sociétés.

### QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

La diversité du microbiote humain varie selon l'endroit du monde où l'on se trouve. Elle est influencée par l'alimentation, la géographie, les revenus et la richesse, ainsi que par les structures sociétales [2]. La tendance générale à la réduction de la diversité microbienne, en particulier dans les pays riches, est corrélée à des modifications du régime alimentaire (consommation accrue d'aliments transformés), l'ac-

cès à l'eau potable, l'utilisation (et l'abus) des antibiotiques et l'amélioration générale de l'hygiène. L'« hypothèse hygiéniste » originale et ses développements plus récents suggèrent que cette réduction de la diversité microbienne est directement liée à un « entraînement » insuffisant des fonctions immunitaires, en particulier aux premiers stades de la vie, se manifestant par une sensibilité à différentes maladies chroniques (obésité, asthme, maladies cardiovasculaires) [3]. Or, on sait que ces maladies majorent la sensibilité aux in-

fections. De même, le vieillissement est souvent associé à une diminution de la diversité génétique du microbiote humain et à une sensibilité accrue aux infections [4]. Grâce à l'expérience de l'année passée, nous savons maintenant que les personnes atteintes de maladies chroniques sous-jacentes et âgées – et donc plus susceptibles de présenter une diversité microbienne moindre – sont affectées de manière disproportionnée par l'infection au SARS-CoV-2 et ses conséquences. Il pourrait ne pas s'agir d'une coïncidence. En outre, l'infection au SARS-CoV-2 est fréquemment associée à des troubles gastro-intestinaux [5] corrélés à la présence des récepteurs ACE-2 [6], et associée à une dysbiose intestinale.

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

La généralisation de l'utilisation des solutions hydro-alcooliques, le nettoyage en profondeur des bâtiments et espaces publics, ou même l'application à grande échelle d'agents anti-infectieux dans les espaces extérieurs ouverts pourraient avoir des effets sur la diversité microbienne que l'on ignore encore. On prédit également des modifications de la consommation alimentaire avec le succès de la cuisine maison, une augmentation de la consommation d'alcool et des problèmes poten-

▼ FIGURE 1 Comment les mesures de la Covid-19 influencent la diversité du microbiote au cours de la vie d'un individu.



tiels de sécurité alimentaire dans certaines parties du monde dus à la réduction des déplacements et de l'accès aux produits. L'altération des interactions sociales pourrait également avoir des impacts majeurs sur la diversité du microbiote. Les confinements, le manque de contact humain sur le lieu de travail et l'isolement des établissements de soins de longue durée pourraient moduler les microbiotes humains et ainsi augmenter l'inflammation et le risque d'infection. Il est également important de reconnaître qu'il existe encore des inégalités en termes d'hygiène selon l'endroit du monde où l'on se trouve, et par conséquent des impacts différents sur les microbiotes humains. Ces inégalités peuvent avoir différentes relations avec la Covid-19 et par exemple, dans une étude, les scores de qualité de l'eau étaient inversement corrélés

avec les décès liés à cette maladie [7]. Toutes ces questions doivent encore être davantage étudiées et méritent une attention particulière..

### QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Pour Finlay *et al.*, les effets de la pandémie de Covid-19 sur la diversité microbienne et la santé doivent être évalués en temps réel et à long terme sur toute la durée de vie (Figure 1). Cela permettra de mieux comprendre les impacts des maladies infectieuses passées et de guider la réponse et la résilience lors de futures pandémies. Des études longitudinales peuvent également être conduites afin de relever les défis à venir grâce aux informations acquises concernant l'impact du microbiote sur la

santé humaine au-delà de l'infection aiguë. Il existe déjà des données sur les modifications du microbiote humain liées à la pandémie, notamment concernant l'influence des déplacements sur la diversité microbienne [8] qui, même six mois après une infection au SARS-CoV-2, n'est pas complètement rétablie [9]. La modification des pratiques vis-à-vis des nouveau-nés, au moins au début de la pandémie, comme la limitation du contact peau-à-peau et la réduction de l'allaitement, pourrait altérer le microbiote de l'enfant, avec des effets potentiels sur la santé à long terme. Par contre, l'augmentation des contacts avec les animaux de compagnie et les membres du foyer quand les parents peuvent télétravailler pourrait avoir un effet d'équilibrage. Pour finir, on ignore encore l'effet de la diminution des contacts normaux avec les autres sur les jeunes enfants et les adolescents qui n'ont souvent pas pu se rendre à l'école ou participer à des événements sportifs ou sociaux. Il faudra mesurer, dans les années à venir, l'influence du stress induit, notamment par l'isolement et la diminution des interactions sociales sur la santé à long terme des individus en raison des modifications microbiennes.

### CONCLUSION

**La diversité du microbiote est essentielle à la santé humaine, et il existe une corrélation entre la diminution de la diversité microbienne et l'augmentation du risque de développer des maladies chroniques et de la sensibilité aux infections. La pandémie de Covid-19 est venue perturber notre microbiote, ligne de défense contre les infections, avec des conséquences sur la santé à long terme. Cette maladie atteint le monde entier, mais elle n'affecte pas les différentes nations et communautés de la même manière. On ignore encore comment les inégalités en matière d'âge, de santé, d'alimentation, d'accès aux mesures d'hygiène et de structures sociales vont impacter, à court et à long terme, la santé en lien avec la perturbation du microbiote, mais il faut impérativement les prendre en compte et les étudier davantage.**

#### Références

- 1. Finlay BB, Amato KR, Azad M, *et al.* The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021; 118: e2010217118. • 2. Porras AM, Brito IL. The internationalization of human microbiome research. *Curr Opin Microbiol* 2019; 50: 50-5. • 3. Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, *et al.* The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. *Immunotargets Ther* 2015; 4: 143-57. • 4. DeJong EN, Surette MG, Bowdish DME. The gut microbiota and unhealthy aging: disentangling cause from consequence. *Cell Host Microbe* 2020; 28: 180-9. • 5. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 2323-32. • 6. Vuille-Dit-Bille RN, Lischy KW, Verrey F, *et al.* SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression in small intestine correlates with age. *Amino Acids* 2020; 52: 1063-5. • 7. Kumar P, Chander B. COVID 19 mortality: Probable role of microbiome to explain disparity. *Med Hypotheses* 2020; 144: 110209. • 8. Peng Y, Zhang D, Chen T, *et al.* Gut microbiome and resistome changes during the first wave of the COVID-19 pandemic in comparison with pre-pandemic travel-related changes. *J Travel Med* 2021 [Epub ahead of print]. • 9. Chen Y, Gu S, Chen Y, *et al.* Six-month follow-up of gut microbiota richness in patients with COVID-19. *Gut* 2021 [Epub ahead of print].



## RETOUR DE CONGRÈS



MAI 2021



Par le Dr Ericka Montijo Barrios

*Clinique des maladies inflammatoires intestinales, Service de gastro-entérologie, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Mexico, Mexique*

germes et présentant des taux accrus de la cytokine anti-inflammatoire IL-10.

La dysbiose microbienne peut déclencher une réponse immunitaire localisée associée à la production d'anticorps IgE spécifiques des antigènes alimentaires, conduisant à une hyperalgésie médiée par les mastocytes. Des histamines bactériennes peuvent induire une hyperalgésie par des voies médiées par H4R. Il est prouvé que l'injection d'antigènes alimentaires (gluten, blé, soja et lait) dans la muqueuse rectosigmoïdienne de patients présentant un syndrome de l'intestin irritable induit des œdèmes locaux et une activation des mastocytes.

### CONCLUSION

**Les antibiotiques précèdent souvent le premier diagnostic de troubles fonctionnels intestinaux.**

**Il existe des données émergentes montrant qu'une dysbiose de l'intestin grêle joue un rôle important dans la physiopathologie des TFI. Des données de plus en plus nombreuses suggèrent que le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans la modulation de la douleur abdominale.**

**La dysbiose microbienne peut déclencher une hyperalgésie, induisant une inflammation de bas grade.**

## DDW CONGRESS

La semaine des maladies digestives s'est déroulée en ligne cette année, du 21 au 23 mai 2021. Il s'agit de la principale rencontre des médecins et des chercheurs dans les domaines de la gastro-entérologie, de l'hépatologie, de l'endoscopie et de la chirurgie.

La DDW compte plus de 300 conférences originales et posters passionnants [1-7].

### MICROBIOTE ET TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX

Le microbiome intestinal peut être considéré comme un organe dynamique capable de jouer le rôle de médiateur dans une large variété de transformations biochimiques ayant un impact direct sur la physiologie de l'hôte et les maladies. Une perturbation de cet équilibre peut conduire à une modification de la physiologie de l'hôte, ayant pour conséquence des maladies telles que les troubles fonctionnels intestinaux (TFI).

Les facteurs de modification du microbiote adulte incluent le stress psychologique, la gastro-entérite infectieuse, l'activité physique, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'exposition aux antibiotiques et l'alimentation (y compris l'alimentation à faible teneur en oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles). On sait que la dysbiose induite par les antibiotiques peut conduire à une hyperalgésie. Jones *et al.* ont expliqué que la sur-prescription d'antibiotiques est plus fréquente chez les patients atteints de TFI que chez les patients sans TFI et que plus de 25 % indiquaient un traitement par antibiotiques avant leur premier diagnostic de TFI [4].

Les médiateurs microbiens de la motilité gastro-intestinale sont : les acides gras à chaîne courte (AGCC), qui augmentent la biosynthèse de sérotonine, augmentent l'hypersensibilité du colon et diminuent la sensibilité viscérale ; les acides biliaries, qui favorisent les contractions du côlon de type propagé et non propagé, stimulent la sécrétion ; le méthane, qui augmente la contractilité de l'intestin grêle et ralentit le transit intestinal et le gaz hydrogène qui réduit le transit.

### TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX DONT LA DOULEUR EST LE PRINCIPAL SYMPTÔME

La douleur de certains TFI a été attribuée à l'hypersensibilité viscérale aux stimuli mécaniques et chimiques. La plupart des données concernant un rôle du microbiome intestinal dans la régulation des sensations GI sont issues d'études gnotobiotiques, montrant que le phénotype d'hypersensibilité viscérale peut être transféré après la transplantation du microbiote intestinal de patients présentant un TFI dans des souris exemptes de germes.

Les TFI représentent les maladies les plus fréquemment associées à une douleur viscérale. La douleur inflammatoire résulte de la modification de l'activité des canaux ioniques au sein des fibres sensorielles nociceptives périphériques par des médiateurs inflammatoires, conduisant à une excitabilité et une douleur accrues. La liste des médiateurs pro-inflammatoires inclut le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$ , le CCL2, les chimiokines, le ligand 1 et la prostaglandine E2. Il a été montré que la douleur inflammatoire induite par ces médiateurs est plus faible chez les souris exemptes de

#### Références

- 1. Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap P. The gut microbiome in adult and pediatric functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 256-74. • 2. Santoni M, Miccini F, Battelli N. Gut microbiota, immunity and pain. *Immunol Lett* 2021; 229: 44-7. • 3. Gurusamy S, Shah A, Talley N, *et al.* Small Intestinal Bacterial Overgrowth in functional Dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *DDW ePoster Library* 2021; 320192; Sa389. • 4. Jones M, Walker M, Holtmann G, *et al.* Antibiotics frequently precede first diagnosis of functional gastrointestinal disorders. *DDW ePoster Library* 2021; 319221; Fr071. • 5. Berck P. Host-microbe interactions as a means of understanding visceral hypersensitivity. Conference. *DDW2021 virtual*. May 21-23. • 6. Kashyap P. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Hype: Role of dietary fiber. Conference. *DDW2021 virtual*. May 21-23. • 7. Microbes and functional GI disease: The science behind the hype. Lecture. *DDW2021 virtual*. May 21-23.



# 6<sup>th</sup> WORLD CONGRESS of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 02-05 June 2021



## RETOUR DE CONGRÈS



# TEMPS FORTS DU 6<sup>E</sup> SOMMET WCPGHAN 2021



Par le Dr José Francisco Cadena León

Département de gastro-entérologie et de nutrition, Chef de l'unité d'endoscopie, Unité d'endoscopie digestive, Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City, Mexique



JUIN 2021

**Au cours du WCPGHAN, a été soulignée l'importance des changements précoces du microbiote intestinal des nourrissons associés à la programmation immunitaire et à l'émergence de maladies chroniques non transmissibles, ainsi que la nécessité de nouvelles interventions nutritionnelles et thérapeutiques**

### LE LAIT MATERNEL : RÔLE SUR LA COLONISATION INTESTINALE ET LA NUTRITION

Le lait maternel (LM) est la référence en matière d'alimentation des nourrissons pendant les 6 premiers mois de la vie, favorisant une croissance et un développement optimaux, et doit être poursuivi jusqu'à l'âge de 2 ans, parallèlement à une alimentation complémentaire. Le lait humain contient de multiples composants bioactifs tels que les oligosaccharides du lait humain (HMO) et les micro-organismes (104-105 UCF) qui exercent de multiples avantages à long et à court terme.

Certaines études suggèrent que le microbiote du lait maternel diffère du microbiote oral, vaginal, cutané et méconial, avec des espèces plus proches les unes des autres, intégrant un microbiote spécifique du lait maternel (Hunt KM *et al.* *PLoS One* 2011;6:e21313).

L'HM façonne la croissance et le développement du microbiote intestinal des nourrissons de la naissance jusqu'à 6 mois de vie. Au cours de cette période, le profil

microbien des nourrissons exclusivement allaités diffère de celui des nourrissons partiellement allaités ou nourris avec des préparations lactées, ce qui favorise une programmation immunologique et métabolique.

### FACTEURS PÉRINATAUX MODULANT LE MICROBIOTE DU LM

Alors que la césarienne favorise la colonisation par un profil bactérien spécifique, l'accouchement par voie vaginale conduit à un profil ressemblant au microbiote vaginal de la mère. Certaines études ont démontré que la césarienne et l'administration d'antibiotiques par la mère avant l'incision cutanée induisent une colonisation retardée et un microbiote moins diversifié.

En outre, des levures et des champignons (21,4 %) ont été signalés dans l'HM et associés à une utilisation précoce d'antibiotiques et à une charge bactérienne plus faible, à l'environnement extérieur, à la population de la ville, à la densité, à la saison, à l'atopie maternelle.

Dans une étude transversale, Zelca *et al.* (N-ePwP-049) ont examiné les caractéristiques du microbiote gastro-intestinal chez les nourrissons (0-12 mois) et les enfants d'âge préscolaire (moins de 5 ans) en relation avec le régime alimentaire et les facteurs environnementaux. Les auteurs ont signalé une plus grande composition de *Bifidobacterium* dans le groupe des

nourrissons dont les mères n'ont pas reçu d'antibiotiques pendant la grossesse ou avec leurs frères et sœurs, et une plus grande quantité de *Bacteroides*, *Blautia* et *Ruminococcus* chez les enfants d'âge préscolaire.

### HMO ET ANTIBIOTIQUES

Dans une étude, Kawata MS (N-ePwP-042), utilisant un simulateur de l'écosystème intestinal humain, a analysé l'impact d'une formule infantile enrichie avec 2 HMOs [2' fucosyllactose (Nnt ; 05.g/L)] dans le microbiote et les métabolites. L'auteur a signalé une augmentation des taxons d'Actinobactéries et de Firmicutes, principalement *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, des acides gras courts comme le butyrate, l'acétate et le propionate et une réduction des *Enterobacteriaceae* spp.

Les HMO sont spécifiques des *Bifidobacterium* spp, tandis que la combinaison des deux pourrait avoir un effet métabolique, produisant des acides gras à chaîne courte similaires à ceux contenus dans le LM (Walsh C. *et al.* N-eP-133).

Les implications futures de la compréhension de la colonisation intestinale précoce du nourrisson pendant les 6 premiers mois et les facteurs de risque qui pourraient modifier la programmation immunitaire nous permettent de générer de nouvelles interventions thérapeutiques.



Photo - Shutterstock

## REVUE DE PRESSE

### MICROBIOTE INTESTINAL

#### ❖ MICROBIOTE INTESTINAL, RÉGIME MÉDITERRANÉEN ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Premiers contributeurs à la charge de morbidité dans le monde, les maladies cardiométaboliques telles que les maladies cardiovasculaires (MCV) et le diabète de type 2 (DT2) ont été reliées à la nature individualisée du microbiote intestinal (interactions métaboliques et immunitaires). Même si des études pré-cliniques suggèrent une relation bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et le régime alimentaire, il manque toujours des données cliniques solides, notamment concernant le risque de maladie cardiométabolique.

L'objectif de cette étude était d'examiner les interactions entre un régime méditerranéen, le microbiote intestinal et le risque de maladie cardiométabolique dans une sous-population de plus de 300 hommes participant à l'étude au long cours *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS).

Une interaction significative a été identifiée entre un régime alimentaire sain et le microbiote intestinal vis-à-vis du risque de maladie métabolique. Cette étude montre que l'adhésion à long terme à un régime méditerranéen sain était associée à une variation taxonomique et enzymatique du microbiote

intestinal. Le régime alimentaire expliquait 0,7 % de la variation, soit une proportion plus importante que celle induite par le recours aux antibiotiques. L'adhésion au régime méditerranéen était associée à un enrichissement de la dégradation microbienne de fibres alimentaires et de la fermentation en acides gras à chaîne courte induites par les métaboliseurs de fibres anaérobies tels que *F. prausnitzii* et *E. rectale*. La faible adhésion au régime méditerranéen, avec la consommation de viande rouge ou transformée, était associée à une augmentation de la synthèse microbienne des acides biliaires secondaires hépatotoxiques principalement induite par *C. aerofaciens*. Cette étude montre que le régime méditerranéen est capable de réduire le risque de maladie cardiométabolique en l'absence de *Prevotella copri* : alors qu'une augmentation de l'indice d'adhésion au régime méditerranéen était associée à une diminution du risque d'infarctus du myocarde chez les non-porteurs de *Prevotella copri*, les porteurs de *P. copri* présentaient un risque accru.

Par conséquent, le profil microbien intestinal pourrait être utilisé pour adapter les interven-

#### ❖ ANTIBIOPROPHYLAXIE ET ANTIBIO-RÉSISTANCE CHEZ LES PATIENTS LEUCÉMIQUES

Même si l'antibioprophylaxie (AP) peut réduire le risque d'infections graves chez les patients immunodéprimés, elle présente un inconvénient majeur : l'antibiorésistance. La prophylaxie par fluoroquinolone à large spectre peut conduire à la sélection de micro-organismes antibiorésistants et à une résistance croisée aux autres antibiotiques. Dans cette étude, les auteurs ont analysé le résistome gastro-intestinal d'enfants atteints de leucémie aiguë



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

tions alimentaires afin de prévenir les maladies CV. Pour les non-porteurs de *P. copri*, un régime méditerranéen constituerait la mesure préventive de première ligne, alors que les porteurs de *P. copri* pourraient davantage bénéficier de l'exercice physique ou des statines pour contrôler le risque CV.

Wang D, Nguyen LH, Li Y, et al. The gut microbiome modulates the protective association between a Mediterranean diet and cardiometabolic disease risk. *Nature Medicine* 2021; 27: 333-43.



Photo - Shutterstock

lymphoblastique (LAL) afin de déterminer l'impact de l'AP sur les gènes de résistance aux antibiotiques (GRA).

Sur les 49 enfants atteints de LAL, 31 (63 %) ont reçu une prophylaxie par lévofloxacine pendant le traitement d'induction et 18 n'ont pas reçu de prophylaxie. L'association triméthoprime-sulfaméthoxazole a été administrée à titre de prophylaxie contre *Pneumocystis jirovecii*. Une augmentation de l'abondance

relative des gènes de résistance à l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole a été détectée dans le microbiote intestinal, augmentation qui n'a pas été modifiée par l'administration prophylactique de lévofloxacine. Les mutations ponctuelles des topo-isomérases des bactéries fécales ont augmenté pendant le traitement chez les patients sous lévofloxacine, mais pas dans le reste de la population de l'étude. La lévofloxacine cible les enzymes topo-isomérases bactériennes qui catalysent des cassures double brin de l'ADN. L'augmentation de la prévalence des gènes de résistance aux fluoroquinolones était limitée et le nombre de patients présentant des mutations des topo-isomérases est resté faible. Même si l'effet sélectif de la lévofloxacine a semblé limité, une augmentation de la fréquence de la résistance aux fluoroquinolones a persisté pendant au moins 2 mois après l'exposition. Par contre, aucune modification n'a été détectée au niveau des gènes de résistance aux aminosides, aux  $\beta$ -lactamines et à la vancomycine ou des gènes de multirésistance après le traitement d'induction, ce qui suggère qu'il n'y a pas de résistance croisée aux autres antibiotiques. En conclusion, la prophylaxie par fluoroquinolone offre une protection à court terme contre les infections mais n'augmente pas le risque de résistance croisée aux autres antibiotiques.

Margolis EB, Hakim H, Dallas RH, et al. Antibiotic prophylaxis and the gastrointestinal resistome in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: a cohort study with metagenomics sequencing analysis. *Lancet Microbe* 2021 [Epub ahead of print].

## ❖ RÔLE DE LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL (TMF) DANS LE TRAITEMENT DU MÉLANOME

L'immunothérapie visant à inhiber la protéine point de contrôle PD-1 (*programmed cell death-1*) est utilisée chez les patients atteints de mélanome, mais seuls 10 à 20 % obtiennent une rémission complète. Pour augmenter les chances de succès du traitement, la modulation du microbiote intestinal est devenue l'une des pistes les plus prometteuses avec des résultats positifs dans les modèles précliniques. Cependant, elle n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. Les auteurs ont voulu analyser l'impact de la TMF suivie par une immunothérapie anti-PD-1 sur les cellules immunitaires chez des patients atteints d'un mélanome métastatique réfractaire. La TMF a été réalisée à la fois par coloscopie et par administration orale de gélules fécales et a été suivie de la réintroduction du traitement anti-PD-1. Les selles ont été obtenues auprès de deux donneurs (donneurs 1 et 2) dont le mélanome métastatique avait été traité et qui avaient obtenu une rémission complète. La TMF n'a entraîné aucun événement indésirable modéré ou sévère. Des réponses objectives au traitement du mélanome ont été détectées chez trois patients, tous ayant reçu la TMF du même donneur (1). Un patient a obtenu une rémission complète et deux une rémission partielle.

Après la TMF, le microbiote intestinal différait par rapport à la situation initiale chez tous les patients et il était différent en fonction du donneur (1 ou 2). Les répondeurs présentaient une abondance relative plus élevée d'*Enterococcaceae*, *Enterococcus* et *Streptococcus australis* et une abondance plus faible de *Veillonella atypica*, mais aucune association n'a été détectée entre les taxa microbiens et la réponse au traitement. Après la TMF, on a observé une augmentation de l'expression des gènes liés à la présentation des peptides par les cellules présentant l'antigène (CPA). Les répondeurs présentaient également une augmentation de l'expression des gènes liés à l'activité des CPA, à l'immunité innée et à l'interleukine 12. L'analyse des échantillons tumoraux de tous les receveurs disponibles a révélé une augmentation post-traitement de l'expression de nombreux ensembles de gènes liés à la réponse immunitaire.

Cette étude montre que la TMF associée à un anti-PD-1 constitue un traitement sûr et potentiellement efficace dans le mélanome métastatique réfractaire. La modulation du microbiote intestinal pourrait permettre de contrer la résistance à l'immunothérapie.

Barruch EN, Youngster I, Ben-aBetzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021; 371: 602-9.

## ❖ MICROBIOTE ET CANCER DU SEIN

Dans cette revue, les auteurs se concentrent sur le microbiote humain tout au long de la vie, sur les liens existant entre le microbiote intestinal/mammaire et le cancer du sein (CS), et sur l'impact de la métabolomique et de la pharmacomicrobiomique sur le risque et le pronostic du CS et les choix thérapeutiques. Les œstrogènes, la forte densité mammaire, le régime alimentaire occidental, l'obésité, l'alcool et des facteurs génétiques sont des facteurs de risque connus de CS, mais la dysbiose du microbiote intestinal joue un rôle clé dans le développement, le traitement et le pronostic du CS par le biais de différents processus biologiques. Les bactéries présentant une activité  $\beta$ -glucuronidase (BGUS) modifient la circulation entéro-hépatique des œstrogènes et peuvent augmenter le risque de CS hormono-dépendant. Comme dans l'intestin, les signatures microbiennes locales du microbiote mammaire chez les patientes atteintes de CS diffèrent de celles des témoins sains. On ignore s'il s'agit là d'une cause ou d'une conséquence, mais il pourrait y avoir un lien entre dysbiose mammaire et CS, influencé

par les bactéries et/ou leurs composantes dans le microenvironnement immunitaire local. L'œstrobolome<sup>1</sup> humain désigne les gènes bactériens entériques dont les produits métabolisent les œstrogènes. L'enzyme BGUS des bactéries intestinales déconjugue les xénobiotiques et les œstrogènes, ce qui conduit à une réabsorption via la circulation entéro-hépatique. Les œstrogènes produits par la BGUS peuvent majorer le risque de CS hormono-dépendant. D'autres bactéries intestinales métabolisent les phyto-œstrogènes qui peuvent conférer une protection contre le CS. Certaines bactéries intestinales produisent de l'équol et des entérolignanes qui peuvent réduire le risque de CS hormono-dépendant. 20 à 30 % de la population occidentale possède des micro-organismes (famille des *Coriobacteriaceae*) convertissant l'isoflavone en équol qui présente une affinité pour les récepteurs aux œstrogènes, et une activité antiandrogénique et antioxydante. Les récepteurs des acides gras libres au niveau de l'intestin sont activés par les acides gras à chaîne courte et pourraient participer

à la suppression tumorale. Les microbiotes mammaire et intestinal peuvent moduler le microenvironnement du CS par différents mécanismes : activation d'une prolifération épithéliale aberrante, sécrétion de facteurs de croissance, mutations génomiques, perturbations du microenvironnement métabolique local et angiogenèse. Les bactéries intestinales peuvent par exemple inactiver la doxorubicine et la gemcitabine. Le microbiote intestinal a même un rôle double dans l'efficacité de la radiothérapie, avec des effets bénéfiques et protecteurs ou délétères et résistants.

En conclusion, chez les patientes atteintes d'un CS, le microbiote pourrait constituer un facteur pronostic et prédictif de la réponse au traitement. À l'avenir, la modulation du microbiote pourrait améliorer le devenir des patientes atteintes d'un CS.

Costa DA, Nobre JG, Batista MV, et al. Human microbiota and breast cancer – is there any relevant link? – A literature review and new horizons toward personalized medicine. *Frontiers Microbiol* 2021; 12: 584332.

<sup>1</sup> « ensemble des gènes bactériens entériques dont les produits sont capables de métaboliser les œstrogènes » (Plottel et Blaser, 2011).

## MICROBIOTE VAGINAL

### ❖ DES ENDOLYSINES RECOMBINANTES CONTRE LA VAGINOSE BACTÉRIENNE

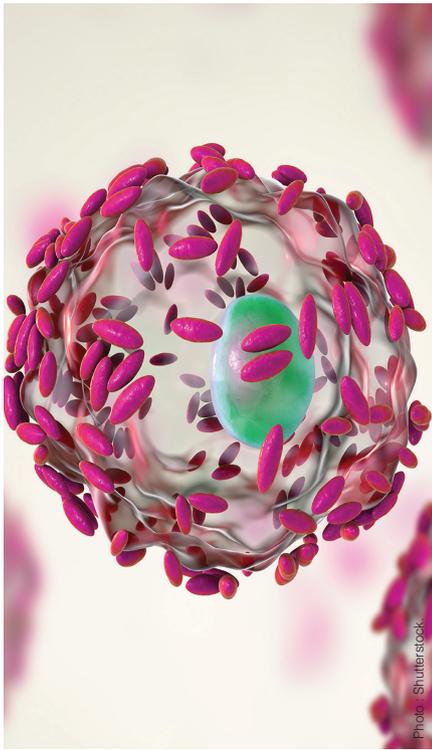


Photo - Shutterstock

Une étude montre que grâce à des endolysines recombinantes du type 1,4-bêta-N-acétylmuramidase, provenant de prophages au sein du génome de *Gardnerella*, il est possible d'éliminer le biofilm bactérien responsable de la vaginose bactérienne, sans endommager les bactéries bénéfiques du microbiote vaginal.

Pour cela, les auteurs ont créé plusieurs endolysines - des enzymes des bactériophages, qui lysent la paroi des bactéries - modifiées par réarrangement de domaine. Ils ont testé leur activité bactéricide sur des souches de *Gardnerella* par rapport aux endolysines sauvages. Les endolysines recombinantes avaient une activité bactéricide 10 fois plus élevée que celles de type sauvage. La plus active d'entre elles, baptisée PM-477, a été testée contre un panel de 20 souches de *Gardnerella* au sein de 4 espèces (*G. vaginalis*, *G. leopoldii*, *G. piovii* et *G. swidsinski*) et a montré une efficacité supérieure par rapport aux antibiotiques testés (métronidazole, tinidazole, clindamycine). En revanche, PM-477 n'a eu aucun effet sur les lactobacilles bénéfiques ou d'autres espèces de bactéries vaginales. Les auteurs en ont déduit que l'endoly-

sine PM-477 était hautement sélective envers *Gardnerella* et tuait les souches de chacune des quatre principales espèces, sans toucher les lactobacilles bénéfiques ou autres espèces typiques du microbiote vaginal. Ils ont confirmé cette observation par microscopie, dans des co-cultures de *Gardnerella* et lactobacilles.

Pour aller plus loin et analyser l'efficacité de PM-477 dans un environnement physiologique proche de la situation *in vivo*, les chercheurs ont traité les prélèvements vaginaux de 15 patientes atteintes de vaginose bactérienne et les ont analysés par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH). Ils ont montré que dans 13 cas sur 15, PM-477 tuait la bactérie *Gardnerella* et dissolvait physiquement les biofilms sans affecter le microbiote vaginal. Pour les auteurs, l'utilisation d'endolysines serait une option thérapeutique prometteuse pour lutter contre la vaginose bactérienne et se passer des antibiotiques.

...

Landlinger C, Tisakova L, Oberbauer V. Engineered phage endolysin eliminates *gardnerella* biofilm without damaging beneficial bacteria in bacterial vaginosis *ex vivo*. *Pathogens* 2021; 10: 54.

## MICROBIOTE CUTANÉ

### ❖ MICROBIOTE DU CUIR CHEVELU : METS DE L'HUILE (DE COCO) !

Une étude récente montre que l'huile de noix de coco aide au maintien d'un cuir chevelu sain en agissant favorablement sur son microbiote. Les chercheurs ont comparé l'impact d'une application d'huile de coco versus un shampoing neutre sur le microbiote bactérien et fongique du cuir chevelu de 140 femmes avec ou sans pellicules. Dans le cuir chevelu des femmes avec des pellicules, on retrouvait des populations beaucoup plus importantes de champignons *Malassezia*, qui accéléreraient le développement des pellicules et de l'inflammation. A contrario, une autre espèce de champignons, *M. globosa*, colonisait en abondance le cuir chevelu des femmes qui ne présentaient ni pellicules ni démangeaisons. Le traitement à l'huile de noix de coco a permis d'augmenter la proportion de *M. globosa* par rapport aux autres groupes de *Malassezia*, vers un ratio similaire aux cuirs chevelus en bonne santé. Bien qu'aucune différence significative n'ait été observée entre le microbiote bactérien du groupe sain et celui présentant des pellicules, le traitement à l'huile de coco a permis, dans les deux groupes, une augmentation des bactéries impliquées dans le métabolisme de la biotine. Cette vitamine B est essentielle au maintien d'une peau et d'un cuir chevelu en bonne santé. Elle est également connue pour réduire l'inflammation. Des études complémentaires s'avèrent nécessaires pour comprendre les mécanismes sous-jacents mais, pour les chercheurs, l'effet positif de l'huile de coco sur la composition et la fonction des communautés microbiennes serait la première étape vers une restauration à plus long terme d'un cuir chevelu sain.

...

Saxena R, Mittal P, Clavaud C. *et al.* Longitudinal study of the scalp microbiome suggests coconut oil to enrich healthy scalp commensals. *Sci Rep* 2021; 11: 7220.



Photo - Shutterstock

## ACTUALITÉS

# FONDATION DU MICROBIOTE BIOCODEx

### PRIX DE SANTÉ PUBLIQUE HENRI-BOULARD

« Soutenir et distinguer les projets innovants qui peuvent améliorer la santé des populations en agissant sur le microbiote intestinal », c'est la vocation du Prix de Santé publique Henri-Boulevard initié en mai 2021 par la Fondation du Microbiote Biocodex. Programmes visant à promouvoir les bonnes pratiques nutritionnelles, projets d'assainissement des eaux usées, campagnes de réduction de la mortalité infantile liée aux diarrhées infectieuses... Ce nouveau prix récompense des initiatives locales en lien avec le microbiote intestinal susceptibles d'avoir un impact significatif sur la santé des populations. Avec ce Prix, la Fondation du Microbiote Biocodex poursuit sa mission de mise en lumière du rôle déterminant du microbiote et rappelle les enjeux de santé publique qui en dépendent. Ouvert à tous les professionnels de santé, ce Prix récompense des projets en lien avec le microbiote intestinal. Deux Prix sont décernés chaque année avec une dotation de 10 000 € chacun. Le dépôt des candidatures est ouvert jusqu'au 30 septembre 2021. Plus d'informations [ici](#).

# INSTITUT DU MICROBIOTE BIOCODEx



### CME : FAITES-VOUS CERTIFIER EN MICROBIOTE !

Vous recherchez une formation pratique sur le microbiote ? Vous souhaitez mettre à jour vos connaissances en quelques heures ? **Xpeer Medical Education** et le **Biocodex Microbiota Institute** lancent la deuxième session de cours destinés à améliorer les connaissances des médecins sur l'importance du microbiote humain pour la santé. Après la session inaugurale « Effets des médicaments sur le microbiote intestinal » animée, en mai 2021, par le Professeur Francisco Guarner Aguilar, gastro-entérologue et chercheur senior à l'Institut de Recherche du Vall d'Hebron (Barcelone), la seconde séance aura pour thème : « Obésité/surpoids et microbiote dans la pratique clinique ». Sous la direction du Professeur Karine Clément, endocrinologue et professeur de nutrition Unité Inserm nutriOmique Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris), ce cours est destiné aux professionnels de santé possédant un niveau de connaissances intermédiaire sur le microbiote. Vous ne disposez que de 5 minutes ? Chaque cours d'une heure comprend plusieurs vidéos de micro-apprentissage. Le test d'évaluation prévu en fin de cours permet d'obtenir des crédits de formation médicale continue européenne (ECMEC) accordés par le Conseil Européen d'Accréditation pour la Formation Médicale Continue (EACCME). Totalement gratuits et accessibles en exclusivité sur l'application Xpeer, les cours sont disponibles dans 7 langues différentes : anglais, français, espagnol, russe, polonais, turc et portugais.



### APPEL À PROJET 2022

« Structure et fonction du résistome du microbiote intestinal ». Le sujet de la bourse internationale de la Biocodex Microbiota Foundation pour 2022 vient d'être dévoilé ! Les projets de recherche devront explorer le rôle fonctionnel des gènes de résistance aux antibiotiques au sein du microbiome intestinal, en mettant l'accent sur les micro-organismes anaérobies qui sont difficiles à évaluer en microbiologie clinique de routine. Montant de la subvention : 200 000 €. Les chercheurs peuvent postuler jusqu'au 30 novembre 2021 :

[apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com](mailto:apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com)



**Rédacteurs en chef :**

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

**Marion Lenoir, PhD**  
*Responsable Affaires médicales internationales*

**Équipe éditoriale :**

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

**Olivier Valcke**  
*Responsable des relations publiques et de la rédaction*

**Emilie Fargier, PhD**  
*Responsable de la communication scientifique microbiote*

**Synthèse :**

**Pr Premysl Bercik**  
*Faculté des sciences de la santé, McMaster University, Institut de recherche sur la santé digestive digestif, Hamilton, Canada*

**Article commenté - Adulte :**

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

**Article commenté - Enfant :**

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

**Microbiote & Covid-19 :**

**Pr Gerard D. Wright**  
*Institut de recherche sur les maladies infectieuses M.G. DeGroot, université McMaster, Hamilton, Canada*

**Retours de congrès :**

**Dr Ericka Montijo Barrios**  
*Clinique des maladies inflammatoires intestinales, Service de gastro-entérologie, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Mexico, Mexique*

**Dr José Francisco Cadena León**  
*Département de gastro-entérologie et de nutrition, Chef de l'unité d'endoscopie, Unité d'endoscopie digestive, Instituto Nacional de Pediatría, Mexico City, Mexique*

**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*

**Directeur de la publication :**  
*Gilles Cahn*



**Création graphique :**  
*Agence Wellcom*

**Réalisation :**  
*Scriptoria-créa*

**Crédits photographiques :**  
*Photo de couverture : Shutterstock,  
E coli bacteria*

ISSN : 2782-0416

**BIOCODEX**   
*Microbiota Institute*