

MICROBIOTA

15

NEWSLETTER BIOCODEX | AVRIL 2022



SOMMAIRE

❖4

SYNTHÈSE

NOUVELLES PERSPECTIVES DANS L'AUTISME :
LE RÔLE DU MICROBIOTE DANS LA COMMUNICATION SOCIALE

❖8

ARTICLES COMMENTÉS

- RUBRIQUE ADULTE
- RUBRIQUE ENFANT

❖12

MICROBIOTE & COVID-19

LE MICROBIOTE EN TEMPS DE PANDÉMIE DE COVID-19

❖14

RETOUR DE CONGRÈS

LE MICROBIOTE AU CONGRÈS GASTRO 2021

❖16

REVUE DE PRESSE

❖18

AVIS D'EXPERT

LE #BLUEPOOPCHALLENGE

❖19

ACTUALITÉS

- BIOCODEx MICROBIOTA FONDATION
- BIOCODEx MICROBIOTA INSTITUTE

QU'AVEZ-VOUS MANQUÉ SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX ?



CONNAISSEZ-VOUS LE #bluepoopchallenge?

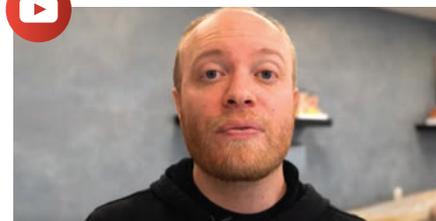
La méthode du colorant bleu pour mesurer le temps de transit est-elle fiable ?

Retrouvez l'analyse
du Pr Gianluca Ianiro, p. 18



PAPER MILLS & PREDATORY JOURNALS

En janvier, le tweet « **Paper mills & predatory journals** » Biocodex Microbiota Institute a généré le **plus de partages et de commentaires**



LES MICROBES QUI VIVENT EN VOUS

Le Microbiome
Par l'Institut d'anatomie humaine
+ 190 000 vues
9k engagements

ÉDITO



Dr Maxime Prost, MD
*Directeur Affaires médicales
France*



Marion Lenoir, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

“ **L'HYPOTHÈSE D'UN LIEN ENTRE MICROBIOTE INTESTINAL ET TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE SEMBLE DONC SE DESSINER ET SUSCITE UN VIF INTÉRÊT AU SEIN DE LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE** ”

C

hères lectrices, chers lecteurs,

Les études épidémiologiques actuelles estiment que plus d'une personne sur 160 dans le monde pourrait être diagnostiqué comme souffrant d'un trouble du spectre autistique (TSA)¹. Face à ces troubles dont les mécanismes physiopathologiques sont encore mal compris, la communauté scientifique progresse avec prudence. Les troubles du spectre de l'autisme, rangés dans la catégorie des troubles du neurodéveloppement (TND), recouvrent en effet des situations cliniques très variées.

Une de ces situations cliniques nous est connue : 30 à 50 % des personnes atteintes de TSA présentent des symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée, constipation...) qui affectent leur qualité de vie. L'hypothèse d'un lien entre microbiote intestinal et troubles du spectre autistique semble donc se dessiner et suscite un vif intérêt au sein de la communauté scientifique. Il est vrai que le microbiote intestinal est souvent décrit comme notre « second cerveau » et que certaines maladies neuropsychiatriques telle que la dépression s'associent à des déséquilibres du microbiote intestinal. Rappelons-aussi cette expérience : des souris à qui on a transplanté des bactéries intestinales provenant de personnes souffrant de TSA développeraient à leur tour des « comportements autistiques ». On le voit, les preuves des relations entre le microbiote intestinal et les TSA s'accumulent. L'article rédigé par le Pr Richard Delorme, lauréat de la bourse internationale de la Fondation Biocodex en 2021, et son équipe, vient étoffer ce faisceau d'indices déjà bien fourni.

L'article va même au-delà et suggère une implication du microbiote intestinal dans le comportement et la cognition de l'humain. Le microbiote intestinal permettra-t-il un jour de percer le mystère de l'autisme ? Si, comme l'indiquent les auteurs, des essais randomisés en double aveugle plus importants doivent être menés pour confirmer l'efficacité des thérapies microbiennes dans les TSA, le microbiote intestinal est une piste tangible à explorer pour comprendre les causes et mécanismes de l'autisme. Et ainsi redonner espoir à des milliers d'enfants.

Bonne lecture.

(1) <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>



**VOUS AIMEZ LES BROCOLIS ?
REMERCIEZ VOTRE MICROBIOME !**

Par SciShow
+ 122 000 vues
4,9 K engagements



NEW SCIENTIST
3,5M d'impressions pour ce post relayant l'article « **Les secrets d'une longue et saine vie résident dans votre microbiome** »



LES PRÉBIOTIQUES : QU'EST-CE QUE C'EST ?

En janvier, le post Facebook « **Que sont les prébiotiques ?** » du Biocodex Microbiota Institute a généré le plus de partages et commentaires



SYNTHÈSE



Par le Dr Vincent Trebossen

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert-Debré, APHP, Paris, France



Par le Dr Pierre Ellul

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert-Debré, APHP, Immunologie-Immunopathologie-Immunothérapie, Pitié-Salpêtrière, U959 INSERM, Paris, France



Par le Dr Alexis Mosca

Service de gastro-entérologie pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, APHP, Paris, France



Par le Pr Richard Delorme

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert-Debré, APHP, Génétique humaine et fonctions cognitives, Institut Pasteur, UMR3571 CNRS, Université Paris Cité, Paris, France

NOUVELLES PERSPECTIVES DANS L'AUTISME : LE RÔLE DU MICROBIOTE DANS LA COMMUNICATION SOCIALE

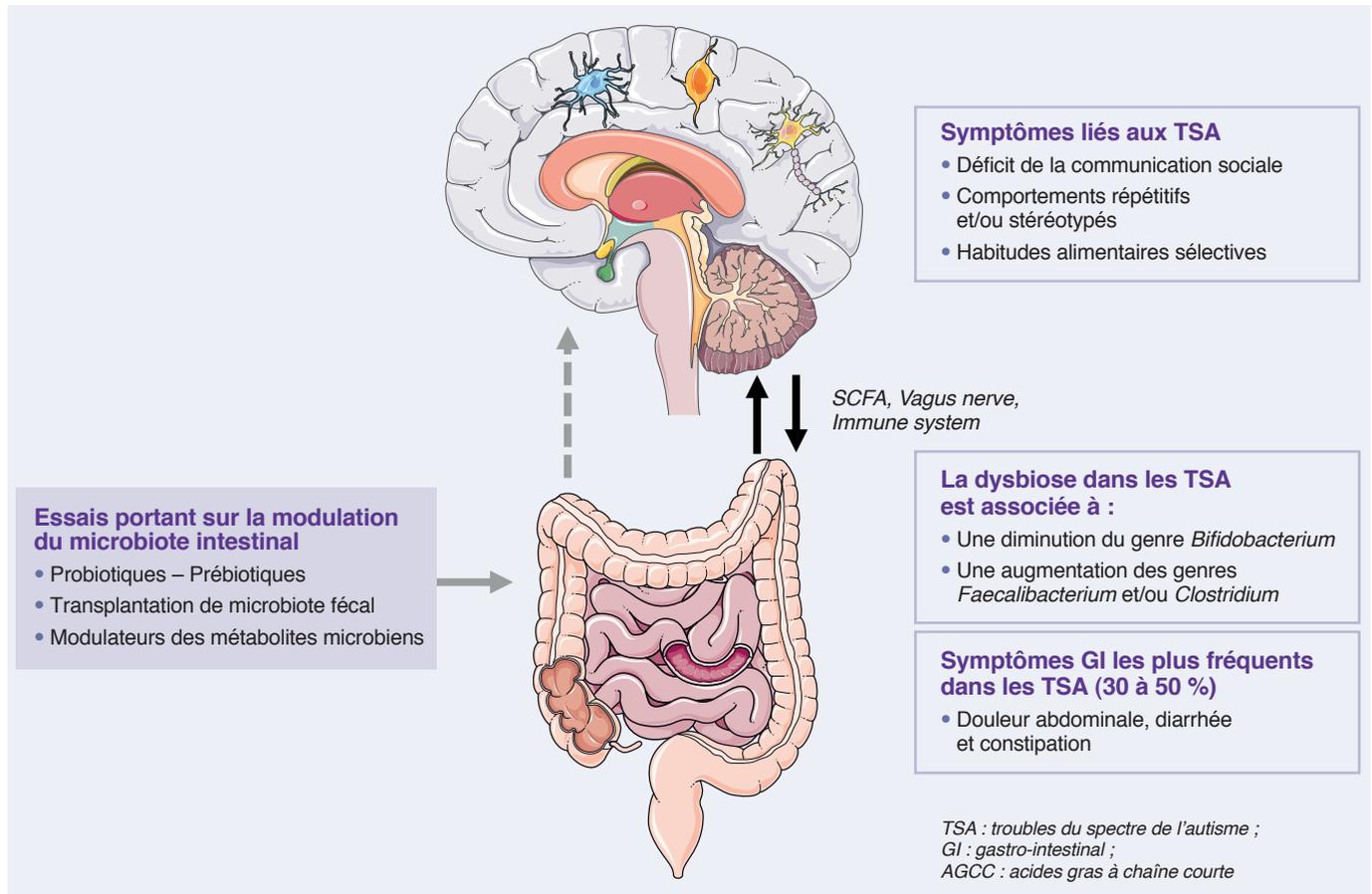
Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont des troubles complexes du neurodéveloppement qui touchent 1 % de la population mondiale et sont caractérisés par un déficit de la communication sociale et des comportements répétitifs/stéréotypés. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des TSA sont toujours mal compris [1]. Trente à 50 % des personnes atteintes de TSA présentent des symptômes gastro-intestinaux (GI) tels que douleur abdominale, diarrhée et constipation, qui affectent leur qualité de vie et leur fonctionnement général. Il est intéressant de noter que la prévalence et la sévérité des symptômes GI sont fortement corrélées aux symptômes autistiques [2]. Même si l'étiologie des symptômes GI demeure inconnue, plusieurs études ont suggéré que les TSA pourraient résulter d'un déséquilibre au niveau de la composition du microbiote intestinal (MI) [3]. Des éléments concordants suggèrent l'existence d'interactions importantes entre le MI et le système nerveux central (SNC). Le MI affecte directement le neurodéveloppement en ayant un impact sur la neurogenèse, la survie des neurones, la croissance cérébrale et la myélinisation. Chez les personnes atteintes de TSA, la modulation du MI à l'aide de pro- ou prébiotiques ou de la transplantation de microbiote fécal (TMF) montre des effets bénéfiques à long terme sur les symptômes GI et les symptômes typiques de l'autisme. Des essais randomisés en double aveugle à plus grande échelle sont cependant nécessaires pour confirmer l'efficacité des traitements à base de micro-organismes dans les TSA, en particulier aux stades précoces et critiques du neurodéveloppement.

MICROBIOTE INTESTINAL, SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET NEURODÉVELOPPEMENT

Le microbiote intestinal (MI) humain est composé d'environ 10^{13} micro-organismes, pour la plupart des bactéries, des champignons et des virus. Le MI joue un rôle central dans la santé humaine en assurant de nombreuses fonctions : barrière intestinale, modulation de la réponse immunitaire

et de la synthèse métabolique, ou encore protection directe contre les infections. La dysbiose, caractérisée par un déséquilibre du MI, a été associée à différentes maladies telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les cancers, le diabète ou l'obésité [4]. Des éléments concordants suggèrent également l'existence d'interactions importantes entre le MI et le système nerveux central (SNC) [5] (Figure 1).

▼ **FIGURE 1** Relation entre l'axe microbiote intestinal-cerveau et les troubles du spectre de l'autisme, et stratégies thérapeutiques testées en vue d'une modulation du microbiote intestinal.



Des interactions réciproques entre le cerveau et le MI sont assurées par des métabolites microbiens (principalement des acides gras à chaîne courte) et des modulateurs immunitaires, directement par le franchissement des barrières hémato-intestinale et hémato-encéphalique et indirectement par la stimulation du nerf vague [6]. Des preuves appuient l'implication du MI dans la régulation des comportements et des fonctions cognitives chez l'être humain – en particulier les capacités socio-communicationnelles – même si les mécanismes exacts demeurent inconnus [5].

Les TSA sont des troubles du neurodéveloppement caractérisés par des difficultés de communication et d'interactions sociales et des comportements répétitifs/stéréotypés, apparaissant dans l'enfance et touchant environ 1 % de la population générale. Les TSA sont en grande partie d'origine génétique, avec une héritabilité estimée atteignant 0,8-0,9, mais des événements environnementaux pré- et postnataux pourraient constituer des facteurs déclenchants ou des modulateurs de la sévérité des symptômes. La trajectoire du

développement du cerveau aux premiers stades de la vie se chevauche avec celle du MI. En effet, ce dernier commence à se développer peu après la naissance et sa composition se stabilise pour adopter un profil proche de celui de l'adulte vers l'âge de 3 ans. Dans les premiers temps, la composition du MI est fortement influencée par des facteurs environnementaux tels que le lieu de naissance, le mode d'accouchement, l'allaitement et les xénobiotiques (utilisation d'antibiotiques p. ex.).

Les souris « axéniques » constituent un modèle totalement dépourvu de micro-organismes, microbiologiquement stérile (aucun organisme vivant ne peut être mis en culture). Les modèles murins axéniques sont très utiles pour déchiffrer les mécanismes expliquant les rôles joués par le MI dans le neurodéveloppement, mais également les relations existant entre le microbiote et la maladie. Des études ont montré que les souris axéniques présentaient (i) un défaut de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ; (ii) un volume cérébral plus important ; (iii) une expression génique indiquant une microglie plus immature et une moindre réponse immunitaire

microgliale ; (iv) une augmentation de la myélinisation ; et (v) une diminution de l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau et d'une sous-unité des récepteurs N-méthyl-D-aspartate [5, 7]. Toutes ces données soulignent le rôle du MI dans la formation et l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique, la neurogenèse, l'homéostasie microgliale, la myélinisation et la croissance/fonction cérébrale.

MICROBIOTE INTESTINAL, SYMPTÔMES GASTRO-INTESTINAUX ET TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME

Les souris axéniques ont présenté des comportements de type autistique tels que l'évitement social, des comportements répétitifs/stéréotypés et un manque d'intérêt pour la nouveauté sociale. Certains de ces comportements ont disparu après colonisation par un MI provenant de souris de type sauvage, alors que la colonisation par un MI provenant de modèles murins de TSA a accentué ces comportements. Le MI semble en effet crucial pour la programmation et la présentation des capacités sociales et des comportements adaptatifs [8].

Un nombre croissant de preuves montrent que les symptômes GI sont sur-représentés chez les enfants atteints de TSA. Des symptômes GI tels que douleur abdominale, constipation et diarrhée sont rapportés chez près de 30 à 50 % des patients atteints de TSA et ils impactent fortement la qualité de vie des enfants [1]. La sévérité des symptômes GI a été corrélée à celle des symptômes autistiques et la dysbiose intestinale est bien documentée, même s'il n'existe pas encore de signature spécifique liée aux symptômes autistiques. Des études analysant le MI ont rapporté des différences au niveau de la diversité microbienne ainsi que des anomalies dans les profils des métabolites par rapport aux témoins sains. Deux récentes méta-analyses étudiant la composition du MI chez des patients atteints de TSA ont rapporté une diminution du genre *Bifidobacterium* et une augmentation des genres *Faecalibacterium* et *Clostridium* chez les patients atteints de TSA [9, 10] par rapport aux témoins. L'analyse du métabolome fécal a également montré une augmentation du p-crésol, un métabolite bactérien dérivé de la tyrosine, chez les personnes atteintes de TSA. Toutes ces données pourraient indiquer une association potentielle entre les anomalies du MI et les symptômes GI chez les patients atteints de TSA.

Cependant, la plupart des études présentent des résultats hétérogènes et des limites méthodologiques. Il existe en effet des facteurs de confusion qui constituent un inconvénient majeur, notamment le fait que ces études soient conduites dans des pays différents, avec des habitudes alimentaires et des modes de vie différents. D'ailleurs, une étude récente portant sur une vaste cohorte de 247 patients atteints de TSA n'a pas mis en évidence de lien direct entre le diagnostic de TSA ou les symptômes autistiques et la dysbiose du MI. La dysbiose a été associée à une alimentation moins diversifiée, qui est fréquente chez les patients atteints de TSA [8].

LA MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LES TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME

Un nombre croissant d'études ont analysé l'impact potentiel des stratégies thérapeutiques basées sur le microbiote sur l'amélioration des symptômes GI et des symptômes typiques de l'autisme chez les personnes atteintes de TSA.



Troubles du spectre de l'autisme (TSA), symptômes gastro-intestinaux (GI) et microbiote intestinal (MI)

Près de 30 à 50 % des patients atteints de TSA ont rapporté des symptômes GI tels que douleur abdominale, diarrhée et constipation. La présence d'une dysbiose du MI chez les patients atteints de TSA a été bien explorée et confirmée dans le cadre de méta-analyses, même s'il n'existe pas de signature microbienne spécifique [9, 10]. Le lien entre la dysbiose du MI et les TSA est toujours mal compris. Certaines études suggèrent l'existence de liens directs par l'intermédiaire de l'axe MI-cerveau influant sur les symptômes autistiques et GI. Plus récemment, une étude suggère que la dysbiose du MI chez les patients atteints de TSA serait essentiellement liée à l'alimentation restrictive, qui est fréquente chez ces patients [8].

Les probiotiques, des micro-organismes vivants, ont été utilisés dans les TSA et pourraient avoir un effet bénéfique chez les patients concernés. Des études précliniques ont montré une augmentation des interactions sociales avec une supplémentation en probiotiques (*Bacteroides fragilis* NCTC9343, *Lactobacillus reuteri* MM4-1A) dans des modèles murins de TSA. L'amélioration de la communication sociale était liée à une augmentation de l'expression d'ocytocine dans le SNC. Chez l'être humain, plusieurs études ont fait état d'effets positifs des traitements probiotiques sur la composition du MI et les symptômes GI dans les TSA [11]. Cependant, peu ont rapporté une amélioration des symptômes typiques de l'autisme. Dans la plupart des essais cliniques utilisant des probiotiques chez des autistes, on a observé des disparités en termes de probiotiques utilisés, de dose administrée par jour ou au total, et de durée du traitement. Même si certaines études suggèrent que les probiotiques

pourraient être intéressants pour prévenir les symptômes GI chez les patients atteints de TSA, les résultats doivent être répliqués afin de garantir l'effet positif de cette stratégie.

De la même manière, l'efficacité des prébiotiques, comme le galacto-oligosaccharide (GOS) ou le fructo-oligosaccharide, a été étudiée dans les TSA [12]. Des souris soumises à un stress chronique ont montré une altération du MI et une diminution de l'intérêt social. Avec ce modèle murin, l'administration des prébiotiques a été associée à une augmentation des interactions sociales chez ces souris. Chez l'être humain, l'utilisation de GOS associé à une alimentation sans caséine et sans gluten a montré une amélioration des symptômes GI et des interactions sociales ainsi qu'une augmentation de l'abondance de *Bifidobacterium* dans le MI. Des études cliniques randomisées en double aveugle appropriées sont nécessaires pour confirmer les données préliminaires.

La transplantation de microbiote fécal (TMF) a également été étudiée dans les TSA. La TMF consiste à transplanter le MI d'un donneur afin de modifier le MI du receveur. Son efficacité dans l'infection à *Clostridioides difficile* est désormais bien démontrée, même chez l'enfant. Récemment, un essai clinique exploratoire en ouvert et non randomisé portant sur 18 enfants atteints de TSA et présentant des symptômes GI a évalué l'effet de la thérapie de transfert de microbiote (TTM) - un protocole de TMF modifié [13]. La TTM comprenait un traitement antibiotique de 2 semaines, une préparation colique puis le transfert de microbiote consistant en l'administration d'une forte dose par voie orale ou rectale suivie d'une dose d'entretien par voie orale pendant 7 à 8 semaines. Des événements indésirables (comportements perturbateurs, hyperkinésie) ont été observés au début du traitement par vancomycine, mais ont disparu spontanément après 3 jours de traitement. Le protocole TTM a entraîné une amélioration significative des symptômes GI après le suivi de 8 semaines. Plus surprenant, une amélioration des symptômes typiques de l'autisme (comportements stéréotypés et répétitifs, altération des capacités de communication sociale) a également été observée 8 semaines après la TTM. Il est intéressant de noter que l'amélioration des symptômes GI et autistiques a persisté 2 ans après le traitement et qu'elle était corrélée à une augmentation de la diversité

du MI [14]. Deux ans après la TTM, la réduction moyenne du score total à l'échelle GSRS (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale*) était toujours de plus de 50 %. Les variations des symptômes autistiques mesurées à l'aide des échelles CARS (*Childhood Autism Rating Scale*), SRS (*Social Responsiveness Scale*) ou ABC (*Autistic Behavior Checklist*) étaient toutes positivement corrélées aux pourcentages de variation des scores GSRS. Ces résultats ne sont pas encore confirmés par des études randomisées en double aveugle et contrôlées versus placebo.

Récemment, un essai clinique pilote en ouvert conduit dans les TSA a évalué l'effet d'un adsorbant GI administré par voie orale (AB-2004) qui module différents métabolites du MI. Les auteurs ont fait état d'une diminution des comportements de type anxieux chez la souris, induite par une diminution de métabolites microbiens intestinaux [15]. Ils ont également présenté les résultats préliminaires d'un essai clinique au cours duquel une dose d'AB-2004 ajustée en fonction du poids a été administrée pendant 8 semaines à 30 adolescents atteints de TSA. À la semaine 8, des taux réduits de métabolites du MI ont été observés dans le plasma et l'urine. Plus intéressant encore, après le traitement, un nombre moins important de patients présentaient des symptômes GI mais également des comportements associés aux TSA, à savoir l'anxiété et l'irritabilité. Un

effet rémanent a également été observé, avec une persistance de l'efficacité 4 semaines après l'arrêt du traitement [15]. Les facteurs reliant les améliorations cliniques et l'administration d'AB-2004 doivent encore être déterminés, et des facteurs indirects n'ont pas été étudiés, notamment l'effet de l'AB-2004 sur les modifications nutritionnelles, le statut immunitaire ou la fonction GI. Des études en double aveugle contrôlées versus placebo à plus grande échelle sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle de l'AB-2004 dans la communication sociale chez l'être humain.

Face à l'absence de traitement spécifique pour les symptômes GI et autistiques chez les patients atteints de TSA, de nouvelles stratégies thérapeutiques bien tolérées ciblant le MI ou les métabolites microbiens, telles que la TMF/TTM, doivent être davantage évaluées, en particulier aux stades précoces et critiques du développement cérébral pendant l'enfance.



CONCLUSION

L'impact du microbiote intestinal sur la trajectoire neurodéveloppementale des enfants demeure largement inexploré. À ce jour, aucune étude n'a évalué l'impact de la modulation du microbiote intestinal sur la phase précoce du développement de l'enfant, en particulier sur les capacités de communication sociale. Des études préliminaires conduites chez des adultes et des enfants ont montré que la modulation du MI entraînait une amélioration des symptômes GI et des comportements autistiques. Sur la base de ces données, nous allons conduire un essai clinique en double aveugle chez des enfants atteints de TSA plus jeunes, aux tout premiers stades de leur développement cognitif (avant l'âge de 6 ans). L'objectif est de déterminer si une TMF réalisée à une période critique du développement entraînera une amélioration significative à long terme de la trajectoire développementale de l'enfant.



La transplantation de microbiote fécal (TMF) chez les patients atteints de TSA

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une nouvelle méthode efficace pour moduler le MI dans les maladies gastro-intestinales et endocriniennes. La TMF pourrait constituer une nouvelle option efficace pour moduler/restaurer le MI dans les TSA. Des modèles murins de TSA ont montré que la TMF permettait d'améliorer les symptômes typiques de l'autisme tels que les déficits de la communication sociale et les comportements stéréotypés. Chez l'être humain, un essai pilote en ouvert conduit chez des adultes atteints de TSA a suggéré que la TMF pourrait améliorer non seulement les symptômes GI mais également la réciprocité sociale et les comportements stéréotypés. Un effet rémanent a été observé, avec une persistance de l'efficacité 2 ans après l'arrêt du traitement. Il est intéressant de noter que l'efficacité était associée à une augmentation de la diversité du MI. La TMF pourrait constituer une nouvelle stratégie thérapeutique de pointe pour traiter les symptômes GI et comportementaux chez les enfants atteints de TSA et ouvrir de nouvelles pistes pour la compréhension de la physiologie de la communication sociale chez l'être humain.

Sources

1. Samsam M, Ahangari R, Naser S. Pathophysiology of autism spectrum disorders: Revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance. *World J Gastroenterol WJG* 2014; 20: 9942-51.
2. Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism Int J Res Pract* 2003; 7: 165-71.
3. Fouquier J, Moreno Huizar N, Donnelly J, et al. The Gut Microbiome in Autism: Study-Site Effects and Longitudinal Analysis of Behavior Change. *mSystems* 2021; 6: e00848-20.
4. Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017; 66: 1039-48.
5. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell* 2016; 167: 915-32.
6. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6: 263ra158.
7. Desbonnet L, Clarke G, Shanahan F, et al. Microbiota is essential for social development in the mouse. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 146-8.
8. Yap CX, Henders AK, Alvares GA, et al. Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations. *Cell* 2021; 184: 5916-5931.e17.
9. Iglesias-Vázquez L, Van Ginkel Ribba G, Arijia V, et al. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020; 12: E792.
10. Xu M, Xu X, Li J, et al. Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 2019; 10: 473.
11. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci* 2018; 21: 676-81.
12. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Probiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry* 2017; 82: 472-87.
13. Kang D-W, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome* 2017; 5: 10.
14. Kang D-W, Adams JB, Coleman DM, et al. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep* 2019; 9: 5821.
15. Stewart Campbell A, Needham BD, Meyer CR, et al. Safety and target engagement of an oral small-molecule sequestrant in adolescents with autism spectrum disorder: an open-label phase 1b/2a trial. *Nat Med* 2022 [Epub ahead of print].



Photo : Shutterstock

ARTICLE COMMENTÉ RUBRIQUE ADULTE

DES SOUCHES DE CLOSTRIDIALES COMMENSALES SONT IMPLIQUÉES DANS LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTICANCÉREUSE CONTRE LES TUMEURS SOLIDES

Commentaire de l'article de Montalban-Arques et al. Cell Host & Microbe 2021 [1]

En dépit de leur succès général, les inhibiteurs des points de contrôle des cellules T pour le traitement du cancer (immunothérapie anticancéreuse) ne sont encore efficaces que chez une minorité de patients. Récemment, il a été découvert que le microbiote intestinal modulait de manière critique l'immunité anticancéreuse et la réponse au traitement. Ici, les auteurs ont identifié les membres de l'ordre des Clostridiales du microbiote intestinal comme associés à une charge tumorale plus faible dans les modèles murins de cancer colorectal (CCR). De manière intéressante, ces espèces commensales étaient également significativement réduites chez les patients atteints de CCR par rapport aux témoins sains. L'administration par gavage gastrique d'un mélange de quatre souches de Clostridiales (CC4) chez la souris a permis de prévenir et même de traiter avec succès le CCR en tant que thérapie autonome. Cet effet dépendait de l'infiltration intratumorale et de l'activation des cellules T CD8+. L'administration d'une souche unique de *Roseburia intestinalis* ou d'*Anaerostipes caccae* était encore plus efficace que le CC4. Dans une comparaison directe, la supplémentation en mélange CC4 a surpassé la thérapie anti-PD-1 dans des modèles murins de CCR et de mélanome. Ces résultats fournissent une base préclinique solide pour explorer les bactéries intestinales comme nouvelle thérapie autonome contre les tumeurs solides.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans le développement du système immunitaire et le maintien de l'homéostasie immunitaire. Le microbiote intestinal n'influence pas seulement le système immunitaire au niveau local mais aussi au

niveau systémique, en maintenant une réponse immunitaire équilibrée. Comme pour un large éventail de maladies telles que l'obésité, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les troubles neuropsychiatriques et le cancer colorectal (CCR), une perturbation de l'équilibre microbien, dysbiose, a été impliquée.



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

Une des affections malignes les plus fréquemment diagnostiquées, le CCR, reste la principale cause de décès liée au cancer dans le monde avec des facteurs de risque associés au mode de vie (alimentation, tabac, alcool) ou l'obésité... Or tous ces facteurs sont étroitement liés à des modifications de la composition du microbiote intestinal sain.

Les patients atteints de CCR présentent un microbiote intestinal altéré avec une augmentation de certains taxons tels que *Bacteroides* ou *Fusobacterium* [2] ainsi qu'une réduction des taxons bactériens appartenant à l'ordre des Clostridiales par rapport aux individus sains [3]. La grande majorité des tumeurs colorectales ont une faible immunogénicité et, par conséquent, ne répondent pas aux immunothérapies actuelles d'activation des cellules T. En effet, les anticorps monoclonaux anti-PD-1, anti PD-L1 et/ou anti-CTLA4 ne sont efficaces que dans ces 4 à 5 % des tumeurs du CCR, qui présentent un défaut de réparation des mésappariements ou une instabilité des microsatellites élevée [4]. Des études récentes ont montré comment certains membres du microbiote intestinal sont capables de moduler l'efficacité des traitements anticancéreux [5, 6]. Dans la présente étude, les auteurs ont cherché à évaluer si un cocktail de 4 souches bactériennes, spécifiquement associé à une



POINTS CLÉS

- Les bactéries de l'ordre des Clostridiales sont associées à une faible charge tumorale dans les modèles de cancer du côlon chez la souris
- L'abondance de certaines bactéries de l'ordre des Clostridiales est diminuée chez les patients atteints de cancer colorectal
- Un mélange de 4 souches de Clostridiales a un effet antitumoral puissant *via* les cellules T CD8+
- Le traitement par Clostridiales est efficace dans des modèles de tumeurs solides chez la souris, indépendamment d'une immunothérapie anticancéreuse par anti-PD-1

faible charge tumorale dans un modèle expérimental de CCR, pourrait déclencher une réponse immunitaire antitumorale efficace.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

En partant de modèles animaux, les auteurs ont observé que les souris ayant un microbiote pauvre en bactéries de l'ordre des Clostridiales (familles des *Ruminococcaceae* et *Lachnospiraceae*) avaient une susceptibilité accrue au CCR. Sur la base de ces analyses, les auteurs ont sélectionné un mélange de quatre espèces de Clostridiales (CC4), à savoir *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium hallii* (*Anaerobutyricum hallii*), *Faecalibacterium prausnitzii* et *Anaerostipes caccae*, dont l'abondance est diminuée chez les patients avec CCR, pour des études plus poussées sur des modèles murins. L'administration de CC4 avait un effet sur le microbiote des souris avec notamment une augmentation des espèces appartenant aux familles des *Ruminococcaceae* et *Lachnospiraceae*.

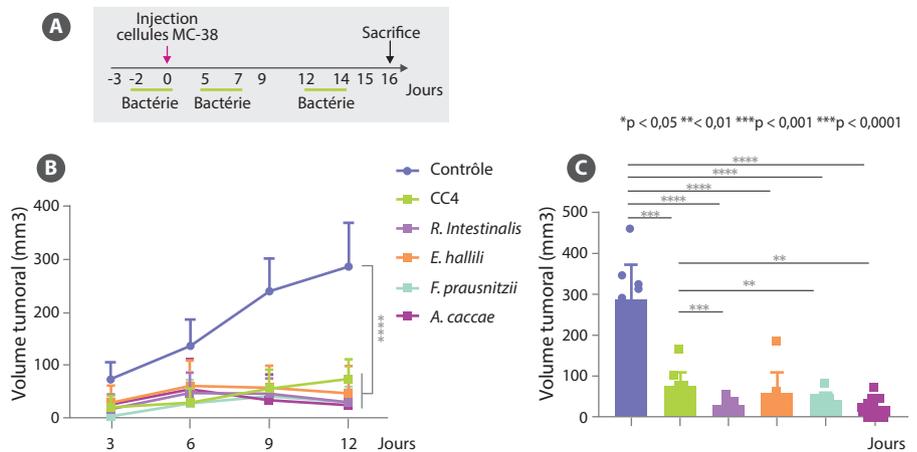
Dans plusieurs modèles de cancer solide, incluant CCR, poumon et sein, l'adminis-

▼ FIGURE 1

Effet anticancéreux de 4 souches bactériennes administrées seules ou combinées.

Modèle de cancer colorectal (MC-38) chez la souris.

A. Schéma expérimental. **B** et **C** Volume tumoral au cours en fin de suivi.



tration de CC4 avait pour effet de ralentir la croissance tumorale. Ce bénéfice était en grande partie médié par les lymphocytes car il disparaissait chez des souris dépourvues de lymphocytes matures (souris Rag2 KO). Les principaux candidats sont les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques producteurs d'interféron gamma qui infiltrent massivement la tumeur chez les animaux recevant CC4. L'effet protecteur était aussi observé avec chacune des souches bactériennes individuellement et testé dans un modèle de CCR, mais avec un degré d'efficacité variable (Figure 1). L'effet thérapeutique n'était pas lié à la production de butyrate par les bactéries.

Enfin, dans le modèle de CCR (MC-38), le cocktail CC4 avait un effet supérieur à l'immunothérapie par anti-PD-1. Par ailleurs, aucun effet additif n'était observé chez les souris ayant reçu l'immunothérapie et les 4 bactéries.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Cette étude montre que, à côté d'un rôle adjuvant dans le traitement des cancers par immunothérapie, certaines bactéries du microbiote ont un effet anticancéreux

propre dans des modèles de tumeurs solides chez la souris. Ces résultats ouvrent la possibilité de développer, chez l'homme, des traitements anticancéreux basés sur le microbiote intestinal. Leur utilisation pourra ainsi s'envisager seule ou en association avec d'autres traitements anticancéreux « conventionnels ». Il reste à déterminer les groupes de patients qui bénéficieront le plus de ce type d'approche thérapeutique.

CONCLUSION

Cette étude chez la souris montre que des souches bactériennes de l'ordre des Clostridiales, qui sont significativement réduites chez les patients atteints de cancer colorectal, sont efficaces pour stimuler une réponse anticancéreuse vis-à-vis des tumeurs solides. Les mécanismes passent par l'activation des cellules T CD8+, et sont indépendants de l'immunothérapie anti-PD-1.

Sources

1. Montalban-Arques A, Katkeviciute E, Busenhardt P, et al. Commensal Clostridiales strains mediate effective anti-cancer immune response against solid tumors. *Cell Host Microbe* 2021 ; 29 : 1573-88.e7.
2. Montalban-Arques A, Scharl M. Intestinal microbiota and colorectal carcinoma: Implications for pathogenesis, diagnosis, and therapy. *EBioMedicine* 2019 ; 48 : 648-55.
3. Reis SAD, da Conceição LL, Peluzio MDCG. Intestinal microbiota and colorectal cancer: changes in the intestinal microenvironment and their relation to the disease. *J Med Microbiol* 2019 ; 68 : 1391-407.
4. Kamatham S, Shahjehan F, Kasi, P.M. Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer: Current Status, Recent Advances, and Future Directions. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2019 ; 15 : 112-21.
5. 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.
6. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018 ; 359 : 91-7.



ARTICLE COMMENTÉ

RUBRIQUE ENFANT

L'ALIMENTATION AVEC DES PRÉPARATIONS POUR NOURRISSONS EST ASSOCIÉE À DES ALTÉRATIONS DE LEUR MICROBIOTE INTESTINAL ET À UNE AUGMENTATION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Commentaire de l'article original de Pärnänen KMM et al. *Am J Clin Nutr* 2021 [1]



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

Par ailleurs, on sait que le type d'alimentation modifie le microbiote intestinal, ainsi que la quantité d'ARGs. C'est la magnitude de l'impact de l'alimentation sur la résistance qui n'est pas bien décrite dans la littérature.

Les nourrissons courent un risque élevé de contracter des infections mortelles, dont le traitement repose sur des antibiotiques fonctionnels. Les gènes de résistance aux antibiotiques (ARG) sont présents en grand nombre dans les microbiomes intestinaux des nourrissons naîfs d'antibiotiques, et la mortalité infantile due aux infections résistantes est élevée.

Les auteurs de cet article poursuivaient un objectif : déterminer l'impact d'une exposition précoce au lait maternisé sur la charge ARG chez les nouveau-nés et les nourrissons nés avant ou après terme. Une hypothèse retenue était que le régime alimentaire exerce une pression sélective qui influence la communauté microbienne de l'intestin du nourrisson et que l'exposition au lait maternisé augmente l'abondance des taxons porteurs d'ARG.

L'étude a montré que les nouveau-nés nourris au lait maternisé présentaient une abondance relative plus élevée d'agents pathogènes opportunistes tels que *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* et *Clostridioides difficile*. Ces nourrissons présentaient également beaucoup moins de bactéries typiques des nourrissons, telles que les bifidobactéries, qui ont des avantages potentiels pour la santé.

La découverte inédite d'une corrélation entre l'exposition au lait maternisé et une charge ARG néonatale plus élevée montre que les cliniciens devraient prendre en compte le mode d'alimentation en plus de l'utilisation d'antibiotiques au cours des premiers mois de vie afin de minimiser la prolifération de bactéries intestinales résistantes aux antibiotiques chez les nourrissons.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Les auteurs ont inclus 46 prématurés nés entre 26 et 37 semaines de grossesse ; 21 étaient alimentés avec du lait infantile, 20 avec du lait de mère enrichi et 5 avec du lait maternel. Les selles étaient récupérées dans les 36 jours pour analyser la composition du microbiote intestinal et la présence d'ARGs. Trente nourrissons ont reçu un traitement par antibiotiques : le recueil de selles était réalisé environ 2 semaines après la fin du traitement pour limiter les facteurs confondants.

Pour comparer les résultats avec les données issues de la littérature, une méta-analyse regroupant 5 études et incluant 696 nouveau-nés avec des données similaires a été examinée en parallèle.

Les résultats indiquent que les nouveau-nés ayant été alimentés avec du lait infantile avaient une quantité significativement plus élevée d'ARGs que les nouveau-nés ayant reçu du lait maternel enrichi (x 3,6 ; IC95% 1,61-8,9) ou du lait maternel (x 4,3 ; IC95% 1,61-11,56) (p < 0,01) (**Figure 1**). L'abondance des MGEs était augmentée de manière similaire (p < 0,05).

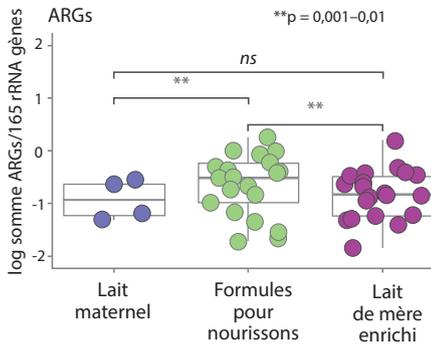
QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Les bactéries résistantes aux antibiotiques sont la cause de nombreux décès en période néonatale. L'émergence de bactéries résistantes est favorisée par l'utilisa-

tion d'antibiotiques. Cela est associé à un nombre plus abondant de gènes de résistance aux antibiotiques (ARGs) portés par ces souches bactériennes résistantes ou multi-résistantes. Ces ARGs sont transmis entre bactéries par des éléments génétiques mobiles (MGEs).

▼ FIGURE 1

Effet du type d'alimentation sur la quantité de gènes de résistance aux antibiotiques (ARGs).

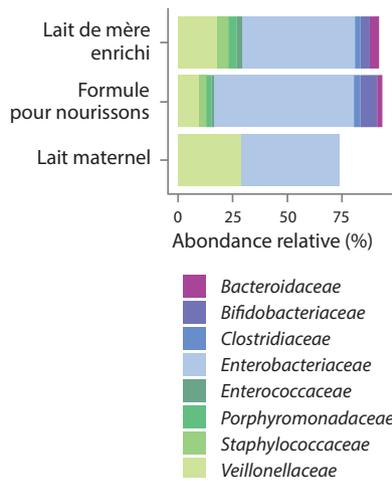


Les *Enterobacteriaceae*, dont il est connu que le génome contient plus d'ARGs mobiles, avaient une abondance plus élevée chez les nourrissons alimentés avec une formule pour nourrissons ($p < 0,05$) (Figure 2) et tendait à être inversement corrélée à l'âge gestationnel ($p < 0,1$). L'abondance des ARGs diminuait avec une grossesse plus longue ($x 0,72$; IC95% 0,57-0,89) ($p < 0,001$). Plusieurs ARGs étaient plus abondants chez des nouveau-nés alimentés avec du lait infantile incluant des gènes codant pour des bêta-lactamases à spectre étendu présents chez les *Klebsiella* ($p < 0,05$).

Des résultats similaires étaient retrouvés dans la méta-analyse : on observe une augmentation relative de 70 % des ARGs chez les nouveau-nés alimentés avec des préparations pour nourrissons ($p = 0,013$). La médiane des ARGs était plus élevée chez ces nouveau-nés alimentés avec des préparations pour nourrissons dans l'ensemble des cohortes (Figure 3). Enfin, l'analyse du microbiote intestinal révèle que les bactéries appartenant aux familles *Bifidobacteriaceae*, *Veillonellaceae*, *Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae* et *Porphyromonadaceae* (comprenant des bactéries anaérobies strictes) étaient diminuées chez les nouveau-nés alimentés avec des formules pour nourrissons ; à l'inverse, les bactéries anaérobies facultatives appartenant aux *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcaceae* et *Enterococcaceae*

▼ FIGURE 2

Composition du microbiote intestinal.



étaient augmentés ($p < 0,05$). De même, plusieurs espèces potentiellement pathogènes incluant des espèces anaérobies facultatives comme *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, et une espèce anaérobie stricte *Clostridioides difficile* étaient enrichis chez les nouveau-nés alimentés avec des formules pour nourrissons ($p < 0,001$). Ainsi, l'utilisation de formules infantiles favorise la prolifération de bactéries pathogènes possédant des ARGs.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Ces résultats sont en faveur du bénéfice de l'allaitement maternel. L'alimentation des nouveau-nés prématurés avec des formules pour nourrissons est associée à une augmentation de 70 % des ARGs par rapport à ceux alimentés exclusivement avec du lait maternel. L'enrichissement de ce type de lait entraîne une augmentation moindre de ces ARGs.



POINTS CLÉS

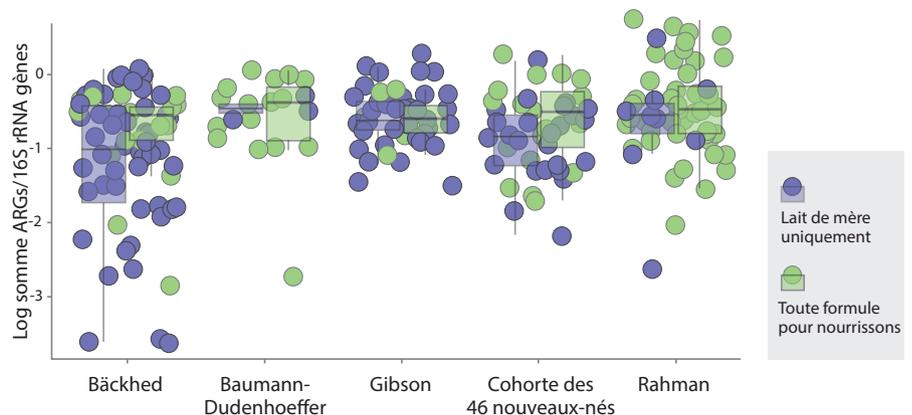
- L'utilisation de formules pour nourrissons est associée à une augmentation de gènes de résistance aux antibiotiques (ARGs)
- Cette résistance est transmise entre les bactéries par des éléments génétiques mobiles, avec une prédominance d'*Enterobacteriaceae* chez les nourrissons alimentés avec des formules pour nourrissons

CONCLUSION

Outre l'utilisation appropriée des antibiotiques, il est important de prendre en considération le type d'alimentation des nouveau-nés prématurés en privilégiant l'allaitement maternel pour éviter la prolifération de bactéries résistantes.

▼ FIGURE 3

Effet du type d'alimentation sur la quantité de gènes de résistance aux antibiotiques (ARGs) à partir des cohortes de la littérature (médianes, quantiles 25-75).



Sources

1. Pärnänen KMM, Hultman J, Markkanen M, et al. Early-life formula feeding is associated with infant gut microbiota alterations and an increased antibiotic resistance load. *Am J Clin Nutr.* 2021 Oct 22:nqab353.



Photo : Shutterstock

MICROBIOTE & COVID-19



Par la Pr **Conceição Calhau**

NOVA Medical School, Université nouvelle de Lisbonne, Portugal



Par le Pr **Pedro Póvoa**

NOVA Medical School, Université nouvelle de Lisbonne, Portugal ; Unité de réanimation polyvalente, Hôpital São Francisco Xavier, CHLO, Lisbonne, Portugal ; Centre d'épidémiologie clinique, OUH Odense, Hôpital universitaire, Danemark

LE MICROBIOTE EN TEMPS DE PANDÉMIE DE COVID-19

Pour la première fois, la diversité du microbiote intestinal est évoquée comme biomarqueur pronostique de la sévérité de la Covid-19. L'identification des modifications du microbiote en tant que biomarqueurs fiables dans le contexte de la Covid-19 constitue un élément essentiel dans la compréhension de la maladie, soulignant la place prioritaire de la prévention et peut-être de nouvelles stratégies thérapeutiques.

En 2020, le nouveau coronavirus a touché sévèrement certains groupes de la population, et plus spécifiquement les sujets âgés ainsi que les personnes obèses, hypertendues et diabétiques [1]. Or, des publications ont montré que la dysbiose était un facteur commun chez tous ces patients [2, 3].

DES SIGNATURES BACTÉRIENNES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA COVID-19

Alors que le microbiote intestinal a suscité un grand intérêt au sein de la communauté scientifique avec un rôle pivot dans les fonctions immunitaires et inflammatoires de l'hôte, nous avons cherché à déterminer si des modifications de la composition du microbiote intestinal étaient associées à une plus grande sévérité clinique de la Covid-19 [4]. Une étude transversale multicentrique nationale a été conduite chez 115 patients atteints de Covid-19 catégorisés en fonction des facteurs suivants : 1) lieu du rétablissement de la Covid-19 : ambulatoire (isolement au domicile), service hospitalier (chambre isolée) ou réanimation ; et 2) échelle de sévérité de la Covid-19 : asymptomatique/forme légère à modérée ou sévère. Les patients atteints d'une forme sévère présentaient des modifications importantes de la composition du microbiote intestinal par rapport aux patients ayant une forme légère à modérée en ambulatoire ou admis en service hospitalier

(Figure 1). Ces modifications comprenaient : 1) une plus faible diversité microbienne intestinale globale ; 2) une plus faible abondance de bactéries productrices de butyrate telles que celles appartenant aux genres *Roseburia* et *Lachnospira* ; 3) un ratio Firmicutes/Bacteroidetes plus faible ; 4) une plus forte abondance de protéobactéries. De plus, nous avons détecté le virus dans des échantillons fécaux, ce qui doit être pris en compte dans les recommandations de santé publique [5, 6]. Les publications d'autres équipes ont montré qu'une faible diversité pouvait constituer un biomarqueur clinique prédictif d'un risque accru de sévérité [7-9].

LE MICROBIOTE RESPIROTOIRE CHEZ LES PATIENTS DANS UN ÉTAT CRITIQUE

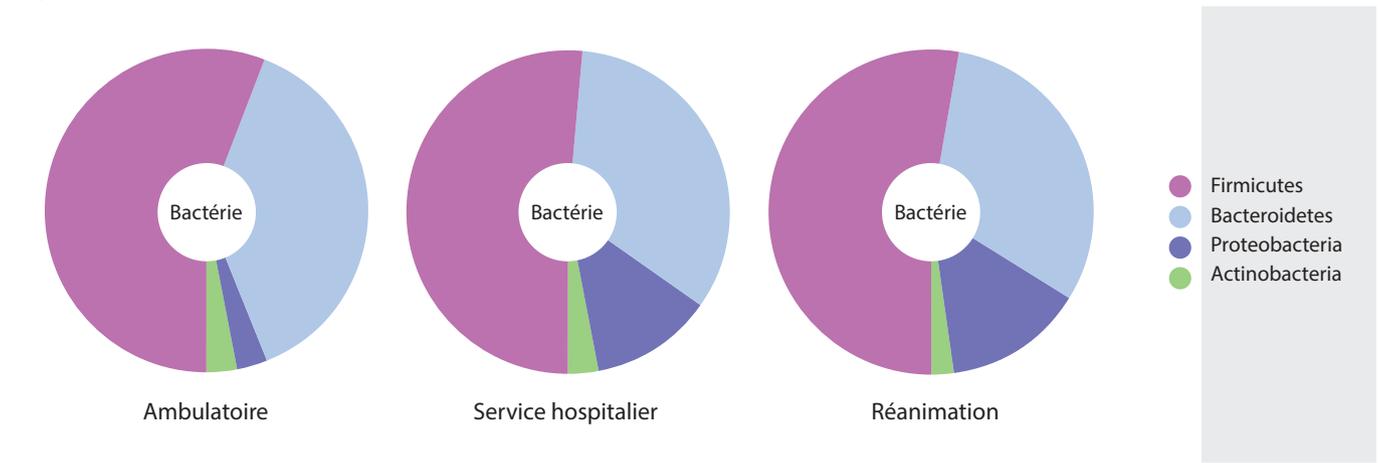
À l'origine, les poumons sains étaient considérés comme stériles. Toutefois, au cours de la dernière décennie, l'application des techniques de recherche sur le microbiote a clairement prouvé le contraire. Les poumons sont colonisés par une charge



Photo : Shutterstock

▼ FIGURE 1

Principaux phyla bactériens retrouvés dans les échantillons fécaux de patients atteints de Covid-19 en fonction du lieu de rétablissement du patient : ambulatoire, service hospitalier ou réanimation [4].



bactérienne très faible par rapport à l'intestin [10]. Les différentes parties de l'appareil respiratoire (oropharynx, voies aériennes, poumons) présentent une diversité et des compositions différentes liées aux sources de colonisation, aux taux de colonisation, aux taux d'extinction et aux distances les séparant les unes des autres, d'après le modèle insulaire adapté où le « continent » est la cavité buccale [11]. De récentes études conduites chez des patients atteints d'une forme sévère de Covid-19 ont montré une dysbiose du microbiote des voies aériennes (analysé dans des échantillons de liquide de LBA) similaire à la dysbiose observée lors d'infections des voies respiratoires inférieures comme la pneumonie [12, 13]. En outre, *Acinetobacter* – un bacille pathogène à Gram négatif non fermentaire commun dans la pneumonie acquise sous ventilation mécanique, l'infection acquise

en réanimation la plus sévère chez les patients sous ventilation mécanique invasive – était un genre bactérien fréquemment rencontré dans les tissus pulmonaires de patients décédés [14]. La présence de certains pathogènes dans les poumons des patients décédés et dans la cavité buccale est liée à la migration dans le modèle insulaire adapté. [15] Dans le contexte du dérèglement immunitaire associé à la Covid-19, plusieurs études épidémiologiques ont révélé un risque accru d'infections nosocomiales, et notamment de pneumonie acquise sous ventilation mécanique comme notre groupe l'a montré. Dans notre étude, nous avons observé que les patients atteints de Covid-19 avaient deux fois plus de risques de présenter une pneumonie acquise sous ventilation mécanique que les patients non-Covid-19 [16].



CONCLUSION

Les études sur le microbiote et la Covid-19 pourraient ouvrir de nouvelles perspectives pour le développement d'interventions thérapeutiques (probiotiques, prébiotiques...) visant à corriger la dysbiose observée dans les formes sévères de Covid-19. Ces interventions devraient permettre d'augmenter la diversité bactérienne globale et l'abondance des bactéries commensales, contribuant ainsi à inhiber la prolifération de pathogènes opportunistes. Ces études pourraient également avoir des implications dans la conception de vaccins efficaces contre la Covid-19, dans la mesure où le microbiote intestinal pourrait constituer un facteur influant sur l'efficacité vaccinale.

Sources

- 1. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity – a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality. *Mol Med Rep* 2020; 22: 9-19.
- 2. Finlay BB. Are noncommunicable diseases communicable? *Science* 2020; 367: 250-1.
- 3. Leocádio PCL, Oriá RB, Crespo-Lopez ME. Obesity: More Than an Inflammatory, an Infectious Disease? *Front Immunol* 2019; 10: 3092.
- 4. Moreira-Rosário A, Marques C, Pinheiro H, et al. Gut microbiota diversity and c-reactive protein are predictors of disease severity in COVID-19 patients. *Front Microbiol* 2021; 12: 705020.
- 5. Guo M, Tao W, Flavell RA, et al. Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 269-83.
- 6. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 434-5.
- 7. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 2669-78.
- 8. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC-Y, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021 70, 698-706.
- 9. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70: 276-84.
- 10. Roux D, van Oort PM, Ricard JD, et al. Airway microbiome research: a modern perspective on surveillance cultures? *Ann Transl Med* 2017; 5: 445.
- 11. Whiteson KL, Bailey B, Bergkessel M, et al. The upper respiratory tract as a microbial source for pulmonary infections in cystic fibrosis. Parallels from island biogeography. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1309-15.
- 12. Shen Z, Xiao Y, Kang L, et al. Genomic diversity of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 713-20.
- 13. Yamamoto S, Saito M, Tamura A, et al. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. *PLoS One* 2021; 16: e0253293.
- 14. Fan J, Xiang L, Gao Y, et al. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81: e64-7.
- 15. Battaglini D, Robba C, Fedele A, et al. The role of dysbiosis in critically ill patients with Covid-19 and acute respiratory distress syndrome. *Front Med* 2021; 8: 671714.
- 16. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoa P, et al. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2021; 47: 188-98.



RETOUR DE CONGRÈS

GASTRO
2021 PRAGUE
A Joint Meeting WGO/CSG
HYBRID CONGRESS



Par le Pr Eamonn M M Quigley
Centre des maladies digestives Lynda K et David M Underwood, Division de Gastro-entérologie et d'Hépatologie, hôpital méthodiste de Houston et Weill Cornell Medical College, Houston, Texas, États-Unis

LE MICROBIOTE AU CONGRÈS GASTRO 2021



DÉCEMBRE 2021

L'édition 2020 du Congrès mondial de gastro-entérologie (WCOG) devait initialement se tenir fin 2020 à Prague, en République tchèque, mais l'événement a dû être repoussé en raison de la pandémie de Covid. Le congrès s'est finalement tenu sous forme hybride du 9 au 11 décembre 2021. Grâce à la diligence et aux compétences organisationnelles de tous les acteurs impliqués, une plateforme virtuelle exceptionnelle a pu être mise en place et a permis de retransmettre dans le monde entier des symposiums couvrant l'ensemble du spectre de la spécialité, des conférences inaugurales spéciales, des articles originaux et des posters. Au cours de ces sessions, des experts du monde entier se sont joints aux intervenants de République tchèque pour traiter des sujets « brûlants » et des controverses. Nous parlerons ici en particulier du microbiote intestinal.

En 2020, le thème de la Journée mondiale de la santé digestive, sponsorisée par l'Organisation mondiale de gastro-entérologie (WGO), était l'aspect mondial du microbiote. Eamonn MM Quigley, au

nom des nombreux collaborateurs qui ont contribué à ce programme, en a présenté un compte rendu avec notamment une présentation générale du microbiote intestinal. Il a décrit les facteurs qui influent sur le microbiote et façonneront son développement de la naissance à la petite enfance et a souligné le rôle de l'alimentation tout au long de la vie. Il a été suggéré que le microbiote jouait un rôle dans de nombreuses maladies, mais beaucoup d'études décrivent une association, et non un lien de causalité.

L'une des maladies dans lesquelles le microbiote est souvent évoqué est le syndrome de l'intestin irritable (SII). Mirjana Rajilic-Stojanovic est revenue sur cet aspect en détail et a décrit les facteurs qui compliquent l'interprétation des études sur le microbiote dans le SII (ex. la petite taille des populations étudiées, l'hétérogénéité du phénotype, la variabilité des plans expérimentaux), ce qui contribue sans aucun doute à l'absence de signature microbienne homogène dans le SII. Elle a attiré notre attention sur deux mi-



Photo : Shutterstock

cro-organismes susceptibles de revêtir un intérêt particulier : *Methanobrevibacter smithii* et *Faecalibacterium prausnitzii* ; le premier par sa production de méthane et le second par son rôle dans la transmission de signaux aux cellules entérochromaffines conduisant à une augmentation de la biosynthèse de sérotonine – un neurotransmetteur essentiel du système nerveux entérique et une cible de nombreux médicaments dans le SII.

LA TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL

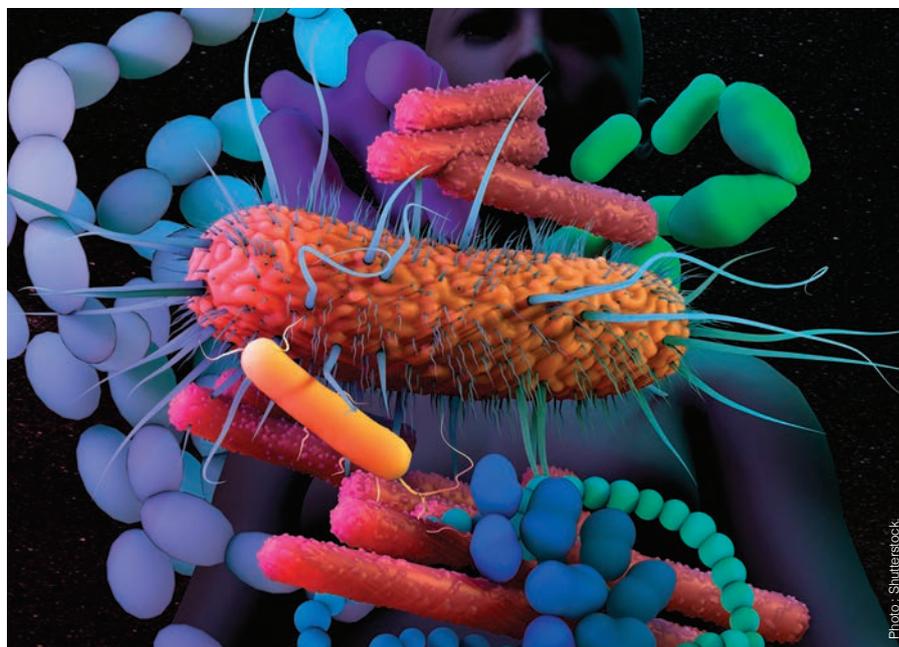
Le potentiel thérapeutique du microbiote est immense. Francisco Guarner a présenté une actualisation des recommandations de la WGO sur les probiotiques et Pavel Drastich a parlé du thème fascinant de la transplantation de microbiote fécal (TMF). Ce dernier a mis en balance l'efficacité de la TMF dans l'infection à *Clostridioides difficile* et les données beaucoup plus mitigées dans d'autres maladies, la rectocolite hémorragique étant celle tirant le mieux son épingle du jeu (même si les données concernant cette maladie sont toujours considérées comme de qualité modérée). Ici, l'interprétation des résultats est perturbée par les mêmes facteurs que ceux qui faussent tant d'études sur la TMF, à savoir la variabilité de la population sélectionnée, des critères d'évaluation et des protocoles d'étude. Il existe en effet des disparités très problématiques, notamment concernant la forme des selles utilisées (fraîches vs congelées), la voie d'administration (sonde naso-jéjunale vs lavement vs coloscopie vs gélules), le nombre de traitements (unique vs multiples) et la source des matières fécales (donneur unique vs donneurs multiples). Mais le plus intéressant a été l'aperçu qu'il nous a donné de l'avenir de la TMF. Il prédit en effet une évolution par rapport à ce que nous connaissons aujourd'hui (à savoir des échantillons de selles entières), avec le développement de combinaisons spécifiques ou consortiums de micro-organismes (domaine qui fait l'objet d'une activité scientifique et commerciale intense) ou encore l'élaboration de molécules biologiquement et thérapeutiquement actives à partir de micro-organismes. Mirjana Rajilic-Stojanovic a décrit plus précisément les promesses et les limites de la TMF dans le SII. Les facteurs de confusion sont ici parfaite-

ment décrits : un phénotype très hétérogène avec des symptômes de nature et de sévérité variables qui fluctuent avec le temps, une compréhension incomplète du rôle du microbiote et, dans le meilleur des cas, une idée approximative de la façon dont la TMF pourrait agir. Pas étonnant que les résultats obtenus à ce jour soient si variables.

LA SITUATION ACTUELLE DE LA RECHERCHE SUR LE MICROBIOTE

Francisco Guarner a abordé, dans le cadre de l'une des sessions d'ouverture du programme, un thème pas encore abordé dans cet article : la situation actuelle de la recherche sur le microbiote. C'était une conférence parfaitement pertinente et opportune dans le contexte de l'épidémie de Covid-19 et de la crise internationale de la résistance aux antibiotiques ; est-il en effet encore besoin de rappeler l'importance des micro-organismes qui cohabitent avec nous sur cette planète ? Il est revenu sur le thème de l'aspect mondial en rappelant l'importance de la mauvaise alimentation dans le risque de mortalité et il a habilement précisé que cette alimentation n'avait pas seulement un impact négatif sur les êtres humains mais également sur leurs bactéries, et en particulier celles produisant du butyrate.

Or, une faible diversité microbienne intestinale a été associée à de nombreuses maladies, dont l'un des exemples les plus frappants est l'asthme infantile. Il a ensuite souligné les insuffisances d'une approche taxonomique de l'étude du microbiote dans les maladies. Il a illustré ce point en montrant que chez les personnes normales, la composition du microbiote intestinal est extrêmement dynamique ; en effet, jusqu'à 90 % des souches apparaissent et disparaissent avec le temps ! Il a donc appelé à adopter une nouvelle approche pour la définition de ce qu'est un microbiote normal ou anormal (eubiose vs dysbiose, termes préférés par certains), davantage axée sur la capacité fonctionnelle et la stabilité écologique (intégrant des concepts tels que la résistance aux variations structurelles des communautés avec le temps et la résilience, c'est-à-dire la capacité à revenir rapidement à la situation initiale en cas de perturbation par un antibiotique par exemple). Il s'agit de concepts essentiels, qui reflètent le mouvement actuel s'écartant de la simple énumération des nombres de micro-organismes, des espèces et des souches, pour aller vers la description du potentiel fonctionnel à l'aide de la métagénomique et l'analyse des produits métaboliques par la métabolomique et la métatranscriptomique.



Sources

Quigley EMM and Ghoshal UC, eds. WGO Handbook on Gut Microbiome. A global perspective. Milwaukee. World Gastroenterology Organization 2021. WGO Handbook on Gut Microbiome 2020. A Global Perspective • Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, et al. Probiotics and prebiotics. World Gastroenterology Organization Global Guideline 2017 • Galazzo G, van Best N, Bervoets L, et al. Development of the microbiota and associations with birth mode, diet, and atopic disorders in a longitudinal analysis of stool samples, collected from infancy through early childhood. *Gastroenterology* 2020; 158: 1584-96. • Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell* 2021; 184: 4137-53.e14. • Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 2015; 161: 264-76.



Photo - Shutterstock

REVUE DE PRESSE

MICROBIOTE INTESTINAL

❖ LE MICROBIOTE INTESTINAL MODULE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

Le cancer de la prostate (CP) est l'un des cancers les plus fréquents chez les hommes. Étant donné que la croissance et la progression de ces tumeurs dépendent du taux d'androgènes, on utilise chez ces patients un traitement par suppression androgénique, au moyen d'une castration chirurgicale ou chimique. Néanmoins, certains patients développent un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) entraînant une progression tumorale, et de nouvelles stratégies thérapeutiques sont donc à l'étude. De récentes études ayant mis en évidence le rôle du microbiote dans le développement du cancer et le succès du traitement, les auteurs ont utilisé des modèles murins de CP et des données de patients afin d'évaluer le rôle du microbiote intestinal dans la carcinogenèse du CP. Un enrichissement en bactéries du genre *Ruminococcus* et de l'espèce *Bacteroides acidifaciens* a

été détecté après le développement d'un CPRC, mais l'ablation du microbiote intestinal a ralenti la croissance tumorale chez les souris atteintes de CPRC. La transplantation de microbiote fécal (TMF) résistant à la castration à partir de souris résistantes à la castration et l'administration de *R. gnavus* ont augmenté les taux circulants d'androgènes et favorisé la croissance tumorale et la résistance à la castration. La croissance du CP a été contrôlée grâce à une TMF à partir de patients hormonosensibles et à l'administration de *Prevotella stercora*. On a observé chez les patients atteints d'un CPRC un enrichissement en bactéries des genres *Ruminococcus* et *Bacteroides*, associées à un mauvais pronostic, alors que chez les patients hormonosensibles, il y avait une abondance plus importante du genre *Prevotella*, lié à un pronostic plus favorable. Chez les souris et les patients ayant fait



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

l'objet d'une suppression androgénique, le microbiote intestinal commensal produit des androgènes qui, via la circulation systémique, favorisent la croissance tumorale et la résistance à la castration. La modulation du microbiote intestinal pourrait donc théoriquement être ajoutée à l'arsenal thérapeutique du CP.

✎ Pernigoni N, Zagato E, Calcinotto A, et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis. *Science* 2021 Oct 8;374(6564):216-224.

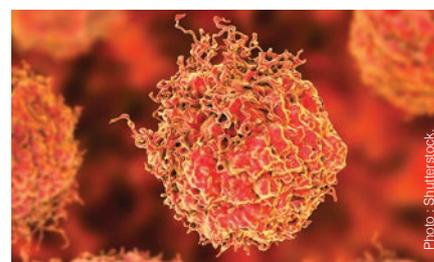


Photo - Shutterstock

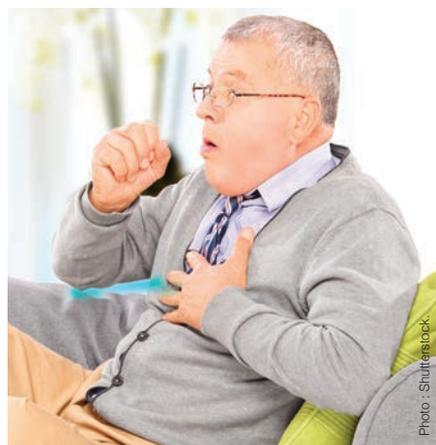
❖ ASSOCIATION ENTRE DYSBIOSE INTESTINALE ET BRONCHOPNEUMOPATHIE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) désigne un ensemble de maladies respiratoires (emphysème, bronchite et asthme) caractérisées par une détresse respiratoire progressive. De récentes études ont montré que des modifications du microbiote intestinal étaient liées au développement de la maladie dans les poumons. Essentiellement considérée comme une maladie respiratoire, la BPCO coexiste souvent avec les maladies chroniques du tractus gastro-intestinal. Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés aux liens entre l'axe intestin-poumon et la BPCO. Des analyses de selles ont montré que les patients atteints de BPCO sévère présentaient une abondance plus faible de bactéries du phylum Bacteroidetes mais une abondance plus élevée de bactéries du phylum Firmicutes. Au niveau des familles de bactéries, l'abondance de *Prevotellaceae* était plus importante dans la BPCO légère, alors que celle de *Bacteroidaceae* et *Fusobacteriaceae* était plus faible dans la BPCO sévère que chez les témoins sains. Les taux d'acides gras à chaîne courte (AGCC) étaient significativement plus faibles

dans la BPCO sévère. La transplantation de microbiote fécal (TMF) de patients atteints de BPCO à des souris a entraîné une réduction significative du poids et une hypersécrétion de mucus au niveau des voies respiratoires chez la souris. Une accélération du déclin de la fonction respiratoire a été détectée chez les souris ayant reçu la TMF lors d'une exposition à la fumée de biomasse.

Cette étude a montré que les patients atteints de BPCO présentaient une dysbiose du microbiote intestinal avec une réduction des taux d'AGCC. Ces modifications sont probablement liées à l'inflammation des voies respiratoires et à la progression de la BPCO.

Li N, Dai Z, Wang Z, *et al.* Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2021 Oct 25;22(1):274.



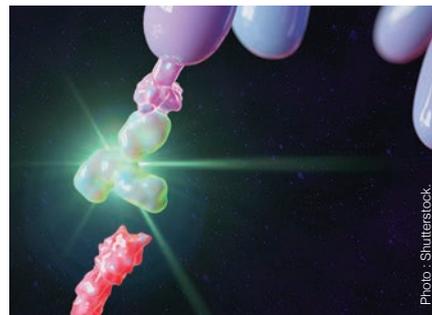
IMPACT DES COMÉDIATIONS SUR L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DE POINT DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) ont considérablement amélioré le pronostic de plusieurs cancers avancés. Des données ont montré que le microbiote intestinal était susceptible de moduler la réponse au traitement par ICI, et également d'être impliqué dans la pathogenèse des événements indésirables immuno-médiés (Elim). Alors que les antibiotiques sont connus pour dégrader le pronostic des patients cancéreux traités par ICI, on en sait peu sur l'effet qu'exercent sur le microbiote différentes comédications administrées lors de la mise en route de l'ICI. Dans cette étude, les auteurs ont examiné l'effet de comédications administrées 1 mois avant ou après l'ICI sur les résultats du traitement et la survenue d'Elim.

L'utilisation d'antibiotiques, de glucocorticoïdes (dose journalière > 10 mg), d'inhibiteurs de la pompe à protons, de psychotropes, de morphine et d'insuline était associée à une réduction significative de la survie et de la réponse tumorale. Ces médicaments utilisés en association ont davantage diminué la survie qu'en monothérapie. Ces médicaments ont également été associés à une diminution de l'incidence des Elim. La co-administration de statines, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'aspirine et d'anti-diabétiques oraux n'a pas eu d'impact sur la survie des patients.

Cette étude a montré que les comédications influent à la fois sur la réponse au traitement par ICI et sur les Elim. L'impact des comédications pourrait être médié par le microbiote ou d'autres mécanismes immunomodulateurs. Dans la pratique clinique, les comédications doivent être évaluées avec attention au moment de la mise en route d'un traitement par ICI. Lorsque cela est possible, les médicaments exerçant un impact négatif sur les ICI doivent être évités.

Kostine M, Mauric E, Tison A, *et al.* Baseline co-medications may alter the anti-tumoural effect of checkpoint inhibitors as well as the risk of immune-related adverse effects. *Eur J Cancer* 2021 Nov;157:474-484.



MICROBIOTE VAGINAL

PROFILAGE DU MICROBIOTE VAGINAL POUR PRÉVENIR LES NAISSANCES PRÉMATURÉES

Prédire le risque de naissance prématurée avec une méthode simple, rapide et peu onéreuse est un véritable défi pour les obstétriciens. En effet, ces derniers ne disposent toujours pas de méthode fiable pour prédire cette complication clinique, qui constitue pourtant la première cause de décès chez les enfants de moins de 5 ans. Les facteurs de risque sont bien connus : une dysbiose vaginale associée à une inflammation locale.

Une équipe de chercheurs a eu l'idée d'utiliser leur méthode d'analyse récemment décrite – la DESI-MS (désorption-ionisation par électrobulbion couplée à la spectrométrie de masse) – pour identifier, en moins de 3 minutes et sans avoir besoin de préparer les échantillons, les métabolites présents dans la muqueuse cervicovaginale. Leurs hypothèses ? Le

métabolome ainsi caractérisé pourrait permettre de prédire la composition du microbiote vaginal et les réponses immunitaires et inflammatoires locales, et de contrôler leur évolution vers des états associés au risque de naissance prématurée. La DESI-MS a été utilisée pour analyser plus de 1 000 échantillons cervicovaginaux prélevés chez 365 femmes enceintes réparties en deux cohortes.

Parmi les métabolites détectés, 113 ont permis de faire la distinction entre deux types de microbiotes : l'un pauvre en lactobacilles et l'autre dominé par les lactobacilles, qui constituent un marqueur de bonne santé vaginale.

Le profil métabolique obtenu par DESI-MS a également permis de prédire les taux de différents marqueurs immunitaires (IL-1 β , IL-8, C3b/iC3b, IgG3, IgG2, MBL – Man-

nose-Binding Lectine) mesurés dans un sous-groupe de 391 femmes. Certains de ces marqueurs (C3b, IL-1 β , IgG2, IgG3) ont été retrouvés en grandes quantités dans les microbiotes vaginaux pauvres en lactobacilles, indiquant une activation de la réponse immunitaire innée et adaptative locale.

Dans une dernière série de tests, le profil métabolique vaginal obtenu par DESI-MS n'a pas permis de prédire de manière fiable le risque direct de naissance prématurée. Les chercheurs prévoient cependant des applications cliniques potentielles. Le suivi des métabolites vaginaux par DESI-MS pourrait permettre de détecter des modifications dans le microbiote vaginal ainsi que les marqueurs immunitaires locaux associés à la naissance prématurée.

Pruski P, Correia GDS, Lewis HV, *et al.* Direct on-swab metabolic profiling of vaginal microbiome host interactions during pregnancy and preterm birth. *Nat Commun.* 2021 Oct;12(1):5967.



Photo : Shutterstock

AVIS D'EXPERT

LE #BLUEPOOP-CHALLENGE

UNE MÉTHODE FIABLE POUR ÉVALUER LE TRANSIT INTESTINAL ?

Récemment, un nouveau défi viral est apparu sur les médias sociaux, notamment sur Twitter et Instagram : le #BluePoopChallenge. Ce défi consiste à manger des aliments de couleur bleue (plus précisément, deux muffins préparés avec du colorant alimentaire bleu roi) et à enregistrer combien de temps il faut pour voir des selles bleues dans vos toilettes.

Cette méthode s'est récemment révélée être un moyen simple et direct de mesurer le temps de transit intestinal. Il s'agit du temps que mettent les aliments à traverser notre tractus gastro-intestinal, de l'ingestion à l'évacuation, et il est généralement évalué pour mesurer la motilité intestinale, qui est un élément clé de la santé intestinale. Dans une étude récente [1] d'Asnicar et de ses collègues, publiée dans *Gut*, les auteurs ont évalué la méthode du colorant bleu comme marqueur du temps de transit intestinal, et son association avec des marqueurs de santé spécifiques (notamment la consistance et la fréquence des selles, la composition et la fonction du microbiome intestinal, et la santé cardiométabolique) chez 863 personnes en bonne santé.

Ils ont tout d'abord constaté que la consistance plus dure des selles, mesurée à l'aide du British Stool Chart, est associée à un temps de transit intestinal plus long

(> 5 jours en médiane pour le type 1), tandis que la consistance plus molle correspond à un temps de transit intestinal plus court (1 jour en médiane pour le type 6).

En outre, ils ont également constaté que le temps de transit intestinal est associé à plusieurs caractéristiques du microbiome intestinal. La diversité alpha, qui est un marqueur de la santé microbienne, était positivement corrélée au temps de transit intestinal. Un temps de transit intestinal plus long était associé à des taxons microbiens spécifiques, notamment *Akkermansia muciniphila* (une souche bénéfique aux propriétés métaboliques favorables), *Bacteroides* spp. et *Alistipes* spp. De manière générale, le temps de transit intestinal était associé aux caractéristiques du microbiome intestinal plus que la consistance ou la fréquence des selles.

Enfin, un temps de transit plus long était associé à la masse de graisse viscérale et aux réponses lipidiques et glycémiques postprandiales (deux facteurs de risque cardiovasculaire).

En conclusion, la méthode du colorant bleu semble être un marqueur simple et peu coûteux du temps de transit intestinal, qui s'est avéré être associé à des marqueurs de la santé humaine, notamment la diversité et la composition du microbiome intestinal, et à des facteurs de risque cardiovasculaire spécifiques. Il pourrait s'agir d'une méthode fiable pour évaluer le temps de transit intestinal en cas de



Par le Pr Gianluca Ianiro

Service de gastroentérologie, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli-IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italie

besoin, c'est-à-dire chez les patients souffrant de constipation).

La façon dont cette procédure est diffusée (expansion virale par les médias sociaux) laisse penser que de nombreux patients demanderont ce test aux médecins. Comme pour tous les examens demandés par les patients, je recommanderais d'abord une visite chez un professionnel de la santé spécialisé dans les maladies digestives pour éviter de faire du système D. Ensuite, si les médecins confirment la nécessité d'un test de temps de transit intestinal, la méthode du colorant bleu serait alors fiable et bon marché.

De futures évaluations, y compris des comparaisons avec d'autres méthodes d'évaluation du transit intestinal, sont nécessaires pour confirmer ces résultats et permettre un positionnement à grande échelle de cet outil dans l'arsenal diagnostique des troubles digestifs et nutritionnels.

« Comme pour tous les examens menés par les patients, je recommanderais d'abord une visite avec un professionnel de santé spécialisé dans les maladies digestives pour éviter de faire du système D »

Sources

1. Asnicar F, Leeming ER, Dimidi E, et al. Blue poo: impact of gut transit time on the gut microbiome using a novel marker. *Gut*. 2021 Sep;70(9):1665-1674.

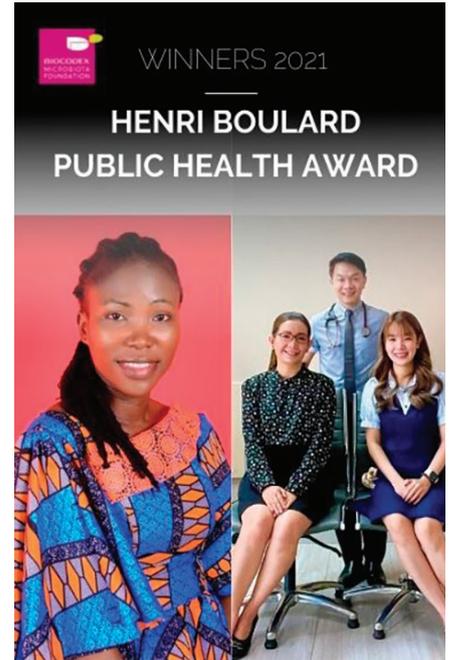
ACTUALITÉS

❖ BIODEX MICROBIOTA FOUNDATION

PRIX DE SANTÉ PUBLIQUE HENRI BOULARD 2021 : ET LES LAURÉATS SONT...

Quel est le point commun entre un projet nigérian qui s'attaque à la résistance aux antimicrobiens grâce à des moyens de contraception sûrs et un programme thaïlandais qui étudie l'altération des microbiotes retrouvés dans les eaux usées durant la pandémie de Covid-19 ? Tous les deux ont remporté le Prix de santé publique Henri Boulard 2021 ! Odeh Edith, pharmacienne nigériane, a ouvert un établissement de santé pour sensibiliser les femmes aux moyens de contraception les plus sûrs et lutter contre les idées reçues autour des gélules d'Ampiclox, utilisées comme contraceptif féminin au Nigeria. En effet, cet usage irrationnel d'antibiotiques peut mener à une dysbiose et à une

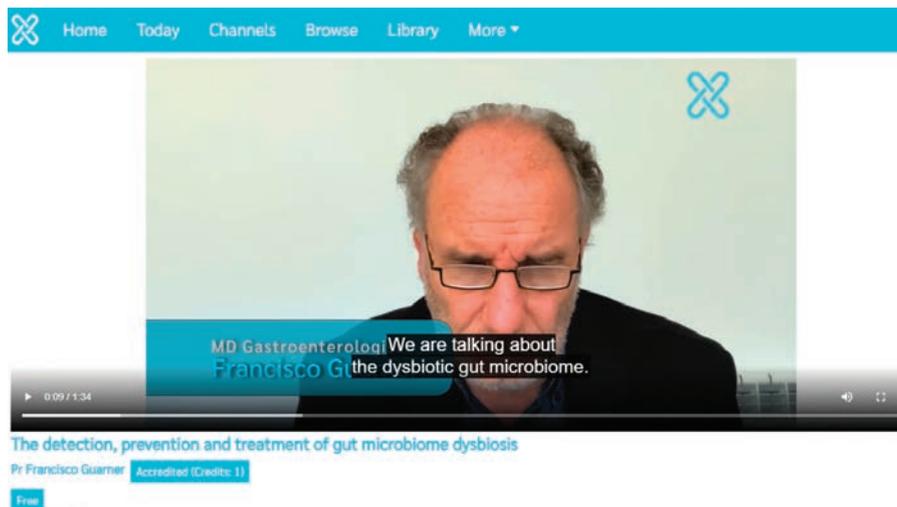
résistance aux antimicrobiens (RAM), avec un risque élevé d'infection et de graves complications. En Thaïlande, le Dr Krit Pongpirul lance un programme d'épidémiologie basé sur les eaux usées en mettant en relation le profil microbiotique de différents virus, champignons et bactéries en vue de prédire l'évolution de la pandémie de Covid-19 dans le pays sous la forme d'un outil de surveillance épidémiologique. Ces deux projets ont remporté la somme de 10 000 € chacun. Les candidatures pour l'édition 2022 sont désormais ouvertes : <https://www.biocodexmicrobiotafoundation.com/henri-boulard-award/call-for-projects-2022>.



❖ BIODEX MICROBIOTA INSTITUTE

UN NOUVEAU COURS XPEER POUR DÉTECTER ET TRAITER LA DYSBIOSE

Le troisième cours Xpeer de formation médicale continue est en ligne... et grâce à lui vous saurez tout sur la dysbiose !



Rendue possible grâce à une subvention sans restriction du Biocodex Microbiota Institute sur l'application Xpeer (Apple/Android) et animée par le Pr Francisco Guarner Aguilar (gastro-entérologue et chercheur senior à l'Institut de Recherche de Vall d'Hebron), cette session est intitulée « Détection, prévention et traitement de la dysbiose du microbiote intestinal ». Définition du microbiote intestinal, conséquences de ses dysfonctionnements et premières pistes de traitement... Cette session gratuite et accréditée est parfaite pour améliorer votre pratique quotidienne. Inscrivez-vous sur : <https://web.xpeer.app/web/en/courses/200?channelId=11>.

Rédacteurs en chef :

Dr Maxime Prost, MD

Directeur Affaires médicales France

Marion Lenoir, PhD

Responsable Affaires médicales internationales

Équipe éditoriale :

Perrine Hugon, PharmD, PhD

Responsable de la communication scientifique microbiote

Olivier Valcke

Responsable des relations publiques et de la rédaction

Emilie Fargier, PhD

Responsable de la communication scientifique microbiote

Synthèse :

Dr Vincent Trebassen

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert-Debré, APHP, Paris, France

Dr Pierre Ellul

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert-Debré, APHP, Immunologie-Immunopathologie-Immunothérapie, Pitié-Salpêtrière, U959 INSERM, Paris, France

Dr Alexis Mosca

Service de gastro-entérologie pédiatrique, Hôpital Robert-Debré, APHP, Paris, France

Pr Richard Delorme

Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Robert-Debré, APHP, Génétique humaine et fonctions cognitives, Institut Pasteur, UMR3571 CNRS, Université Paris Cité, Paris, France

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 Conceição Calhau

NOVA Medical School, Université nouvelle de Lisbonne, Portugal

Pr Pedro Povoia

NOVA Medical School, Université nouvelle de Lisbonne, Portugal ; Unité de réanimation polyvalente, Hôpital São Francisco Xavier, CHLO, Lisbonne, Portugal ; Centre d'épidémiologie clinique, OUH Odense, Hôpital universitaire, Danemark

Retour de congrès :

Pr Eamonn M M Quigley

Centre des maladies digestives Lynda K et David M Underwood, Division de Gastro-entérologie et d'Hépatologie, hôpital méthodiste de Houston et Weill Cornell Medical College, Houston, Texas, États-Unis

Revue de presse :

Pr Markku Voutilainen

Faculté de médecine de l'Université de Turku, gastro-entérologie, Hôpital universitaire de Turku, Finlande

Avis d'expert :

Pr Gianluca Ianiro

Service de gastro-entérologie, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli-IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italie

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 : Faecalibacterium prausnitzii bacteria, gettyimages

ISSN : 2782-0416

BIOCODEX
Microbiota Institute