MICROBIOTA

16 NEWSLETTER BIOCODEX | SEPTEMBRE 2022





SOMMAIRE

∴4 SYNTHÈSE

MICROBIOTE INTESTINAL ET TROUBLES LIÉS AU STRESS

- ARTICLES COMMENTÉS
 - RUBRIQUE ADULTE
 - RUBRIQUE ENFANT
- **∴12** MICROBIOTE & COVID-19

INTERACTION ENTRE MICROBIOTE
BUCCAL ET INFECTION PAR LE SARS-COV-2

14 RETOUR DE CONGRÈS

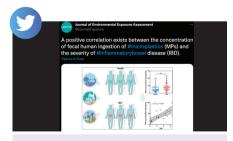
TEMPS FORTS DU 54^E CONGRÈS DE L'ESPGHAN

- **₹16** REVUE DE PRESSE
- AVIS D'EXPERT
 ■

ASSOCIATION ENTRE LES MICI ET LA PRÉSENCE DE QUANTITÉS IMPORTANTES DE MICROPLASTIQUES DANS LES SELLES

- **19** ACTUALITÉS ∴
 - BIOCODEX MICROBIOTA FONDATION
 - BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

QU'AVEZ-VOUS MANQUÉ SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX?



MICI ET MICROPLASTIQUES

Une étude récente révèle que les personnes qui présentent une forte concentration de microplastiques dans leurs selles étaient plus susceptibles de souffrir de MICI. Est-ce suffisant pour établir un lien de causalité lien de causalité ? Réponse : p.18 avec le Dr A. Caminero



JOURNÉE MONDIALE DU MICROBIOME 2022

En juin, le tweet WMD 2022 du Biocodex Microbiota Institute a généré le plus de partages et de commentaires avec 4 k engagements



ALTÉRATION DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LES COMPOR-TEMENTS LIÉS AUX TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

Par GMFH 17,1 k engagements

ÉDITO



Dr Maxime Prost, MD *Directeur Affaires médicales France*



Marion Lenoir, PhD Responsable Affaires médicales internationales

LES PREUVES SUGGÉRANT
QUE LE MICROBIOME INTESTINAL
EST ALTÉRÉ DANS LES TROUBLES
LIÉS AU STRESS NE CESSENT
DE CROÎTRE, DÉLIMITANT UN
PROFIL MICROBIEN INTESTINAL
SPÉCIFIQUE ASSOCIÉ AU DÉVELOPPEMENT DES TROUBLES LIÉS
AU STRESS. 33

hères lectrices, chers lecteurs.

L'axe intestin-cerveau. Si vous êtes un lecteur régulier de *Microbiota*, vous savez que la recherche met progressivement à jour le système de communication bidirectionnel entre le microbiome intestinal et le cerveau. Vous avez également lu que cette communication intestin-cerveau est essentielle pour mieux comprendre comment le microbiote intestinal est associé au développement de certaines maladies. Prenons l'exemple du syndrome de l'instestin irritable (SII). Même si la pathophysiologie du SII n'est pas entièrement comprise, on considère qu'il s'agit d'une communication bidirectionnelle altérée entre le tube digestif et le système nerveux central (voir la synthèse, *Microbiote* 13). Il existe un autre exemple de troubles neurodéveloppementaux complexes : les troubles du spectre autistique (TSA). Une fois encore, les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces troubles sont mal compris, mais certains résultats concordants suggèrent des interactions robustes entre le microbiote intestinal et le cerveau (voir la synthèse, *Microbiote* 15).

Dans ce numéro, le Pr. Sian Joanna Hemmings décrit un autre exemple de cette communication bidirectionnelle cruciale. Elle passe en revue la littérature actuelle sur l'axe microbiome-intestin-cerveau et explique comment ce système de communication bidirectionnel peut jouer un rôle dans l'étiologie des troubles liés au stress, tels que le syndrome de stress post-traumatique (SSPT), les troubles anxieux et le trouble dépressif majeur (TDM). Selon l'autrice, « les preuves suggérant que le microbiome intestinal est altéré dans les troubles liés au stress ne cessent de croître, délimitant un profil microbien intestinal spécifique associé au développement des troubles liés au stress. Ce profil microbien intestinal spécifique peut faciliter l'identification de biomarqueurs fiables du risque associé à la maladie et prédire la prédisposition à développer ces troubles ».

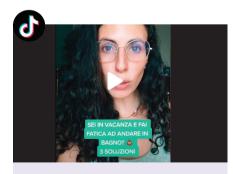
Communication entre l'axe intestin-cerveau, mais aussi interaction et association, ce triptyque est le fil conducteur de ce numéro de *Microbiota*. Qu'il s'agisse de l'association entre les MICI et les microplastiques dans les selles (par le Dr Alberto Caminero) ou de l'interaction entre le microbiote oral et le Covid-19 (par le Dr Jay Patel), c'est une évidence : tout est lié!



MICROBIOTE INTESTINAL
Par lavanguardia.com
4,4 k partages



MICROBIOTE ET SÉROTONINE Par Gisela Cobo 9,7 k engagements et 1k partages



COMMENT PRÉVENIR LA CONSTIPATION EN VACANCES Par le Dr Roberta Costanzo 6,2 k engagements



SYNTHÈSE

MICROBIOTE INTESTINAL ET TROUBLES LIÉS AU STRESS

Les troubles liés au stress, notamment le trouble de stress post-traumatique (TSPT), les troubles anxieux et le trouble dépressif majeur (TDM), sont des troubles psychiatriques fréquents dont le mécanisme pathogénique clé est une réponse dysfonctionnelle au stress. Ces troubles sont très complexes et invalidants, ils sont associés à une mortalité et une morbidité accrues. De nombreuses preuves incriminent le rôle du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques, y compris les troubles liés au stress. La définition d'un profil microbien intestinal spécifique associé au développement des troubles psychiatriques pourrait faciliter l'identification de biomarqueurs fiables du risque associé à la maladie et permettre de prédire la prédisposition à développer de tels troubles. En outre, le microbiote intestinal peut facilement être manipulé et pourrait donc offrir une option thérapeutique simple et durable pour soulager les symptômes des troubles liés au stress. Cet article passe en revue la littérature actuelle sur l'axe microbiome-intestin-cerveau et la manière dont ce système de communication bidirectionnel pourrait jouer un rôle dans l'étiologie du TSPT, du TDM et des troubles anxieux.



Par le Pr Sian M. J. Hemmings Département de psychiatrie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Stellenbosch, Tygerberg, Afrique du Sud

TROUBLES LIÉS AU STRESS

Les troubles psychiatriques sont des troubles chroniques invalidants qui entravent considérablement le fonctionnement quotidien et figurent parmi les dix principales causes de la charge de morbidité dans le monde [1]. L'exposition à des facteurs de stress environnementaux et à des traumatismes est associée à une incidence accrue du trouble de stress post-traumatique (TSPT), du trouble dépressif majeur (TDM) et des troubles anxieux [2, 3]. Ces troubles liés au stress sont associés à une mortalité accrue, une espérance de vie réduite, une forte comorbidité et une réponse variable à la pharmacothérapie de première intention. Il n'existe pas de biomarqueurs cliniquement exploitables pour ces troubles, ce qui complique encore leur diagnostic et leur traitement. Pour faciliter le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et d'éventuelles interventions, il est impératif de mieux comprendre les mécanismes biologiques qui sous-tendent ces troubles.

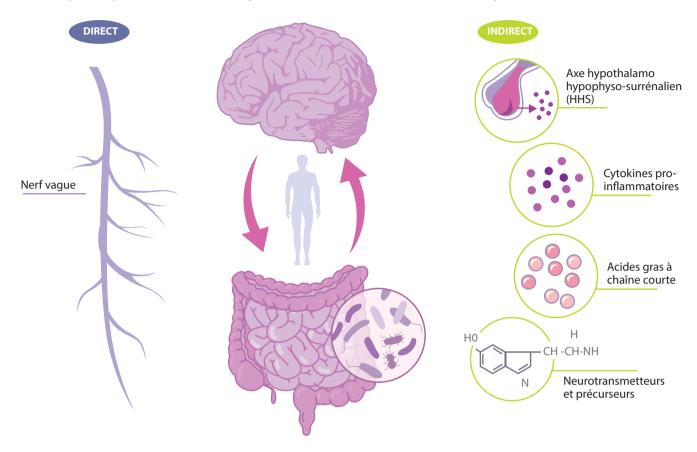
L'AXE MICROBIOME-INTESTIN-CERVEAU (MIC)

Le terme « microbiote » désigne les milliards de micro-organismes qui vivent en nous et sur nous. Le catalogue complet de ces microbes et de leurs gènes constitue le microbiome humain. Le microbiome intestinal, crucial pour le maintien de nombreux aspects de notre fonctionnement physiologique, est un système dynamique dont la composition est affectée par de nombreux facteurs, notamment la génétique de l'hôte, son âge, son régime alimentaire et son origine ethnique [4-6]. L'axe microbiome-intestin-cerveau (MIC) est un système de communication bidirectionnel complexe

▼ FIGURE 1

Moyens de communication directs et indirects dans l'axe microbiome-intestin-cerveau.

Axe HHS, cytokines pro-inflammatoires, acides gras à chaîne courte, neurotransmetteurs et leurs précurseurs.



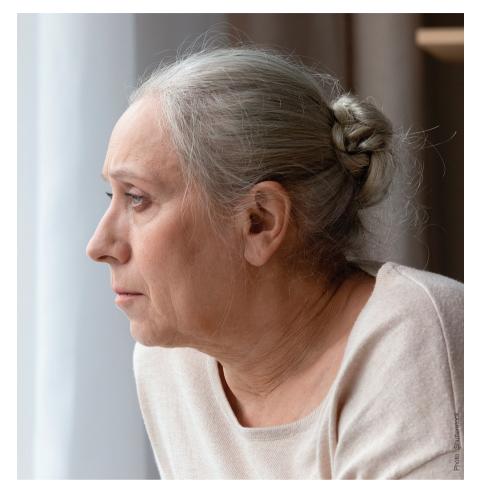
entre le microbiome intestinal, l'intestin et le système nerveux central (SNC), facilité par des voies de communication directes et indirectes (**Figure 1**).

Le nerf vague, principal nerf parasympathique du système nerveux autonome, établit un lien direct entre l'intestin et le cerveau, les afférences et efférences vagales facilitant l'interaction réciproque entre le système nerveux entérique et le cerveau. La communication indirecte au sein de l'axe MIC prend de nombreuses formes. Le microbiote produit plusieurs molécules d'origine microbienne, notamment des neurotransmetteurs et des métabolites. qui agissent en plusieurs endroits de l'organisme. Il a été constaté que nombre de ces molécules, dont la sérotonine (5-HT), régulent le comportement, les fonctions cérébrales et la santé. Près de 95 % de la 5-HT de l'organisme sont produits dans les cellules entérochromaffines qui tapissent l'intestin et les taux de 5-HT dans l'intestin sont influencés par des métabolites microbiens, notamment l'indole, les acides biliaires et les acides gras à chaîne courte (AGCC). La 5-HT produite dans l'intestin ne peut pas contourner la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ne peut donc pas affecter les taux de 5-HT dans le cerveau. Toutefois, des études chez l'animal suggèrent que les taux du précurseur de la 5-HT, le tryptophane, modulés par certaines bactéries intestinales, sont associés à la régulation de la neurotransmission de la 5-HT dans le cerveau [7].

Les études chez l'animal ont montré que les modifications des AGCC, un produit de la fermentation bactérienne des polysaccharides non digestibles par l'hôte, sont associées à l'exposition au stress chronique et à un comportement de type dépressif. Les AGCC sont impliqués dans un certain nombre de fonctions régulatrices, notamment la modulation de l'activité intestinale et de l'intégrité intestinale et l'activation de la microglie (cellules immunitaires innées du cerveau, qui jouent un rôle important dans la régulation de la survie et des réponses neuronales). Les AGCC sont capables de traverser la BHE et peuvent par conséquent affecter les fonctions cérébrales.



On a constaté que l'administration systémique de lipopolysaccharides (LPS), un composant majeur de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, entraîne une anxiété aiguë et une augmentation des symptômes de type dépressif, ainsi que des déficits cognitifs, et on a constaté que l'augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires induite par le LPS modifie l'activité neuronale dans les zones limbiques du cerveau. On a également constaté que le LPS induit une production accrue de cytokines dans le SNC. ce qui compromet l'intégrité de la BHE et entraîne une « fuite du cerveau ».



Il est bien établi que le microbiome intestinal joue un rôle important dans le développement des systèmes immunitaires périphérique et central et des preuves toujours plus nombreuses suggèrent qu'une inflammation accrue est associée aux troubles liés au stress. Un déséquilibre dans la composition microbienne intestinale peut compromettre l'intégrité de l'épithélium intestinal [8], augmentant la perméabilité intestinale et facilitant la translocation de bactéries, ou de composants bactériens, au travers de la barrière épithéliale vers la circulation systémique. Cela favorise une inflammation de bas grade, qui stimule l'expression accrue de cytokines pro-inflammatoires. Les cytokines pro-inflammatoires peuvent stimuler l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) pour qu'il sécrète du cortisol, ce qui peut encore augmenter la perméabilité intestinale. En effet, des preuves de dysfonctionnement des barrières intestinales et cérébrales ont été rapportées dans les troubles liés au stress.

ÉTUDE DU MICROBIOME INTES-TINAL DANS LES TROUBLES LIÉS AU STRESS : RÉSULTATS PRÉCLINIQUES ET CLINIQUES

Plusieurs études précliniques soutiennent l'idée que la composition du microbiome intestinal est associée aux troubles liés au stress. Les études utilisant des animaux sans germes (GF, microbiologiquement stériles) ont joué un rôle crucial dans notre compréhension de l'axe MIC. Dans leur étude fondamentale. Sudo et ses collèques [9] ont observé une réponse exagérée au stress, mise en évidence par des taux accrus de corticostérone, chez les souris GF par rapport aux témoins, après un stress de contrainte aigu. Cette réponse exagérée de l'axe HHS au stress a été normalisée par la mono-colonisation des souris GF avec Bifidobacterium infantum. Des études ont également montré qu'il est possible de transférer des phénotypes comportementaux de type anxieux entre deux souches de souris, au moyen d'une transplantation de microbiote fécal (TMF)



A. muciniphila est une bactérie anaérobie à Gram négatif, présente principalement dans la muqueuse intestinale, qui joue un rôle dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale ainsi que dans la régulation immunitaire et métabolique.

[10]. De même, plusieurs études ont fait état du développement de comportements de type dépressif et anxieux, ainsi que de l'altération des voies neuroendocriniennes et immunitaires, chez des rongeurs dépourvus de microbiote à la suite d'une TMF provenant d'humains souffrant de TDM, ce qui suggère un rôle causal du microbiote intestinal dans les comportements de type dépressif [11-13]. Les études chez l'animal ont également montré que l'exposition au stress peut provoquer des altérations durables du microbiome intestinal - deux études récentes ont fait état d'une diminution de l'abondance relative d'Akkermansia muciniphila au fil du temps dans le microbiome intestinal d'animaux stressés comparativement aux animaux témoins [14, 15]. On a constaté qu'A. muciniphila et la membrane externe de la bactérie (Amuc_1100) améliorent les comportements de type dépressif et augmentent les taux circulants de 5-HT.

Comparativement, peu d'études cliniques ont été conduites pour déterminer l'association entre le microbiome intestinal et les troubles liés au stress. Jusqu'à présent, les seules données publiées sur le microbiome intestinal dans le TSPT émanent de notre groupe de recherche [16], qui a montré qu'un consortium de quatre genres bactériens permettait de prédire le statut de TSPT avec une précision de 66,4 %. On a également montré que le diagnostic de TDM dans l'échantillon était associé à une augmentation de l'abondance relative du phylum Bacteroidetes. D'autres études indiquent que les taxons bactériens associés aux troubles à la fois dépressifs et anxieux sont caractérisés par une abondance relative plus élevée de taxons induisant un environnement pro-inflammatoire et par une abondance réduite de bactéries productrices d'AGCC [17].

Ce domaine de recherche n'en est toutefois qu'à ses débuts, actuellement limité par le manque de standardisation de l'analyse du microbiome intestinal, depuis la collecte des échantillons jusqu'au pipeline analytique. Dans de nombreux cas, les facteurs susceptibles de fausser les résultats, notamment le régime alimentaire, la prise de médicaments, l'origine ethnique et la génétique de l'hôte, n'ont pas été pris en compte dans les études examinées ci-dessus. En outre, la plupart des études réalisées étaient de type transversal, limitant notre capacité à démêler les causes des conséquences, et très peu d'entre elles ont examiné les mécanismes potentiels qui sous-tendent les associations.

MODULATION DE L'AXE MIC : LES PROBIOTIQUES

Le microbiome intestinal est traçable et peut être modulé, ce qui rend particulièrement intéressante la recherche de marqueurs du microbiome intestinal associés aux troubles liés au stress. Les *probiotiques* sont définis comme des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte; les *psychobiotiques* font référence aux probiotiques qui confèrent

un bénéfice sur la santé mentale, la cognition et le comportement. Des publications récentes ont indiqué des effets bénéfiques modérés des psychobiotiques dans le soulagement des symptômes dépressifs et anxieux dans des cohortes à la fois saines et cliniquement définies [18]. Il est toutefois important de rester prudent lors de l'interprétation des résultats des études actuelles, car celles-ci sont variables en ce qui concerne la formulation et la posologie des probiotiques, les caractéristiques de l'échantillon (phénotype clinique et sévérité de la dépression/anxiété) et la durée du suivi. De plus, les avantages des psychobiotiques par rapport aux antidépresseurs et leurs interactions avec ces derniers n'ont pas encore été étudiés de manière approfondie, même si certains résultats intéressants d'études précliniques suggèrent que certains probiotiques, lorsqu'ils sont administrés sous forme de préparations à souches multiples, ont des effets antidépresseurs similaires, voire parfois plus importants, que les antidépresseurs actuels administrés en première intention [19]. Ces psychobiotiques, s'ils sont utilisés conjointement avec des antidépresseurs, pourraient avoir une utilité particulière chez les personnes souffrant de dépression résistante au traitement.

CONCLUSION

Les preuves suggérant que le microbiome intestinal est modifié dans les troubles liés au stress ne cessent de s'accumuler et même si beaucoup de travail reste à faire dans ce domaine, la détermination d'un profil microbien intestinal spécifique associé au développement des troubles liés au stress pourrait faciliter l'identification de biomarqueurs fiables du risque associé à la maladie et permettre de prédire la prédisposition à développer ces troubles. Le microbiome intestinal peut facilement être manipulé et pourrait donc offrir une option thérapeutique simple et durable pour soulager les symptômes du TSPT, du TDM et des troubles anxieux.



Sources

^{•1.} GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Psychiatry 2022; 9: 137-50. • 2. van Praag HM. Can stress cause depression? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004; 28: 891-907. • 3. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. Neuropsychopharmacol 2010; 35: 169-91. • 4. De Filippo C, Cavaleiri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 14691-6. • 5. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. Nat Commun 2014; 5: 3564. • 6. Ayeni FA, Biagi E, Rampelli S, et al. Infant and Adult Gut Microbiome and Metabolome in Rural Bassa and Urban Settlers from Nigeria. Cell Rep 2018; 23: 3056-67. • 7. Clarke G, Grenham S, Scully P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Molecular Psychiatry 2013; 18: 666-73. • 8. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the problotic Bifdobacterium infantis in the maternal separation model of depression. Neuroscience 2010; 170: 1179-88. • 9. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituliary-adrenal system for stress response in mice. J Physiol 2004; 558: 263-75: 10. Bercik P, Denou E, Collins J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. J Psychiatr Res 2016; 82: 109-118. • 12. Liu S, Guo R, Liu F, Yuan Q, Yu Y, Ren F. Gut microbiota regulates depression-like behavior in rats through the neuroendocrine-immune-mitochondrial pathway. Neuropsychiatr Dis Treat 2020; 16: 859-69. • 13. Zheng



ARTICLE COMMENTÉ

RUBRIQUE ADUITE

EFFET IMMUNO-RÉGULATEUR **SOUCHE-DÉPENDANT DES CHAMPIGNONS** DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES **CHRONIQUES DE L'INTESTIN**

Commentaire de l'article de Li XV et al. Nature 2022 [1]

Le microbiote fongique (mycobiote) fait partie intégrante de la communauté microbienne complexe qui colonise le tractus gastro-intestinal des mammifères et joue un rôle important dans la régulation immunitaire. Bien que des altérations du mycobiote aient été liées à plusieurs maladies, y compris les maladies inflammatoires chronique de l'intestin (MICI), on ignore actuellement si les espèces fongiques identifiées par séquencage représentent des organismes vivants et si des champignons spécifiques ont des effets sur le développement des MICI. Les auteurs ont développé une plateforme translationnelle pour l'analyse fonctionnelle du mycobiote. En combinant le séquençage à haute résolution du mycobiote, la culturomique et la génomique fongiques, un système d'édition de souches fongiques basé sur CRISPR-Cas9, des tests d'immunoréactivité fonctionnelle in vitro et des modèles in vivo, cette plateforme permet d'examiner les interactions hôte-champignon dans l'intestin humain. Ils ont découvert une riche diversité génétique de souches opportunistes de Candida albicans qui dominent la muqueuse colique des patients atteints de MICI. Parmi ces isolats, les souches ayant une forte capacité à endommager les cellules immunitaires (souches HD) reflètent les caractéristiques de la maladie des patients atteints de rectocolite hémorragique et aggravent l'inflammation intestinale in vivo par des mécanismes dépendants de l'IL-1β. La réponse inflammatoire et antifongique des cellules T helper produisant de l'interleukine-17A (cellules T H17) induite par les souches HD dans l'intestin dépendaient de la candidalysine, une toxine peptidique sécrétée par C. albicans, pendant la transition d'un état commensal bénin à un état pathobiont. Ces résultats révèlent la spécificité de souche des interactions hôte-champignon dans l'intestin humain et mettent en évidence de nouvelles cibles diagnostiques et thérapeutiques pour les MICI.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET?

Des études basées sur le séquençage profond du mycobiote intestinal dans plusieurs cohortes de maladies fournissent des preuves cohérentes que la « dysbiose fongique » est une caractéristique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [2], dont les formes les plus répandues sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), et qui touchent des millions de personnes dans le monde. Les anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), qui sont dirigés contre le mannane de la paroi des



Par le Pr Harry Sokol

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

champignons, définissent les sous-types de MICI, puisque leur présence dans le sérum est associée à la MC mais pas à la RCH, ce qui établit un lien supplémentaire entre les champignons et les MICI. Candida est le genre fongique le plus répandu, et sa présence est systématiquement augmentée dans plusieurs cohortes de patients atteints de MICI analysées par séquençage du microbiote fécal [2]. Notamment, C. albicans dans l'intestin induit un ensemble d'anticorps antifongiques et agit comme un immunogène pour l'ASCA. Les espèces de Candida associées à la muqueuse intestinale sont détectées par les macrophages résidant dans l'intestin et ont donc le potentiel d'induire une immunité protectrice ou de déclencher une inflammation en fonction du contexte, de manière expérimentale [3]. Malgré ces preuves, on ignore actuellement si les champignons détectés par les technologies de séquencage dans la mugueuse intestinale humaine jouent un rôle essentiel dans l'orientation de l'immunité muqueuse ou dans l'évolution de la maladie inflammatoire de chaque patient. Il a été observé de manière répétée une absence d'association entre les changements dans la composition du mycobiote et la gravité de la maladie dans des cohortes de patients atteints de MICI, malgré une augmentation constante des espèces de Candida. Les auteurs ont donc émis l'hypothèse que la diversité fonctionnelle des souches de Candida détermine la relation hôte-champignons dans



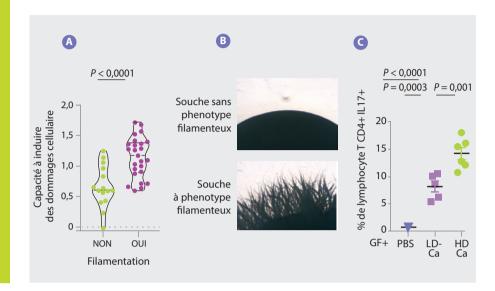
POINTS CLÉS

- Le mycobiote est altéré chez les patients atteints de MICI et Candida albicans a des effets pro-inflammatoires
- Les effets pro-inflammatoires de *C. albicans* sont variables d'une souche à l'autre et sont associés à la capacité d'induire des lésions cellulaires aux macrophages et à filamenter
- Les effets pro-inflammatoires de ces souches de *C. albicans* sont médiés par la production de candidalysine et l'induction de la production d'IL-1β
- C. albicans, la candidalysine et l'IL-1β sont des cibles thérapeutiques potentielles dans la RCH

▼ FIGURE 1

les capacité pro-inflammatoire de C. albicans sont variables d'une souche à l'autre.

- A. Les souche à phénotype de filamentation induisent des lésions cellulaires aux macrophages
- B. Souche sans et avec phénotype de filamentation
- ${f C}$. Les souris monocolonisées avec ${\it C. albicans}$ à fort pouvoir de filamentation induisent une réponse Th17 dans le colon



la muqueuse intestinale humaine avec un effet sur l'inflammation intestinale.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

En accord avec de nombreuse études, les auteurs ont tout d'abord observé que le mycobiote des patients atteints de RCH était enrichi en Candida albicans et, au contraire, appauvri en Saccharomyces. En situation d'altération de la réponse immune induite par une corticothérapie, C. albicans aggrave la sévérité de la colite chez la souris. Les auteurs ont ensuite isolé plusieurs souches de C. albicans à partir du mycobiote de sujets sains et de patients avec RCH et ont observé une grande hétérogénéité en termes de capacité pro-inflammatoire. Notamment, la capacité d'infliger des dommages cellulaires aux macrophages. qui sont une ligne de défense clé contre les champignons est variable d'une souche à l'autre. Les souches capables d'infliger des dommages cellulaires aux macrophages ont plus tendance à filamenter et ont des effets pro-inflammatoire in vivo en induisant une reponse Th17 (Figure 1).Les auteurs ont ensuite démontré qu'une grande part

de ces effets pro-inflammatoires était médiée par la sécrétion d'une toxine, la candidalysine, et l'induction de la production d'IL-1B. Les analyses suivantes ont révélé une forte corrélation entre la capacité pro-inflammatoire des souches isolées chez les patients atteints de RCH et l'activité inflammatoire de la maladie. En revanche, il n'y avait pas de corrélation entre le niveau d'inflammation intestinale et l'abondance globale de Candida albicans chez les patients. Ces résultats expliquent pourquoi la composition du mycobiote est mal corrélée aux caractéristiques des pathologies humaines et suggèrent que les capacités fonctionnelles (ici pro-inflammatoires) pourraient mieux expliquer la contribution du mycobiote à ces pathologies.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Cette étude montre que, à côté des analyses de composition du mycobiote, notamment par séquençage, une analyse au niveau fonctionnel est nécessaire pour comprendre sa contribution dans la pathologie et notamment dans les MICI. Si le rôle des souches pro-inflammatoires de

C. albicans, de la candidalysine et de l'IL-1β est confirmé dans la RCH, on peut imaginer cibler l'un de ces acteurs d'un point de vue thérapeutique, d'autant que plusieurs molécules sont déjà disponibles pour antagoniser la voie de l'IL-1β.

CONCLUSION

Cette étude suggère que la candidalysine est un déterminant clé de l'effet pro-inflammatoire de *C. albicans* dans l'intestin, et que les souches à forte capacité pro-inflammatoires agissent par des mécanismes dépendant de l'IL-1β. Les patients porteurs de souches à forte capacité pro-inflammatoire pourraient représenter une population cible pour un traitement bloquant l'IL-1β et/ou *C. albicans*.

Sources

^{• 1.} Li XV, Leonardi I, Putzel GG, et al. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease. Nature 2022; 603: 672-8. • 2. Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. Gut 2017; 66: 1039-48. • 3. Doron I, Leonardi I, Li XV, et al. Human gut mycobiota tune immunity via CARD9-dependent induction of anti-fungal IgG antibodies. Cell 2021; 184: 1017-1031.e14.



ARTICLE COMMENTÉ

RUBRIQUE ENFANT

L'INTÉGRATION DE BACTEROIDOTA ET LACHNOSPIRACEAE AU MICROBIOTE INTESTINAL À DES MOMENTS CLÉS DU DÉBUT DE LA VIE EST LIÉ AU DÉVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE DU NOURRISSON

Commentaire de l'article original d'Oliphant K et al. [1]

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dès les premiers mois de vie dans le développement de l'hôte et influence le fonctionnement du cerveau. Cette étude a examiné l'association entre la progression du microbiote intestinal dès la première semaine de vie et la croissance du périmètre crânien (HCG). Des échantillons fécaux ont été prélevés chaque semaine sur une cohorte de prématurés pour évaluer la composition du microbiote intestinal, en lien avec des données cliniques et des mesures du périmètre crânien. Les prématurés présentant des trajectoires HCG sous-optimales avaient une diminution de l'abondance/prévalence de Bacteroidota et Lachnospiraceae, indépendamment de la morbidité et de la restriction calorique. Cet article montre que leur intégration dans le microbiote intestinal doit se produire tôt pour un neurodéveloppement optimal.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Les troubles du développement neurologique sont fréquents chez les jeunes enfants, touchant jusqu'à 8,4 % des moins de 5 ans dans le monde. La croissance du périmètre crânien (HCG) est un marqueur corrélé au développement neurologique précoce.

Il est important de rechercher des facteurs environnementaux qui pourraient être modifiés pour réduire les troubles du développement neurologique. Les études interventionnelles en nutrition n'ont pas montré de résultats significatifs sur le neurodéveloppement (ex : bénéfice de l'allaitement maternel). Les auteurs se sont intéressés au microbiote intestinal (MI) car sa mise

en place au cours des premiers mois de vie ainsi que l'utilisation des antibiotiques durant la première année sont associées à différentes pathologies dont les troubles du neurodéveloppement plus tard dans l'enfance, notamment les troubles de l'attention avec hyperactivité et du spectre autistique.

L'objectif de l'étude était de rechercher si les caractéristiques du MI précoce étaient associées à une trajectoire suboptimale de HGT (SHCGT).

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Des nouveau-nés nés < 37 semaines d'âge gestationnel (service de néonatologie de Chicago) ont été inclus entre janvier 2010



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

et décembre 2018. La trajectoire HCG était la différence en z-score du périmètre crânien mesuré à 36 semaines d'aménorrhée (SA) et à la naissance ; les intervalles de 0,5 z-score définissaient les groupes ayant une trajectoire HCG appropriée (AHCGT) ou altérées (SHCGT, minime, modérée et sévère).

La diversité β du MI différait significativement entre les nourrissons SHCGT et AHCGT, de même que le changement d'abondance des taxas dans les selles, à 30 SA. La baisse > 0,5 z-score de HCG survenait entre 31 et 36 SA dans les groupes SHCGT. Cela suggère qu'un MI « immature » précède la SHCGT.

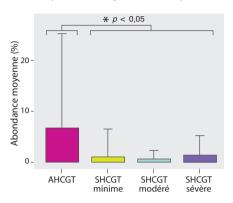
Les nourrissons SHCGT avaient une abondance significativement diminuée de *Bacteroidota* (p = 0,0009) (**Figure 1**) et *Lachnospiraceae* (p = 0,009), entre 31 et 36 SA, ce qui pourrait entraîner une diminution de la capacité d'utilisation des hydrates de carbone par ces taxas. La prévalence de la famille des *Ruminococcaceae* (p = 0,007) était attribuée à l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* (p = 0,004), 48 % chez AHCGT vs 8 % chez SHCGT. À noter une augmentation des Firmicutes dans les SHCGT de 24 à 30 SA (p = 0,009) mais sans différence des sous-taxas.

L'analyse des paramètres cliniques a montré que les changements de HCG n'étaient pas dus à des restrictions caloriques. Les enfants des groupes SHCGT avaient plus de morbidités que les AHCGT : entérocolite ulcéro-nécrosante (p = 0,0006), lésions neurologiques sévères (p = 0,01), sepsis

▼ FIGURE 1

Différence d'abondance de Bacteroidota en fonction des trajectoires de croissance du périmètre crânien.

Bacteroidota (ensemble complet de données)



(p = 0,03). Toutefois, les méthodes d'analyse statistique utilisées, comme la forêt d'arbre décisionnels, avec permutations, a montré que les facteurs les plus importants associés aux trajectoires HCG étaient les caractéristiques du MI plutôt que les morbidités associées, que ce soit de 24 à 30 SA ou de 31 à 36 SA (Figure 2). Chez les nourrissons n'ayant pas de morbidités sévères, les différences de Bacteroidota et Lachnospiraceae étaient toujours présentes, mais l'abondance d'Actinobacteriota était significativement plus importante chez les AHCGT et minime SHCGT que chez les SHCGT modéré et sévère.

Le mode d'accouchement a plus d'effet sur les trajectoires HCG que les facteurs influencant le MI comme la nutrition entérale et les traitements antibiotiques. Cela est lié à la transmission du MI au moment de l'accouchement puisque l'abondance de Bacteroidota est plus grande chez les nourrissons nés par voie basse que chez ceux nés par césarienne. Par ailleurs, parmi les nourrissons nés par voie basse, ceux qui avaient une SHCGT avaient une diminution de l'abondance des taxas précédemment décrits comme liés aux trajectoires HCG, par rapport aux AHCGT. En outre, le terme de la naissance est un facteur important puisque tous les nourrissons SHCGT nés par voie basse étaient nés < 27 semaines d'âge gestationnel, alors que seulement 17 % des AHCGT nés par voie basse étaient nés < 27 semaines d'âge gestationnel.

QUELLES SONT LES CONSÉ-**QUENCES EN PRATIQUE?**

La SHCGT débuterait donc par une réduction de l'abondance de Bacteroidota et Lachnospiraceae, puis s'aggraverait avec la réduction d'Actinobacteriota.

La naissance par voie basse permet de transmettre par voie verticale *Bacteroidota*.

Il faudra toutefois être vigilant chez les nouveau-nés nés avant 27 semaines d'âge gestationnel car même ceux nés par voie basse semblent plus à risque de SHCGT.

Des études visant à optimiser le MI dès les premiers jours de vie chez les grands prématurés pourraient permettre de confirmer et de préciser ces résultats.



POINT CLÉ

· La colonisation de l'intestin. précocement chez le prématuré, par Bacteroidota et Lachnospiraceae améliorerait le développement neurologique, via certaines voies métaboliques (hydrates de carbone, acides aminés)

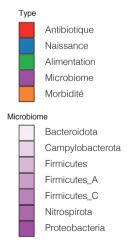
CONCLUSION

Le microbiote intestinal est un facteur important influençant la trajectoire de croissance du périmètre crânien. La mise en place très précocement de certaines bactéries (Bacteroidota et Lachnospiraceae), favorisée par un accouchement par voie basse, pourrait permettre de réduire les troubles du neurodéveloppement.

▼ FIGURE 2

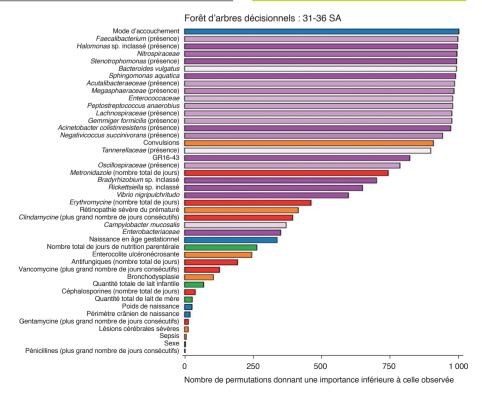


Influence du microbiote fécal et de facteurs cliniques sur la croissance du périmètre crânien entre 31 et 36 SA.



✓ Source

1. Oliphant K, Ali M, D'Souza M, et al. Bacteroidota and Lachnospiraceae integration into the gut microbiome at key time points in early life are linked to infant neurodevelopment. Gut Microbes 2021; 13: 1997560.





MICROBIOTE & COVID-19



Par le Dr Jay Patel

Institut Usher des sciences de la santé de la population et de l'informatique, Université d'Édimbourg, Royaume-Uni

∴ INTERACTION ENTRE MICROBIOTE BUCCAL ET INFECTION PAR LE SARS-COV-2

La bouche héberge une charge bactérienne élevée et diverse intégrée dans des matrices extracellulaires. Une mauvaise hygiène bucco-dentaire peut faciliter les changements dysbiotiques dans ces biofilms polymicrobiens, favorisant la colonisation et la prolifération d'espèces bactériennes de plus en plus pathogènes. Si l'on connaît le rôle du microbiote dans l'inflammation, des études récentes suggèrent que la dysbiose du microbiote buccal pourrait être associée à la sévérité et la durée des symptômes de la Covid-19. Chez les patients concernés, le maintien ou le renforcement des pratiques d'hygiène bucco-dentaire pourrait améliorer les résultats cliniques.

L'HISTOIRE D'UN PARTENARIAT MALÉFIQUE

On sait que les infections virales précipitent les co-infections bactériennes. La majorité des décès survenus lors de la pandémie de grippe de 1918 étaient directement attribuables à une pneumonie bactérienne secondaire [1]. Par ailleurs, les résultats cliniques sévères de la pandémie de grippe H1N1 de 2009 étaient associés à des co-infections bactériennes [2]. Le défi que représente la co-pathogenèse virale-bactérienne lors des épidémies de maladies infectieuses peut considérablement compliquer la réponse globale, retarder la récupération et accélérer la résistance aux antimicrobiens. Heureusement, les résultats d'une étude de cohorte multicentrique portant sur près de 50 000 patients ont révélé que peu d'infections bactériennes ont été signalées chez les patients hospitalisés pour Covid-19 [3]. Il convient toutefois de noter que le diagnostic des co-infections est complexe, car les organismes peuvent se présenter avant l'infection virale, dans le cadre d'une infection chronique sousjacente ou être contractés par voie nosocomiale [4].

LE MICROBIOTE BUCCAL : DE L'EUBIOSE À LA DYSBIOSE

La cavité buccale et les voies respiratoires supérieures hébergent une charge bactérienne élevée et richement diversifiée. À l'état sain, le microbiome buccal maintient une relation finement équilibrée et harmonieuse, mais de petits changements dans les comportements habituels peuvent entraîner des modifications écologiques substantielles de cette symbiose. Une mauvaise hygiène bucco-dentaire peut rendre l'environnement pathogène, faisant passer le microbiome dans un état de dysbiose, où les conditions de processus pathologiques se trouvent renforcées [5, 6].

La maladie parodontale, c'est-à-dire l'inflammation chronique des gencives, est principalement due aux composants inflammatoires du biofilm et elle modifie l'architecture des tissus gingivaux en créant des micro-ulcères. Ceux-ci forment une communication entre la cavité buccale et le sang, ce qui conduit à ce que des activités courantes, comme la mastication, l'utilisation de fil dentaire et le brossage des dents, induisent une bactériémie. Les bactéries buccales et les médiateurs inflammatoires sont ensuite largement disséminés dans le sang et atteignent les organes vitaux. Les preuves disponibles montrent que l'exposition à la bactériémie peut être extrêmement préjudiciable et contribue à une inflammation systémique de bas grade qui précipite les états inflammatoires [5]. Par ailleurs, la parodontite est un facteur aggravant de l'incidence du diabète de type II et la dysbiose du microbiote buccal est impliquée dans les affections parodontales et métaboliques (maladies cardiovasculaires, dyslipidémies...) [7].

DYSBIOSE BUCCALE ET SÉVÉRITÉ DE LA COVID-19, Y A-T-IL UN LIEN?

Les recherches sur cette association sont limitées, mais les quelques études existantes indiquent des liens intéressants. Une étude transversale en double aveugle portant sur 303 patients atteints de Covid-19 confirmée par PCR en Egypte a examiné l'interaction entre trois facteurs: 1)

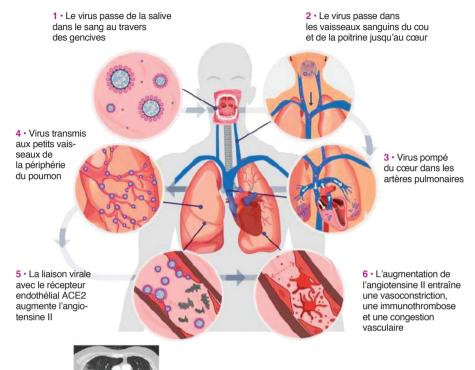
l'hygiène bucco-dentaire; 2) la sévérité de la Covid-19; et 3) les valeurs de la protéine C réactive (CRP). La CRP est un marqueur de l'hyperinflammation, l'hypothèse a donc été émise que les patients présentant des taux élevés de CRP auraient un pronostic plus défavorable en cas de Covid-19 [8]. Les chercheurs ont constaté qu'une mauvaise santé bucco-dentaire était corrélée à des valeurs de CRP plus élevées et une période de récupération plus longue.

Une étude cas-témoins (non appariée) portant sur 568 patients au Qatar a révélé que la parodontite était associée à des complications sévères de la Covid-19, notamment une augmentation de 3,5 fois du besoin d'un respirateur, de 4,5 fois du risque d'admission en soins intensifs et de 8,8 fois du risque de décès [9]. Même si ces résultats ne suggèrent pas de lien de causalité et que d'autres facteurs peuvent être impliqués, les associations sont frappantes et justifient de se poser des questions supplémentaires sur le rôle véritable de la dysbiose buccale sur les résultats de la Covid-19.

Cette relation largement hypothétique repose sur un certain nombre de facteurs qui ont une pertinence commune dans la physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV-2 et de la parodontite. Par exemple, les preuves radiologiques pulmonaires de processus pathologiques vasculaires primaires suggèrent un axe oral-vasculaire-pulmonaire formant une voie d'infection directe, en plus de la délivrance vasculaire directe aux vaisseaux pulmonaires (Figure 1) [10]. Deuxièmement, les analyses métagénomiques ont déterminé que les voies respiratoires supérieures – un site anatomique initial clé de l'infection sont riches en espèces bactériennes impliquées dans les maladies buccales et souligné le rôle de la cavité buccale comme réservoir viral naturel. Troisième facteur, la survie adéquate du virus dans le biofilm sous-gingival et la capacité de translocation du virus de la salive vers la poche parodontale, qui contribuent toutes deux à l'échappement à la réponse immunitaire de l'hôte. Quatrièmement, l'abondance des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 sur les composants clés de l'axe oral-vasculaire-pulmonaire.

▼ FIGURE 1

Un modèle hypothétique schématique pour une voie d'infection orale-vasculaire-pulmonaire [10].



7 • La congestion vasculaire entraîne une dilatation anormale des vaisseaux sanguins. Le dysfonctionnement endothélial entraîne une opacification en verre dépoli. Les bases et les bords du poumon sont principalement touchés

UNE BONNE HYGIÈNE BUCCO-DENTAIRE

Quelle que soit la nature précise des micro-organismes buccaux impliqués dans la physiopathologie de la Covid-19, une bonne hygiène bucco-dentaire doit être encouragée compte tenu de ses effets bénéfiques connus sur la santé buccale et la santé générale. Un brossage soigneux des dents deux fois par jour, un nettoyage interdentaire et l'utilisation d'un bain de bouche complémentaire sont des mesures relativement simples qui vont perturber le biofilm, maintenir une flore symbiotique et diminuer la concentration du virus dans la salive.

CONCLUSION

En résumé, le rôle d'une mauvaise hygiène bucco-dentaire sur la sévérité des résultats de la Covid-19 est peu étudié et peu clair. Toutefois, le rôle potentiel d'une interaction cliniquement pertinente est une déduction logique. Le maintien ou l'amélioration des pratiques d'hygiène bucco-dentaire présente des avantages évidents pour la santé bucco-dentaire et la santé générale et pourrait également, au cours des infections par le SARS-CoV-2, améliorer le pronostic de la maladie.

A Sources

^{• 1.} Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: 962-70.
• 2. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1). *BMC Infect Dis* 2018; 18: 637. • 3. Russellislend with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2021; 2: e354-e365. • 4. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e11. • 5. Patel J, Sampson V. The role of oral bacteria in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e105. • 6. Patel J, Woolley. J. Necrotizing periodontal diseases: Oral manifestation of COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e105. • 6. Patel J, Woolley. J. Necrotizing periodontal diseases: Oral manifestation of COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e105. • 6. Patel J, Woolley. J. Necrotizing periodontal diseases: Oral manifestation of COVID-19. *Lancet Microbe* 2021; 27 (Suppl 3): 768-9. • 7. Ming Pater P





RETOUR DE CONGRÈS





Le 54e congrès annuel de l'ESPGHAN s'est tenu du 22 au 25 juin 2022 dans la belle ville de Copenhague. C'était la première fois que le congrès avait lieu de nouveau en présentiel après deux années de restrictions dues à la pandémie de Covid. Ce fut une excellente occasion de rencontrer des experts en gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques du monde entier pour partager les connaissances, les recherches et de nouvelles idées intéressantes. Le but de cet article est de mettre en lumière quelques-uns des thèmes abordés concernant le microbiome.

LE VIROME

Le Pr Dennis Sandris Nielsen nous a présenté le virome, un ensemble de virus que nous portons, qui est un domaine de recherche émergent qui semble jouer un rôle important dans la santé et les maladies humaines. L'analyse d'échantillons fécaux montre qu'environ 6 % de l'ADN retrouvé n'est pas d'origine bactérienne, mais d'origine virale. Pour chaque bactérie présente dans le corps humain, un virus lui correspond. Comme le microbiome, le virome est influencé par des facteurs pré-, péri- et post-natals (alimenta-

tion, environnement, fratrie, médicaments, etc.). Ces virus sont donc omniprésents dans l'intestin et jouent un rôle clé dans la régulation du microbiome intestinal. Les bactériophages sont un type de virus qui s'attaquent aux bactéries d'une manière spécifique à l'hôte. Deux types différents d'interactions sont décrits : la dynamique « kill the winner (tuer le vainqueur) » et la dynamique « piggyback the winner (sur les épaules du vainqueur) ». Selon la première dynamique, les bactériophages attaquent la bactérie, injectent leur ADN et



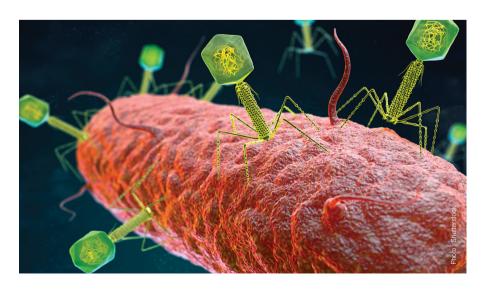
Par le Pr Koen Huysentruyt

Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, Centre pédiatrique de Bruxelles pour la réhabilitation intestinale (Brussels Centre for Intestinal Rehabilitation in Children, B-CIRC), Belgique



JUIN 2022

utilisent la bactérie comme hôte pour créer de nouvelles particules phagiques après la lyse de la cellule. L'orateur fait une analogie avec les lions et les gazelles dans la savane, soit une dynamique de diversité constante, la destruction des concurrents de niche, le *shunt* ou court-circuit phagique et le renouvellement bactérien et la pression sur l'hôte pour la diversification des récepteurs de phages. Selon la seconde dynamique, le virus accompagne le vainqueur, en intégrant son ADN dans le génome de la bactérie, en modifiant la



cellule hôte et en la rendant plus efficace. faisant ainsi du vainqueur un vainqueur. Une étude sur les échantillons fécaux d'une population de nourrissons en bonne santé au Danemark a identifié plus de 10 000 espèces virales appartenant à 248 familles virales. Fait notable, 232 de ces familles n'avaient pas été décrites auparavant, ce qui conforte l'hypothèse selon laquelle seule la partie émergée de l'iceberg a jusqu'à présent été découverte [1]. Les questions posées sont celles de l'implication sur la santé humaine et du rôle éventuel dans la maturation du système immunitaire. Le déséquilibre du virome intestinal pourrait jouer un rôle dans le développement de maladies (comme les MICI à début très précoce, l'ECN, etc.).

CÉSARIENNE ET MICROBIOME

Le mode d'accouchement joue un rôle clé dans la formation précoce du microbiome intestinal. Les bébés nés par voie vaginale sont exposés à des souches bactériennes différentes de celles auxquelles sont exposés les bébés nés par césarienne, avec pour conséquence une colonisation différente. De plus, la réalisation d'une césarienne est le plus souvent due à une urgence fœtale. Ces bébés sont plus susceptibles d'avoir un pH du sang ombilical faible, ce qui entraîne une réduction de la perméabilité des jonctions serrées et favorise la dysbiose.

L'allaitement maternel semble contrecarrer l'effet délétère de la césarienne sur le microbiote et reste la référence en matière de nutrition infantile. Toutefois, les femmes qui accouchent par césarienne sont moins susceptibles d'allaiter ou bien elles débutent l'allaitement plus tardivement et les nourrissons sont alors nourris au lait maternisé. C'est pourquoi les chercheurs sont constamment à la recherche du cocktail parfait de pré, pro, syn ou postbiotiques permettant de mimer le microbiome intestinal d'un nourrisson allaité.

Le Dr Eduardo López-Huertas a parlé d'une souche de *Lactobacillus fermentum* et montré des résultats prometteurs chez des nourrissons nés par césarienne. Dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé (ECR), les auteurs ont analysé les échantillons de selles de nourrissons nourris avec une formule symbiotique contenant *L. fermentum* et des GOS et ils

ont trouvé des ressemblances majeures avec les échantillons fécaux de nourrissons allaités (plus de bifidobactéries, pH fécal plus faible) [2]. En outre, une méta-analyse récente (3 essais) a montré que L. fermentum réduisait l'incidence des infections gastro-intestinales de 73 % chez les nourrissons nés par césarienne. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour étudier les avantages possibles dans la prévention de maladies potentielles, comme les infections du tractus gastro-intestinal ou des voies respiratoires, en particulier chez les bébés nés par césarienne, qui ont un microbiome intestinal défavorable [3].

LES HMO DANS LES PRÉPARA-TIONS POUR NOURRISSONS ET LE MICROBIOME

Le Dr Giles Major nous a fait part de son point de vue sur le lien entre les glycanes et le microbiome intestinal. Les glycanes ou oligosaccharides du lait maternel (human milk oligosaccharides, HMO) affectent la composition globale du microbiome intestinal. Le lait maternel est composé de nombreux HMO différents dont la concentration dans le lait maternel varie en fonction de l'origine ethnique de la mère ainsi qu'au cours de la croissance de l'enfant. En étudiant le microbiome

intestinal à un âge précoce, nous constatons une prédominance des bifidobactéries chez les nourrissons allaités par rapport aux nourrissons nourris au lait maternisé. Ces bifidobactéries sont importantes car elles absorbent du carbone et produisent des acides gras à chaîne courte qui modulent la perméabilité de la barrière intestinale. Leur source de carbone sont les HMO et le microbiome joue un rôle dans la digestion de ces HMO au travers de la présence de CAZymes. Ainsi, les CAZymes que vous possédez détermineront les alycanes que vous pourrez digérer et le type de glycanes dont un enfant est nourri orientera la maturation du microbiome au début de la vie.

Un ECR est conduit, dans lequel un groupe témoin de nourrissons nourris au lait maternisé est comparé à un groupe test recevant un mélange 5-HMO. L'essai est toujours en cours, mais les résultats préliminaires montrent que la diversité microbienne intestinale globale était significativement différente dans le groupe témoin par rapport au groupe test, dans lequel la composition du microbiome se rapprochait de celle des nourrissons allaités. L'orateur suggère que cela pourrait être la conséquence de la promotion des bifidobactéries, mais il ne s'agit pour l'instant que d'une hypothèse.



[✓] Sources

^{• 1.} Shah SA, Deng L, Thorsen J, et al. Hundreds of viral families in the healthy infant gut. bioRxiv 2021: 2021.07.02.450849. • 2. Maldonado J, Gil-Campos M, Maldonado-Lobón JA, et al. Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with Lactobacillus fermentum CECT5716 Lc40 or Bifidobacterium breve CECT7263: a randomized controlled trial. BMC Pediatr 2019; 19: 361. • 3. Pastor-Villaescusa B, Blanco-Rojo R, Olivares M. Evaluation of the Effect of Limosilactobacillus fermentum CECT5716 on Gastrointestinal Infections in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Microorganisms 2021; 19(7).



REVUE DE PRESSE

MICROBIOTE INTESTINAL

ASSOCIATIONS INTER-COHORTES ENTRE LE MICROBIOME INTESTINAL ET LA RÉPONSE AUX INHIBITEURS DE POINT DE CONTRÔLE IMMUNITAIRE DANS LE MÉLANOME AVANCÉ

Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire (ICI) ont considérablement amélioré le traitement du mélanome avancé. Toutefois, les patients ne répondent pas tous au traitement, ce qui pourrait être lié au microbiote intestinal. Lee et al. ont réalisé un séquençage métagénomique shotgun d'échantillons fécaux provenant de cinq cohortes européennes naïves d'ICI, comprenant au total 165 patients atteints de mélanome cutané avancé. En raison des différences cliniques et mutationnelles entre les cohortes, celles-ci ont été analysées séparément et n'ont pas été regroupées. Les auteurs ont trouvé une différence significative dans la composition du microbiote intestinal entre les répondeurs et les non-répondeurs dans la cohorte PRIMM-UK, mais pas dans la cohorte PRIMM-Netherland (NL). De plus, en analysant les bases de données accessibles au public (n = 147 échantillons métagénomiques), il est clairement apparu que la reproductibilité des prédictions de réponse entre les cohortes était limitée. Aucune bactérie unique n'était un biomarqueur parfaitement constant de la réponse aux ICI dans tous les ensembles de données. Toutefois, un panel d'espèces microbiennes, incluant Bifidobacterium pseudocatenulatum, Roseburia spp. et Akkermansia muciniphila, a été identifié dans l'étude comme étant associé aux répondeurs. En ce qui concerne les gènes fonctionnels du microbiote, par exemple l'ADN adénine méthylase, ils étaient augmentés chez les répondeurs. En conclusion, bien qu'un panel potentiel de biomarqueurs microbiens montrant la réactivité au traitement par ICI ait été identifié, des études futures sur des cohortes plus vastes sont nécessaires. En outre, plusieurs facteurs cliniques doivent être considérés comme étant des facteurs de



Par le Pr. Satu Pekkala Chercheur à l'Académie de Finlande, Faculté des sciences du sport et de la santé, Université de Jyväskylä, Finlande

confusion lors de l'évaluation des biomarqueurs qui pourraient être utiles pour le diagnostic.

Lee KA, Thomas AM, Bolte LA, et al. Cross-cohort gut microbiome associations with immune checkpoint inhibitor response in advanced melanoma. Nat Med 2022: 28: 535-44.



AKKERMANSIA MUCINIPHILA INTESTINAL PRÉDIT LA RÉPONSE CLINIQUE AUX ANTI-PD-1 CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES AVANCÉ

De nombreux patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ne répondent pas au traitement par inhibiteurs de *checkpoint* (ICI), tels que les anti-PD-1. Des preuves récentes montrent que certains membres du microbiote intestinal, en particulier *Akkermansia muciniphila*, peuvent influencer l'efficacité des

ICI chez les patients atteints de CPNPC. De plus, la résistance au traitement a été associée à un microenvironnement tumoral moins inflammatoire. L'étude prospective multicentrique de Derosa et al. a inclus 338 patients atteints de CPNPC avancé traités par ICI afin de déterminer si les profils métagénomiques du micro-

biote intestinal pouvaient expliquer la réponse au traitement. Ils ont montré qu'une plus grande abondance d'*Akkermansia* dans les échantillons fécaux initiaux était associée à un taux de réponse plus élevé au traitement par ICI, lui-même étant associé à un bénéfice clinique (augmentation de la survie). De plus, la présence

d'Akkermansia était associée à d'autres modifications du microbiote intestinal potentiellement pertinentes pour le pronostic. Plusieurs gènes tumoraux exprimés de manière différentielle étaient liés à la réponse aux anti-PD-1, ce qui suggère qu'Akkermansia pourrait favoriser la migration des lymphocytes T auxiliaires vers le microenvironnement tumoral. Afin de démontrer avec certitude qu'Akkermansia pourrait surmonter la résistance aux ICI, les auteurs ont inoculé deux souches différentes d'A. muciniphila à des souris qui avaient préalablement bénéficié d'une transplantation de microbiote fécal issu d'un patient résistant aux anti-PD-1. Par rapport aux souris témoins, les deux souches ont permis de restaurer la réponse au traitement. Cette étude est de loin la plus vaste analyse métagénomique prospective avant validé Akkermansia comme facteur pronostique potentiel pour les patients atteints de CPNPC traités par ICI et démontré le potentiel mécaniste d'Akkermansia.

→ Derosa L, Routy B, Thomas Am et al. Intestinal Akkermansia muciniphila predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Nat Med 2022: 28: 315-24.



TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FÉCAL POUR LES TROUBLES BIPOLAIRES: UNE ÉTUDE DE CAS DÉTAILLÉE

La seule indication approuvée de la TMF est l'infection récurrente à *Clostridioides difficile*. Toutefois, l'implication du micro-



biote intestinal dans de nombreuses autres maladies (la maladie de Parkinson, par exemple) suggère que les indications de la TMF pourraient bientôt être élargies. Le microbiote intestinal peut également modifier de nombreux processus associés à la dépression, comme l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Aucun essai publié n'avait jusqu'à présent utilisé la TMF pour traiter des patients souffrant de troubles bipolaires. L'étude longitudinale de Parker et al. présente le cas d'un homme de 28 ans souffrant de troubles bipolaires. À l'âge de 10 ans, il a développé des épisodes dépressifs. Les symptômes comprenaient une humeur sévèrement dépressive, des pensées suicidaires, une anergie, des troubles de la concentration, un retard psychomoteur et une insomnie. Ces symptômes étaient fréquemment associés à de l'irritabilité et de l'anxiété. À l'âge de 15 ans, il a développé son premier épisode hypomaniague. Pendant des années, il a été traité avec succès par des médicaments, mais les troubles thymiques sont réapparus. Il a volontairement commencé à prendre des probiotiques (souches de Lactobacillus Saccharomyces). Après la prise des probiotiques, il a lui-même signalé un énorme soulagement de ses symptômes. Encouragé par ces améliorations, le patient a lu des articles sur les recherches relatives au microbiome et décidé d'essayer la TMF. Cette procédure a été pratiquée par coloscopie par un gastro-entérologue. Après la TMF, le patient a noté ses états d'humeur pendant 470 jours consécutifs. Il a lui-même signalé que les épisodes thymiques avaient diminué en fréquence et en sévérité au fil des mois. Il a également pu réduire considérablement son traitement médicamenteux. Douze mois après la TMF, il a déclaré avoir des épisodes maniaques distincts, pratiquement aucun symptôme bipolaire et une amélioration des symptômes du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité. Bien qu'il ne s'agisse que d'une étude de cas, la TMF a permis de réduire les symptômes bipolaires, ce qui justifie la nécessité de mener des études sur la TMF dans des cohortes bipolaires plus importantes.

Parker G, Spoelma MJ, Rhodes N. Faecal microbiota transplantation for bipolar disorder: A detailed case study. *Bipolar Disord* 2022 (ahead of print).

MICROBIOTE VAGINAL

→ GONORRHÉE CHEZ LA FEMME : UN LIEN ENTRE MICROBIOTE VAGINAL ET SYMPTÔMES ?

Chaque année, près de 90 millions de cas de gonorrhée sont recensés dans le monde. Chez la femme, l'infection du tractus génital inférieur par *Neisseria gonorrhoeae* a des conséquences très variables, allant de l'absence totale de symptômes à la cervicite. Si l'on ne sait pas quels facteurs expliquent cette variabilité, le microbiote cervico-vaginal pourrait être incriminé. En effet, une équipe a récemment montré que le microbiote cervico-vaginal prédit la présentation clinique de la gonorrhée chez la femme.

Ces résultats sont ceux d'une étude pilote menée aux États-Unis auprès de 19 patientes infectées par *N. gonorrhoeae*, dont 10 étaient symptomatiques et 9 asymptomatiques. La plupart de ces patientes étaient afro-américaines, une population dont le microbiote est plus fréquemment

pauvre en lactobacilles comparativement aux femmes caucasiennes. Chez ces 19 patientes, *Neisseria* spp. ne représentait que 0,24 % des bactéries présentes, que ce soit chez les patientes symptomatiques ou asymptomatiques. La moitié des patientes de chaque groupe présentaient également des co-infections par *Chlamydia trachomatis* et/ou *Trichomonas vaginalis*.

Le microbiote cervico-vaginal des patientes asymptomatiques sans co-infection contenait plus fréquemment des communautés microbiennes dominées par des lactobacilles (92,2 % des bactéries en moyenne) comparativement aux patientes symptomatiques non coinfectées (21,6 %).

En revanche, les femmes symptomatiques présentaient des communautés microbiennes caractérisées par des taxons bactériens plus divers et plus hétérogènes. Elles étaient composées d'un mélange de bactéries anaérobies associées à la vaginose bactérienne (VB): Prevotella, Sneathia, Mycoplasma hominis et Bacterial Vaginosis-Associated Bacterium-1 (BVAB1)/Candidatus Lachnocurva vaginae.

Ces résultats ne sont que ceux d'une étude pilote basée sur un petit échantillon. Il s'agit d'une première étape cruciale, mais d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'éventuel effet protecteur d'un microbiote vaginal dominé par *Lactobacillus* contre l'infection à *N. gonorrhoeae*.

→ Lovett A, Seña AC, Macintyre AN, et al. Cervicovaginal Microbiota Predicts Neisseria gonorrhoeae Clinical Presentation. Front Microbiol 2022; 12: 790531.



AVIS D'EXPERT

ASSOCIATION ENTRE LES MICI ET LA PRÉSENCE DE QUANTITÉS IMPORTANTES DE MICROPLASTIQUES DANS LES SELLES

Dans une récente étude, les scientifiques ont révélé que les personnes qui présentaient une concentration élevée de microplastiques (MP) dans leurs fèces étaient plus susceptibles d'être atteintes d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Cela est-il suffisant pour établir un lien de causalité ?

Que pensez-vous des hypothèses des chercheurs suggérant que l'exposition aux microplastiques pourrait être liée à la pathogénie des MICI ou que les MICI exacerbent la rétention des MP?

Près de 71 % des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) pensent que l'alimentation influence leurs symptômes et 81 % suivent des régimes d'éviction alimentaire lors des phases de rémission. Toutefois, les recommandations alimentaires actuelles sont confuses et contradictoires. Dans cette étude, dirigée par le Dr Yan Zhang, les auteurs ont émis l'hypothèse que les microplastiques (MP) pourraient contribuer au développement des MICI. Les MP sont de petites particules de plastique (diamètre < 5 mm) et sont considérés comme un problème environnemental majeur compte tenu de la surconsommation actuelle de plastiques. Les MP sont largement distribués, facilement ingérés à notre alimentation, voire inhalés, et ils pourraient s'accumuler dans divers organes du fait de leur petite taille et de leur faible taux de dégradation. Même si les études précliniques ont évoqué les effets néfastes des MP sous forme de troubles du métabolisme et d'inflammation, leur impact sur la santé humaine n'a pas encore été entièrement élucidé. Dans cette étude, les auteurs ont recueilli les fèces de volontaires sains et de patients atteints de MICI et ont analysé la concentration de MP. Les auteurs ont montré une concentration de MP fécaux plus élevée chez les patients atteints de MICI que chez les volontaires sains. Il est intéressant de noter que la concentration de MP a montré une corrélation positive avec la sévérité de la maladie, suggérant que les MP pourraient être des facteurs déclenchants de l'activation clinique dans les MICI tout en évoquant un lien possible entre l'alimentation et l'inflammation. De fait, les auteurs ont rapporté que les patients qui avaient une quantité plus importante de MP fécaux consommaient davantage de produits conditionnés en emballages plastiques. Même s'il a été suggéré que les MP pourraient traverser la barrière intestinale pour se retrouver dans la circulation sanguine et avoir un impact potentiel sur la santé, les résultats ne sont que préliminaires et davantage d'informations sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions concernant les patients. Indépendamment de l'impact des MP sur le tube digestif, cette étude alerte sur les inquiétudes mondiales concernant l'utilisation actuelle importante de plastiques, sur les implications qu'elle pourrait avoir pour la santé humaine au travers de la chaîne alimentaire mais aussi des matières premières et des produits agricoles et sur la nécessité urgente de réduire l'usage des plastiques.

Que conseilleriez-vous aux patients souffrant de MICI concernant l'exposition aux microplastiques ?

Les résultats doivent être pris avec précaution, et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre l'augmentation rapportée des MP fécaux dans les MICI et les implications en termes de sévérité clinique. Même si la consommation alimentaire semble être l'hypothèse la plus plausible, de nombreux facteurs démographiques, méthodologiques ou



Par le Dr Alberto Caminero Département de Médecine, Institut de recherche Farncombe sur la santé digestive de la famille, Université McMaster, Hamilton, Canada

cliniques pourraient expliquer cette augmentation. Il serait intéressant de voir si ces observations s'appliquent à d'autres pays que la Chine, où les MICI sont en augmentation. Les patients atteints de MICI présentent également une altération du microbiome intestinal, de l'absorption, de la perméabilité et de la motricité intestinales ainsi qu'une consistance des selles différente, des facteurs qui peuvent tous influencer l'excrétion des MP. En effet, le microbiome intestinal est un écosystème complexe et divers comprenant des microbes capables de digérer différents composants, y compris les MP, et les patients atteints de MICI présentent une altération du microbiome. De plus, les patients consomment fréquemment différents médicaments ou bioproduits (vitamines, probiotiques, etc.) pour traiter leurs symptômes et cela pourrait également avoir un impact indirect sur les MP fécaux. Enfin, l'alimentation influence la symptomatologie des MICI; or il existe une fausse idée reçue selon laquelle les aliments ultra-propres, qui sont souvent conditionnés en emballages plastiques ou en bouteilles (voir la consommation accrue d'eau en bouteille ces dernières décennies), sont bénéfiques. Les choix alimentaires des patients pourraient ainsi potentiellement inclure davantage d'aliments emballés sous plastique. Je conseillerais aux patients de suivre les régimes alimentaires traditionnels et bien tolérés, de privilégier les aliments faits maison et naturels et d'éviter les aliments à la fois ultra-transformés et conditionnés en emballages plastiques. La réduction du plastique est également bénéfique pour notre planète!

A Source

• 1. Yan Z, Liu Y, Zhang T, Zhang F, Ren H, Zhang Y. Analysis of Microplastics in Human Feces Reveals a Correlation between Fecal Microplastics and Inflammatory Bowel Disease Status. *Environ Sci Technol* 2022; 56: 414-21.

BOURSE INTERNATIONALE DE LA BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION 2023 : QUI SUCCÉDERA AU PROFESSEUR SØRENSEN ?

En avril 2022. le Comité scientifique international de la Biocodex Microbiota Foundation a récompensé le professeur Søren Johannes Sørensen, de l'université de Copenhague, pour son projet d'étude : « Relier le résistome au début de la vie et la maturation du microbiome ». La bourse de recherche internationale de la Biocodex Microbiota Foundation pour 2022 permettra au Pr Sørensen et à son équipe de donner suite à ces récentes découvertes d'un nombre surprenant de gènes de résistance aux antimicrobiens (AMRG) dans le microbiome intestinal des nourrissons d'un an.

L'appel international pour la bourse internationale Biocodex Microbiota Foundation 2023 a été ouvert en juin 2022. Les projets devront se concentrer sur « Les nouveaux métabolites dérivés du microbiote et leur impact fonctionnel sur la muqueuse intestinale ». Les chercheurs peuvent poser leur candidature jusqu'au 30 novembre 2022 (apply@ BiocodexMicrobiotaFoundation.com). Le comité scientifique international annoncera le projet récompensé en mars 2023.



BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

LE NOUVEAU COMPTE LINKEDIN DE L'INSTITUT EST EN LIGNE : PARTAGER C'EST SOIGNER!



Après Facebook et Twitter, vous l'attendiez tous : L'Institut du Microbiote Biocodex est heureux d'annoncer qu'il est désormais présent sur LinkedIn pour promouvoir l'importance du microbiote auprès de tous. La page de l'Institut sera régulièrement mise à jour avec des informations sur ses initiatives et sa participation à des événements dédiés au microbiote tout au long de l'année, des interviews et des portraits de ses équipes dans le monde entier.

En outre, elle mettra l'accent sur des outils spécifiques créés pour aider les professionnels de santé dans leur pratique quotidienne, mais aussi pour sensibiliser le grand public à l'importance du microbiote. Restez à l'écoute!

Pour résumer la présence de l'Institut sur les médias sociaux :

- In LinkedIn: Biocodex Microbiota Institute pour obtenir des informations sur les événements, les équipes et les outils spécifiques
- Twitter: @Microbiota_Inst le fil à suivre pour obtenir les dernières informations sur le microbiote (pour les HCPs)
- Facebook: « Ma santé, mon microbiote » sensibilise un public non professionnel à l'importance du microbiote dans la santé, le bien-être et la vie quotidienne
- YouTube: Biocodex Microbiota Institute est l'endroit où toutes les vidéos, les témoignages et les interviews de l'Institut sont publiés

Rejoignez la communauté du microbiote dès maintenant!

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 scientifiaue microbiote

Synthèse:

Pr Sian M. J. Hemmings

Département de psychiatrie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Stellenbosch, Tygerberg, Afrique du Sud

Article commenté - Adulte :

Pr Harry Sokol

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

Article commenté - Enfant :

Pr Emmanuel Mas

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

Microbiote & Covid-19:

Dr Jay Patel

Institut Usher des sciences de la santé de la population et de l'informatique, Université d'Édimbourg, Royaume-Uni

Retour de congrès :

Pr Koen Huysentruyt

Gastro-entérologie, hépatologie et nutrition pédiatriques, Centre pédiatrique de Bruxelles pour la réhabilitation intestinale (Brussels Centre for Intestinal Rehabilitation in Children, B-CIRC), Belgique

Revue de presse :

Pr Satu Pekkala

Chercheur à l'Académie de Finlande, Faculté des sciences du sport et de la santé, Université de Jyväskylä, Finlande

Avis d'expert :

Dr Alberto Caminero

Département de Médecine, Institut de recherche Farncombe sur la santé digestive de la famille, Université McMaster, Hamilton, Canada

Réalisé par :

Éditeur :

John Libbey Eurotext Båt 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 : Candida albicans Shutterstock

ISSN: 2782-0416

