

MICROBIOTA

17

NEWSLETTER BIOCODEX | DÉCEMBRE 2022



SOMMAIRE

❖4

SYNTHÈSE

COLONISATION MICROBIENNE : UN FACTEUR DÉTERMINANT POUR LA SANTÉ PENDANT LES 1 000 PREMIERS JOURS DE VIE

❖8

ARTICLES COMMENTÉS

- RUBRIQUE ADULTE
- RUBRIQUE ENFANT

❖12

GROS PLAN SUR...

L'AXE INTESTIN-CERVEAU

❖14

RETOUR DE CONGRÈS

TEMPS FORTS DE L'UEGW

❖16

REVUE DE PRESSE

❖18

AVIS D'EXPERT

IMPACT DE LA CONSOMMATION DE BIÈRE AVEC ET SANS ALCOOL SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL

❖19

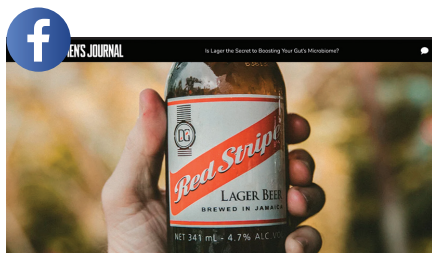
ACTUALITÉS

- BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE
- BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

Retrouvez
ce numéro et
les archives ici :



QU'AVEZ-VOUS MANQUÉ SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX ?



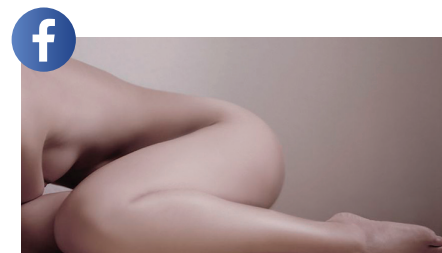
IMPACT DE LA BIÈRE SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL

Une étude montre que la bière augmente la diversité du microbiote intestinal. Peut-on pour autant recommander de boire un demi-litre de bière par jour ?
La réponse du Pr Schnabl en page 18.



CAMPAGNE WAAW 2022

En novembre, le Biocodex Microbiota Institute a joué un grand rôle dans la campagne WAAW en partageant des contenus exclusifs sur l'impact des antimicrobiens sur le microbiote intestinal.
3,7 K engagements



TAMPONS, CUNILINGUS, ÉPILATION... Comment prendre soin de votre microbiote vaginal ?

Par France Inter
1 K engagements

ÉDITO



Dr Maxime Prost, MD
*Directeur Affaires médicales
France*



Marion Lenoir, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

“ LES 1 000 PREMIERS JOURS DE VIE SONT AU CENTRE D'INTENSES RECHERCHES. C'EST UNE PÉRIODE D'OPPORTUNITÉ ET DE VULNÉRABILITÉ. ”



Chères lectrices, chers lecteurs,

Notre compréhension de l'interaction complexe entre le microbiote et l'immunité ne fait que commencer. Les deux premières années de la vie humaine sont au centre d'intenses recherches. La bonne nouvelle est que le voile se lève progressivement sur les 1 000 premiers jours de vie, la fenêtre cruciale de la croissance et du développement de la petite enfance (période allant de la conception à l'âge de 2 ans).

Nous savons que c'est une période d'opportunités et de vulnérabilité.

Nous savons que c'est le début de tout, notamment le début de la colonisation microbienne.

Nous savons que les 1 000 premiers jours de vie mettent en place un dialogue dynamique entre le microbiote intestinal (des milliards de micro-organismes) et l'hôte en développement.

Dans cette édition, le Pr. Arrieta résume les preuves des schémas précoces de maturation du microbiome qui sont favorables à la santé de l'hôte, les causes et les conséquences des altérations de ces schémas, ainsi que les stratégies de restauration visant à améliorer la dysbiose.

De nombreux facteurs déterminent la composition du microbiote intestinal et la maturation du système immunitaire du nouveau-né au cours des 1 000 premiers jours de vie. L'un d'entre eux est le lait maternel. L'un d'entre eux est le lait maternel comme l'évoque le Pr. Mas à travers son commentaire de l'article de *Cell Host Microbe* « Human milk nutrient fortifiers alter the developing gastrointestinal microbiota of very-low-birthweight infants ».

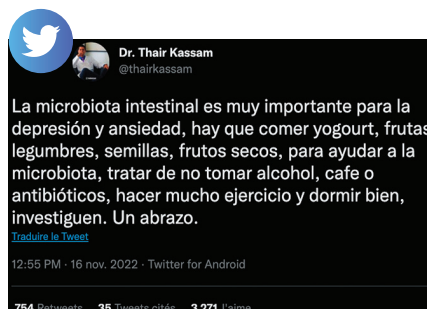
Un autre domaine de recherche est au cœur de l'exploration dynamique : l'axe intestin-cerveau. Dans l'article commenté de l'adulte, le Pr. Sokol évoque l'implication du microbiote intestinal dans la douleur chronique, y compris le syndrome de l'intestin irritable (SII) tandis que le Pr. Mazmanian analyse un article de Science consacré à l'axe intestin-cerveau et à l'appétit.

Terminons cette édition sur une note plus légère avec notre avis d'expert : le Pr. Schnabl nous livre son analyse sur le fait que la bière alcoolisée ou non augmenterait la diversité du microbiote intestinal. Une diversité améliorée associée à des résultats positifs sur notre santé. Cela signifie-t-il qu'il recommanderait à ses patients de boire un demi-litre de bière tous les jours ? C'est ce que vous découvrirez dans cette édition.

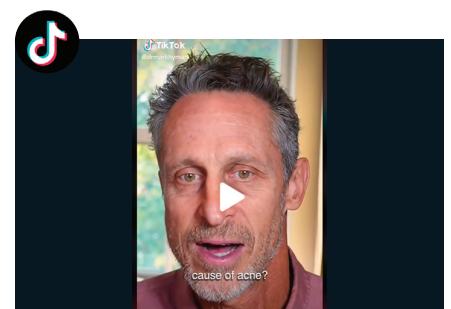
Bonne lecture !



MICROBIOTE ET MÉTABOLISME
Par **Monster Cast**
3,6 K engagements et 62,1 K vues



MICROBIOTE INTESTINAL, ANXIÉTÉ ET DÉPRESSION
Par le **Dr Thair Kassam**
3,8 K engagements



ACNÉ ET MICROBIOME INTESTINAL
Par le **Dr Mark Hyman**
5,4 K engagements



Photo : Shutterstock.

SYNTHÈSE

COLONISATION MICROBIENNE : UN FACTEUR DÉTERMINANT POUR LA SANTÉ PENDANT LES 1 000 PREMIERS JOURS DE VIE



Par le Pr Marie-Claire Arrieta

Départements de physiologie et de pharmacologie et pédiatrie, Faculté de médecine Cumming, Université de Calgary, Centre de recherche et d'innovation en santé, Calgary, Alberta, Canada

Des études épidémiologiques et mécanistiques réalisées au cours des 20 dernières années ont démontré que le microbiote, au début de la vie, jouait un rôle dans la pathogenèse de plusieurs maladies non transmissibles (MNT). Cette collection de milliers de milliards de micro-organismes, résidant principalement dans les intestins, s'engage dans un dialogue dynamique avec les cellules de l'hôte. C'est par ce dialogue que l'hôte intègre les métabolites et les structures microbiennes dans la programmation des mécanismes immunitaires, neurologiques, métaboliques et endocriniens qui vont lui permettre de se développer. Alors que ce dialogue se poursuit tout au long de la vie, il existe une période unique au début du développement, appelée « fenêtre d'opportunité », au cours de laquelle le dialogue entre les micro-organismes et l'hôte prépare le terrain pour l'homéostasie de l'hôte, ou les écarts par rapport à celle-ci. Cette période dure environ 1 000 jours, couvrant la croissance fœtale et les deux premières années de la vie humaine, et fait l'objet de recherches intenses.

COMPOSITION ET FONCTION DU MICROBIOTE AU DÉBUT DE LA VIE

Le microbiote intestinal du nourrisson commence à se développer à la naissance avec un écosystème très simple, et voit la diversité de ses espèces augmenter pendant environ 2-3 ans (**encadré**). Ce processus se déroule en plusieurs étapes, avec des profils communs identifiés entre différentes populations humaines (**Figure 1**). La colonisation démarre avec les espèces pionnières provenant essentiellement du canal vaginal et des selles de la mère ou de sa peau, selon que l'enfant est né par

voie basse ou par césarienne, respectivement. Les enfants nés par voie basse ont une abondance plus importante de *Lactobacillus*, *Prevotella* et *Sneathia*, alors que ceux nés par césarienne sont initialement colonisés par des *Staphylococcus*, *Propionibacterium* et *Corynebacterium*. Les enfants allaités présentent une abondance plus grande d'espèces des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* que les enfants nourris au lait infantile, qui présentent quant à eux une abondance plus importante de *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae* et *Clostridiaceae*. Avec l'introduction des aliments solides, le microbiote intestinal se diversifie de plus en plus et passe à un état dominé

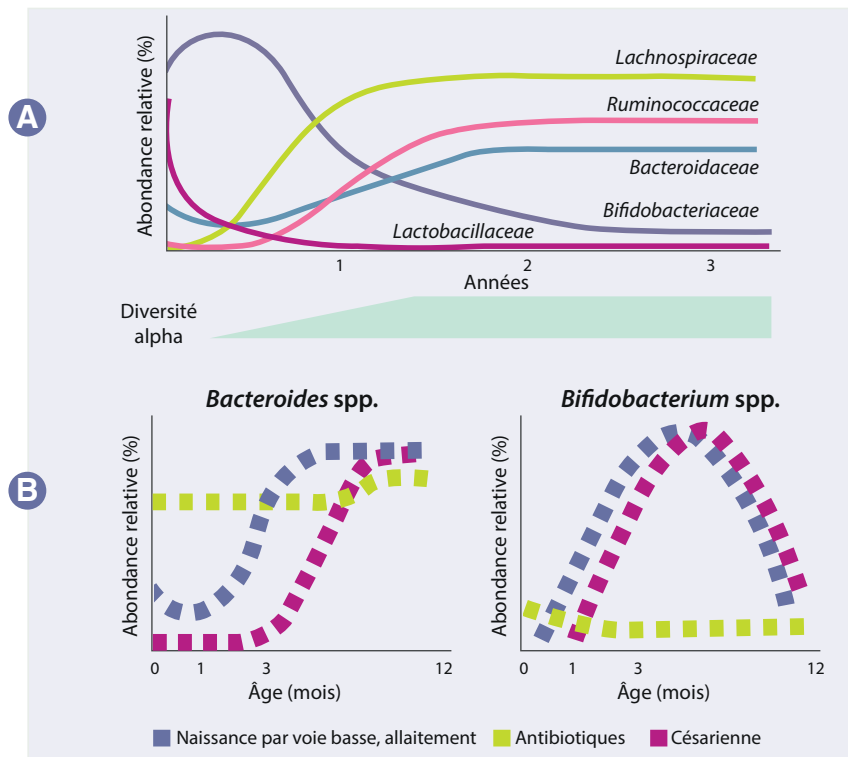
par les *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae*, qui persiste jusqu'à l'âge adulte (**Figure 1**) [1].

L'intestin du nourrisson est une étape de métabolisme important qui contribue à la digestion, au métabolisme énergétique et à l'éducation immunitaire. Par la digestion microbienne des composants du lait maternel, les espèces du genre *Bifidobacterium* font baisser le pH de la lumière intestinale par la production de lactate et d'acétate, ce qui est considéré comme une stratégie cruciale dans l'augmentation de l'absorption intestinale des nutriments. L'acétate représente la majorité

▼ FIGURE 1

Évolution de la composition du microbiote intestinal au début de la vie.

- A.** Trajectoires des taxa les plus abondants au cours de la première année de vie.
B. Déviation des trajectoires normales de deux taxa clés du microbiote intestinal (*Bacteroides* spp. et *Bifidobacterium* spp.) en raison de l'accouchement par césarienne et du recours aux antibiotiques.



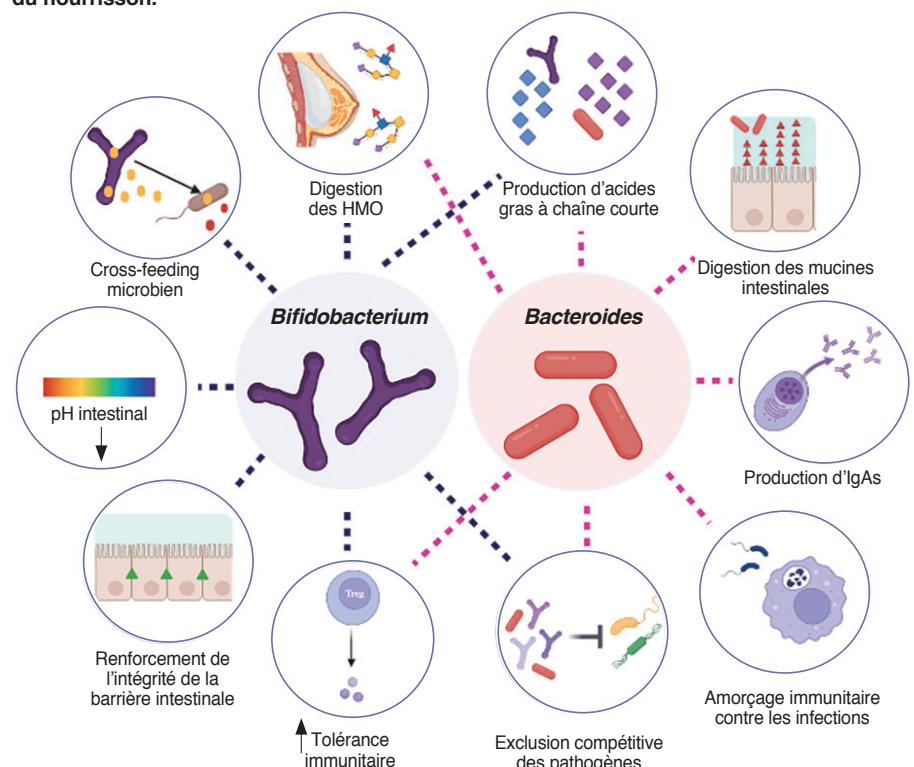
l'intestin [4]. Compte tenu de leur adaptabilité particulière à l'environnement intestinal du nourrisson, de leur transmissibilité de la mère à l'enfant, de leur dominance dans l'intestin du nourrisson, de leur importance pour les autres membres de cet écosystème microbien et de leurs bénéfices pour l'hôte, les espèces des genres *Bacteroides* et *Bifidobacterium* sont probablement des espèces clés du microbiote du nourrisson humain (Figure 2).

LES FACTEURS QUI INFLUENCENT LE MICROBIOTE AU DÉBUT DE LA VIE

Les espèces pionnières peuvent avoir des conséquences durables sur la trajectoire du microbiote intestinal du nourrisson par des effets de priorité. Ce processus écologique implique qu'une arrivée précoce dans un nouvel écosystème joue un rôle fondamental dans l'assemblage de la communauté. Ce processus explique l'influence du mode d'accouchement sur la composition initiale du microbiote du nourrisson. De vastes études de cohorte ont identifié des différences de microbiote liées à l'accouchement par césarienne qui persistent pendant des mois après la naissance, et sont susceptibles d'impacter cette période critique dans le développement de l'hôte [5]. Il s'agit notamment

▼ FIGURE 2

Profil fonctionnel de *Bacteroides* spp. et *Bifidobacterium* spp. dans le microbiote du nourrisson.



des acide gras à chaîne courte (AGCC) produits dans l'intestin du nourrisson, et il est impliqué dans la prévention des infections par les entéropathogènes [2]. Les bifidobactéries sont également impliquées dans un processus connu sous le nom de « cross-feeding », ou alimentation croisée, dans lequel la production d'acétate et de lactate sert de substrat pour la croissance d'autres espèces, telles que *Roseburia*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* et *Anaerostipes*, favorisant ainsi la diversité du microbiote. Les espèces du genre *Bacteroides* peuvent également fermenter le lait maternel et sont d'importants producteurs de propionate, un AGCC. Les espèces du genre *Bacteroides* ont une capacité unique à également métaboliser les oligosaccharides dérivés des mucines [3]. Cette plasticité métabolique améliore leur adaptabilité aux fluctuations des conditions intestinales entre les repas, ainsi qu'après le sevrage et l'introduction des aliments solides. Les espèces du genre *Bacteroides* sont également essentielles à l'éducation immunitaire, constituant une source importante du composant microbien lipopolysaccharide, et favorisant le développement de réponses immunitaires adaptatives tolérantes dans



Photo : Shutterstock



L'enfant est-il colonisé *in utero*?

- De l'ADN microbien a été détecté dans le placenta, le liquide amniotique et le méconium, faisant supposer l'existence d'une colonisation *in utero*.
- L'impossibilité de mettre en culture les micro-organismes détectés *in utero*, l'effet constant du mode d'accouchement sur le microbiote et la génération réussie d'animaux axéniques à partir d'embryons ont conduit au consensus actuel selon lequel la colonisation microbienne chez les nouveau-nés en bonne santé débute à la naissance [15].

d'une abondance plus faible d'espèces des genres *Bacteroides* et *Bifidobacterium* et d'une abondance plus forte d'espèces potentiellement pathogènes.

En plus du mode d'accouchement, la disponibilité et l'abondance de substrats nutritionnels ont un effet déterminant sur le microbiote au début de la vie. Le lait maternel contient plus de 10 g/L d'HMO (human milk oligosaccharides, oligosaccharides du lait maternel), le 2'fucosyl-lactose (2'FL) et le trifucosyllacto-N-hexaose (TF-LNH) étant les plus abondants [6]. La majorité des HMO sont digérés par les espèces des genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* en AGCC. Les bifidobactéries possèdent un vaste répertoire de gènes pour la digestion des HMO. Plusieurs sous-espèces de *B. longum* sont fréquemment retrouvées dans l'intestin du nourrisson, les sous-espèces *infantis* (*B. infantis*), *longum* (*B. longum*) et *breve* (*B. breve*) étant souvent isolées dans les selles des enfants allaités en bonne santé, alors que les enfants nourris au lait infantile sont souvent colonisés par *B. adolescentis*. Parmi ces sous-espèces, *B. infantis* est celle qui a le plus vaste répertoire de gènes pour digérer l'ensemble des structures HMO dans le lait humain [7]. Le lait maternel influence également la composition du microbiote du nourrisson par le biais de facteurs immunitaires, tels que les composés antimicrobiens (lactoferrine et lysozyme) et les effecteurs immunitaires (IgAs, cellules immunitaires et cytokines), qui sont essentiels pour l'exclusion immunitaire des micro-organismes pathogènes [1]. À noter que comparativement aux bébés allaités, l'abondance plus faible de *Bifidobacterium* observée chez les bébés nourris au lait

infantile est associée à une concentration plus faible de lactate et d'IgAs et à un pH plus élevé au niveau de la lumière intestinale.

En plus du mode d'accouchement et de l'alimentation des enfants, d'autres facteurs tels que le tabagisme de la mère, son indice de masse corporelle, le diabète gestationnel, l'asthme familial et le stress peuvent influencer le microbiote au début de la vie [8]. Les mécanismes sous-tendant les associations entre ces facteurs et le microbiote du nourrisson sont encore peu clairs mais ils impliquent probablement des modifications au niveau du microbiote maternel et une transmission verticale ultérieure à l'enfant, ainsi que le risque accru de césarienne et les taux plus faibles de réussite de l'allaitement liés à beaucoup de ces facteurs. En général, les effets individuels des facteurs tels que le mode d'accouchement, le recours aux antibiotiques et l'allaitement sont relativement bien caractérisés. Cependant, les effets combinés de ces expositions restent mal compris.

DYSBIOSE AU DÉBUT DE LA VIE : UNE CAUSE DE MALADIES NON TRANSMISSIBLES

Le microbiote au début de la vie est un écosystème jeune et il est donc moins résilient par nature. La résilience écologique est la capacité d'un écosystème à retrouver son état d'origine après une perturbation. Le microbiote du nourrisson a donc un risque plus élevé de voir sa trajectoire altérée de manière permanente à un stade critique du développement. Le recours péri- et post-natal aux antibiotiques induit des modifications radicales au niveau de la composition et de la diversité du microbiote du nourrisson, connues sous le nom de « dysbiose », diminuant l'abondance des bifidobactéries et la diversité globale du microbiote et augmentant les espèces pathogènes. Cet effet s'observe même quand les antibiotiques ne sont administrés qu'aux mères lors d'une naissance par voie basse (pour prévenir les infections à streptocoques B) et il est augmenté lorsqu'ils sont administrés aux nourrissons pendant la première année de vie, suivant une relation dose-réponse [9]. À noter que même une seule cure d'amoxicilline administrée à des nourrissons a diminué l'abondance des bifidobactéries pendant plusieurs mois, ce qui montre la sensibilité de ce groupe important de bactéries à ces médicaments couramment utilisés [10].

Une exposition aux antibiotiques pendant la gestation ou avant le sevrage chez le rongeur peut aggraver les réponses immunitaires allergiques (IgE, lymphocytes Th2 et Th17), l'adiposité et l'obésité, les réponses auto-immunes et la colite chronique [1]. Ces réponses systémiques à la dysbiose au début de la vie concordent avec les données épidémiologiques constantes associant le recours aux antibiotiques au début de la vie et plusieurs MNT. Par exemple, une revue systématique et une méta-analyse de 13 études ont identifié une association dose-réponse entre le recours aux antibiotiques et l'obésité, avec un risque accru allant de 11 % pour les nourrissons ne recevant qu'une seule dose à 24 % lors de l'administration de plus d'un traitement [9]. Plus récemment, une revue systématique et une méta-analyse de 160 études, englobant plus de 22 millions d'enfants, ont mis en évidence des associations significatives entre le recours aux antibiotiques chez les enfants et la dermatite atopique, les allergies alimentaires, la rhinoconjonctivite allergique, l'asthme, l'arthrite juvénile, le psoriasis et les troubles du spectre de l'autisme [11].

La directionnalité et la causalité sont très difficiles à établir à partir des études épidémiologiques. Cependant, les résultats combinés des études précliniques et les associations dose-réponse établies entre le recours aux antibiotiques et l'asthme et l'obésité, en particulier, plaident en faveur de l'application de mesures plus strictes en matière de bon usage des antibiotiques. Une récente étude conduite chez des enfants canadiens a rapporté une diminution de l'incidence de l'asthme parallèle à la baisse des prescriptions d'antibiotiques à l'échelle de la population entre les années 2000 et 2014. Point important, la composition du microbiote à l'âge de 1 an a joué un rôle dans l'association entre l'exposition aux antibiotiques et le diagnostic d'asthme à 5 ans [12]. Cette étude importante apporte des preuves solides de l'existence d'une relation de causalité entre le recours aux antibiotiques et l'asthme chez l'être humain et montre la nécessité d'un usage prudent des antibiotiques pour réduire l'incidence de l'asthme.

CORRIGER LA DYSBIOSE : OÙ EN EST-ON ?

Les conséquences délétères de la dysbiose au début de la vie méritent davantage d'études mais également de l'action. La diminution du recours à la césarienne, au lait infantile et aux antibiotiques est un objectif louable mais son potentiel de succès est limité compte tenu des besoins sociétaux. Différentes stratégies de restauration du microbiote ont été tentées, avec des résultats mitigés. Deux méthodes de restauration de l'écosystème ont été testées dans les accouchements programmés par césarienne : l'ensemencement vaginal et la transplantation de microbiote fécal (TMF). L'ensemencement vaginal consiste à imprégner la peau et/ou la cavité buccale d'un nouveau-né avec les sécrétions vaginales de la mère. Les trois essais actuellement publiés sur l'ensemencement vaginal ont montré que cette méthode ne permet pas de restaurer le microbiote après césarienne pour le faire ressembler à un microbiote après naissance par voie basse [8]. Par contre, une TMF mère/enfant (administrée lors du premier biberon) a été suffisante pour corriger le microbiote après césarienne [13]. Cependant, même si les auteurs ont réalisé une recherche d'agents pathogènes dans les échantillons utilisés pour la TMF, cette pratique controversée comporte un risque infectieux significatif et inutile pour un nouveau-né par ailleurs

en bonne santé, et ne deviendra probablement pas une option viable.

L'utilisation de pré- et de probiotiques pourrait constituer une approche plus pratique et faisable pour restaurer le microbiote, en particulier à la lumière des études résumées ci-dessus. Une récente étude a montré que la déplétion en bifidobactéries et en gènes utilisant les HMO pouvait être améliorée en combinant l'administration d'une souche de *B. infantis* et l'allaitement [14]. Cette stratégie a également atténué les réponses pro-inflammatoires induisant l'allergie à 1 an, montrant des mécanismes immunitaires bénéfiques à long terme. Cependant, il n'existe pas suffisamment de preuves montrant que les stratégies actuelles de restauration du microbiote permettront d'infléchir les taux alarmants de MNT pédiatriques.



CONCLUSION

Le microbiote au début de la vie fait partie intégrante de la santé de l'enfant. Nos connaissances concernant les profils compositionnels et fonctionnels du début de la colonisation microbienne, ainsi que les facteurs qui soutiennent ou perturbent ces profils, se sont considérablement accrues. Cependant, les mécanismes qui expliquent en quoi la dysbiose contribue à la pathogenèse des maladies sont mal compris. Les mesures basées sur l'écologie visant à reconstituer les espèces clés du microbiote du nourrisson, perdues en raison du recours aux antibiotiques, de l'accouchement par césarienne ou de la consommation de lait infantile, ainsi que leurs substrats nutritionnels, pourraient s'avérer efficaces. Cependant, les stratégies actuelles de restauration du microbiote sont insuffisantes et doivent encore montrer leur efficacité dans la réduction du risque de MNT. C'est la prochaine étape cruciale pour faire évoluer les politiques et pratiques médicales.

Sources

- 1. Laforest-Lapointe I, Arrieta MC. Patterns of Early-Life Gut Microbial Colonization during Human Immune Development: An Ecological Perspective. *Front Immunol* 2017; 8: 788.
- 2. Fukuda S, Toh H, Hase K, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* 2011; 469: 543-7.
- 3. Sonnenburg JL, Xu J, Leip DD, et al. Glycan foraging in vivo by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science* 2005; 307: 1955-9.
- 4. Telesford KM, Yan W, Ochoa-Reparaz J, et al. A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39(+)Foxp3(+) T cells and Treg function. *Gut Microbes* 2015; 6: 234-42.
- 5. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006; 118: 511-21.
- 6. Thurl S, Munzert M, Boehm G, et al. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev* 2017; 75: 920-33.
- 7. Underwood MA, German JB, Lebrilla CB, et al. Bifidobacterium longum subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res* 2015; 77: 229-35.
- 8. Korpela K, de Vos WM. Infant gut microbiota restoration: state of the art. *Gut Microbes* 2022; 14: 2118811.
- 9. McDonnell L, Gilkes A, Ashworth M, et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2021; 13: 1-18.
- 10. Korpela K, Salonen A, Saxen H, et al. Antibiotics in early life associate with specific gut microbiota signatures in a prospective longitudinal infant cohort. *Pediatr Res* 2020; 88: 438-43.
- 11. Duong QA, Pittet LF, Curtis N, et al. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2022; 85: 213-300.
- 12. Patrick DM, Sbihi H, Dai DLY, et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1094-105.
- 13. Korpela K, Helve O, Kolho KL, et al. Maternal Fecal Microbiota Transplantation in Cesarean-Born Infants Rapidly Restores Normal Gut Microbial Development: A Proof-of-Concept Study. *Cell* 2020; 183: 324-34.e5.
- 14. Henrick BM, Rodriguez L, Lakshmikanth T, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell* 2021; 184: 3884-98.e11.
- 15. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, et al. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* 2017; 5: 48.

ARTICLE COMMENTÉ

RUBRIQUE ADULTE

LA PRODUCTION D'HISTAMINE PAR LE MICROBIOTE INTESTINAL INDUIT UNE HYPERALGÉSIE VISCÉRALE PAR LE BIAIS DU RÉCEPTEUR 4 DE L'HISTAMINE CHEZ LA SOURIS

Commentaire de l'article de De Palma et al. (*Science Translational Medicine* 2022) [1]



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

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Le microbiote intestinal a été impliqué dans la douleur chronique, y compris au cours du syndrome de l'intestin irritable (SII), mais les mécanismes physiopathologiques spécifiques restent flous. Dans cet article, les auteurs ont montré que la diminution de l'apport en glucides fermentescibles améliorait la douleur abdominale chez les patients atteints du SII, ce qui s'accompagnait de modifications du microbiote intestinal et d'une diminution des concentrations urinaires d'histamine. Le rôle des bactéries intestinales et du médiateur neuroactif histamine dans l'hypersensibilité viscérale a ensuite été étudié grâce à des souris axéniques colonisées par le microbiote fécal de patients atteints de SII. Les souris axéniques colonisées avec le microbiote fécal de patients atteints de SII qui présentaient une histamine urinaire élevée) développent une hyperalgésie viscérale et une activation des mastocytes. Lorsque ces souris ont été nourries avec un régime contenant une quantité réduite de glucides fermentescibles, les animaux ont montré une diminution de l'hypersensibilité viscérale et de l'accumulation de mastocytes dans le côlon. Les auteurs ont ensuite observé que le microbiote fécal de patients atteints de SII avec des taux d'histamine urinaire élevée produisait de grandes quantités d'histamine *in vitro*. Les auteurs ont identifié *Klebsiella aerogenes*, portant une variante du gène de l'histidine décarboxylase, comme producteur majeur de cette histamine. Cette souche bactérienne était très abondante dans le microbiote fécal de patients atteints de SII issus de trois cohortes indépendantes par rapport aux individus sains. Le blocage pharmacologique du récepteur 4 de l'histamine *in vivo* permettait d'inhiber l'hypersensibilité viscérale et de diminuer l'accumulation de mastocytes dans le côlon des souris axéniques colonisées par le microbiote fécal de patients SII produisant beaucoup d'histamine. Ces résultats suggèrent que des stratégies thérapeutiques dirigées contre l'histamine bactérienne pourraient aider à traiter l'hyperalgésie viscérale chez un sous-groupe de patients atteints de SII avec douleurs abdominales chroniques.

Le microbiote intestinal a été impliqué dans la physiopathologie de certains troubles douloureux chroniques, notamment la douleur associée au syndrome de l'intestin irritable (SII) et à la fibromyalgie [2]. Cette hypothèse repose en grande partie sur des études montrant une association entre le niveau de douleur et les altérations de composition du microbiote intestinal, sur les différences de seuils de douleur entre des souris élevées de manière conventionnelle et des souris axéniques, qui se normalisent après la colonisation bactérienne, ou sur la capacité des bactéries à produire des métabolites neuroactifs *in vitro* [3]. Cependant, les données démontrant un lien de causalité et les mécanismes précis qui sous-tendent la douleur viscérale induite par le microbiote intestinal, ainsi que l'identification des espèces bactériennes spécifiques impliquées, font défaut. Les auteurs de cet article ont précédemment rapporté que la douleur abdominale chez les patients atteints de SII s'améliorait après une restriction des apports alimentaires en glucides fermentescibles. Cette amélioration était associée à des changements dans les profils du microbiote intestinal et à des concentrations plus faibles d'histamine urinaire [2], un médiateur connu impliqué dans l'hypersensibilité viscérale [4]. Dans le présent article, les auteurs ont étudié les fonctions du microbiote intestinal qui déclenchent la production d'histamine et



POINTS CLÉS

- Le microbiote intestinal est impliqué dans la douleur chronique au cours du SII
- Dans le cadre d'un régime riche en glucides fermentescibles, certaines bactéries du microbiote, dont *Klebsiella aerogenes*, contribuent à la production d'histamine
- L'histamine produite par le microbiote joue un rôle dans l'hyper-sensibilité viscérale en favorisant le recrutement de mastocytes, via l'activation du récepteur H4
- Le blocage pharmacologique du récepteur 4 de l'histamine *in vivo* permet d'inhiber l'hyper-sensibilité viscérale et de diminuer l'accumulation de mastocytes dans le côlon des souris axéniques colonisées par le microbiote fécal de patients SII produisant beaucoup d'histamine. Ces résultats suggèrent que des stratégies thérapeutiques dirigées contre l'histamine bactérienne pourraient aider à traiter l'hyperalgésie viscérale chez un sous-groupe de patients atteints de SII avec douleurs abdominales chroniques

l'hyper-sensibilité viscérale en utilisant des souris axéniques colonisées par le microbiote fécal de patients atteints de SII ou d'individus sains.

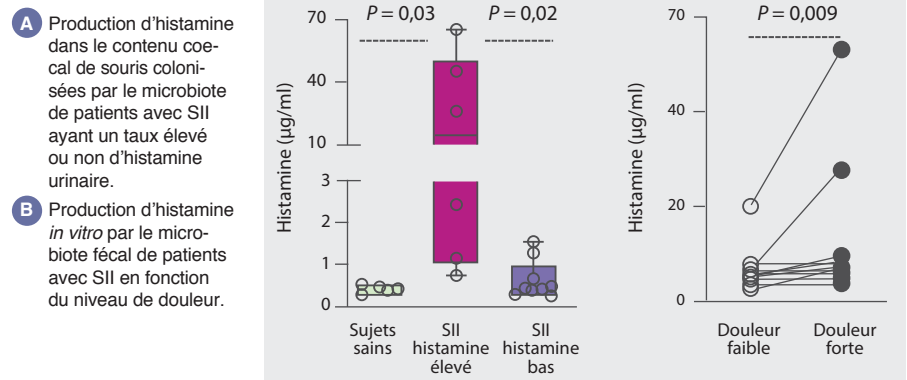
QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Une corrélation positive était d'abord observée entre la sévérité de la douleur viscérale et la concentration urinaire d'histamine dans une cohorte de patients avec SII.

L'hyper-sensibilité viscérale et la mécanosensibilité intestinale, évaluée par la mesure du potentiel d'action dans les nerfs afférents du côlon, était plus élevée chez les souris axéniques colonisées avec le microbiote fécal de patients avec SII ayant un

▼ FIGURE 1

Le microbiote intestinal des patients avec SII et taux élevé d'histamine urinaire produit de grandes quantités d'histamine *in vitro*.



taux d'histamine urinaire élevé par rapport celles colonisées par un microbiote associé à un taux d'histamine urinaire faible. Le microbiote était bien responsable de la production d'histamine chez les patients avec SII et niveau urinaire élevé de ce métabolite (Figure 1). De plus, un régime pauvre en glucides fermentescibles réduisait l'hyper-sensibilité viscérale médiée par l'histamine.

En utilisant une approche de culturomique, la bactérie *Klebsiella* a ensuite été identifiée comme la productrice principale d'histamine chez les patients avec SII et dont le niveau urinaire de cette molécule était élevé.

Par rapport aux sujets sains, les patients avec SII avaient une prévalence plus élevée de *K. aerogenes* et une abondance relative plus élevée du gène *histidine decarboxylase (hdc)* qui est responsable de la production d'histamine. D'un point de vue mécanistique, l'histamine produite par *K. aerogenes* était impliquée dans le recrutement des mastocytes, jouant un rôle dans le phénotype douloureux chez la souris. L'expression de H4R (récepteur 4 de l'histamine) était augmentée dans le côlon de souris colonisées par le microbiote fécal de patients atteints de SII présentant des taux élevés d'histamine urinaire. *In vitro*, le blocage de H4R bloquait le chimiotactisme des mastocytes. Finalement, *in vivo*, le blocage de H4R réduisait les réponses viscéro-motrices à la distension colorectale des souris colonisées avec le microbiote fécal de patients avec SII ayant un taux d'histamine urinaire élevé.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Cette étude démontre le rôle spécifique de la production d'histamine par certaines bactéries du microbiote intestinal dans les symptômes douloureux d'un sous-groupe de patients avec SII, dans le contexte d'un régime riche en glucides fermentescibles. Cela suggère que la distension intestinale liée à la production de gaz n'est pas le principal déclencheur nociceptif chez ces patients. L'identification de *K. aerogenes*, ou d'autres bactéries sources d'histamine, pourrait guider des recommandations diététiques, les thérapies ciblant le microbiote ou l'utilisation d'antagonistes des récepteurs H4 chez un sous-groupe de patients avec SII.

CONCLUSION

Le microbiote est impliqué dans la douleur viscérale au cours du SII. Chez un sous-groupe de patients, cela est lié à la production d'histamine dans le cadre d'un régime riche en glucides fermentescibles. Cibler les bactéries productrices d'histamine ou bloquer le récepteur H4 pourrait être une stratégie thérapeutique chez ces patients.

Sources

- 1. De Palma G, Shimbori C, Reed DE, et al. Histamine production by the gut microbiota induces visceral hyperalgesia through histamine 4 receptor signaling in mice. *Sci Transl Med* 2022 ; 14 : eabj1895.
- 2. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: A randomised controlled trial. *Gut* 2017 ; 66 : 1241-51.
- 3. Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes* 2014 ; 5 : 381-9.
- 4. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, et al. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 636-47.

ARTICLE COMMENTÉ

RUBRIQUE ENFANT

LES FORTIFIANTS NUTRITIONNELS DU LAIT MATERNEL MODIFIENT LE DÉVELOPPEMENT DU MICROBIOTE GASTRO-INTESTINAL CHEZ LES NOURRISSONS DE TRÈS FAIBLE POIDS DE NAISSANCE

Commentaire de l'article original d'Asbury et al. (*Cell Host Microbe*) [1]

Les fortifiants sont ajoutés au lait maternel pour favoriser le développement des nourrissons de très faible poids à la naissance. Actuellement, les fortifiants issus du lait de vache (FoLV) sont principalement administrés, mais l'adoption de fortifiants issus du lait de femme (FoLF) suscite un intérêt croissant. Bien que bénéfiques pour la croissance, leurs effets sur le microbiote gastro-intestinal ne sont pas clairs. Cet essai clinique randomisé en triple aveugle (NCT02137473) a testé comment l'enrichissement en nutriments du lait humain par le FoLF par rapport au FoLV affecte le microbiote gastro-intestinal des nourrissons nés < 1 250 g pendant l'hospitalisation. Les résultats mettent en évidence l'impact des fortifiants sur le microbiote des nourrissons de très faible poids de naissance pendant une période critique de leur développement.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

Le lait maternel (LM) est reconnu pour être le meilleur choix pour alimenter un nouveau-né, notamment de très faible poids de naissance < 1 250 g (TFPN). Dans les unités de soin intensif, quand l'allaitement est impossible, il est recommandé d'avoir recours au don de lait de femme pasteurisé (LFP) via un lactarium. Par ailleurs, un enrichissement du LM ou du LFP est souvent nécessaire pour assurer une croissance optimale. Cet enrichissement est réalisé classiquement avec des fortifiants issus du lait de vache (FoLV) et plus récemment avec des fortifiants issus du lait de femme (FoLF).

Par ailleurs, on sait que les nouveau-nés de TFPN ont un microbiote intestinal anormal. Cependant, on ne sait pas comment on pourrait améliorer la composition de ce microbiote intestinal avec les nutriments utilisés chez les nouveau-nés de TFPN. Il est nécessaire de réaliser des études cliniques pour déterminer l'impact de ces différents enrichissements sur le microbiote intestinal des nouveau-nés de TFPN.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

L'étude randomisée contrôlée OptiMom a inclus 119 nouveau-nés de poids de naissance < 1 250 g, 56 FoLV et 63 FoLF.



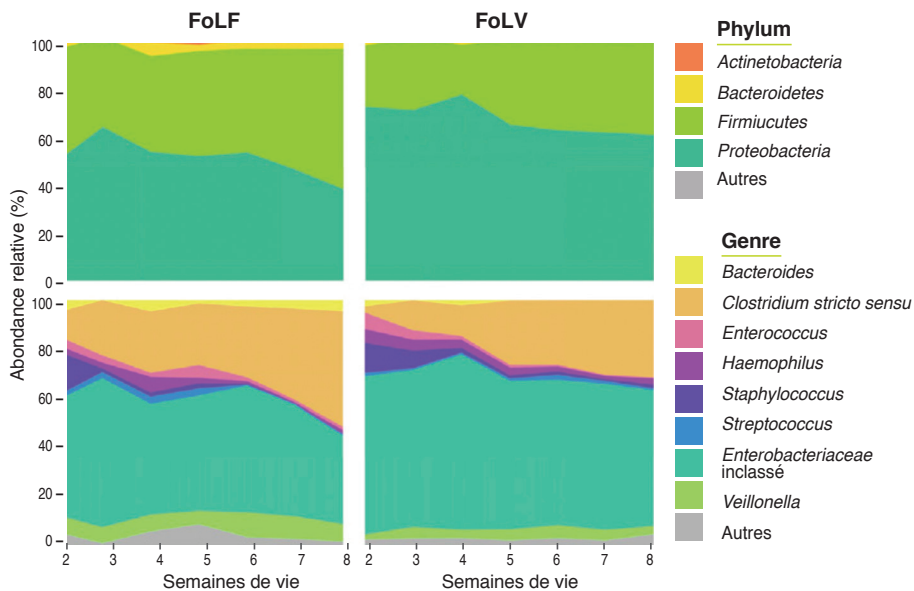
Par le Pr Emmanuel Mas
Gastro-entérologie et nutrition,
Hôpital des Enfants, Toulouse, France

Le terme et le poids de naissance médians étaient de 880 g et 27,9 semaines, sans différences pour les différents paramètres entre les 2 groupes.

Les nouveau-nés FoLF avaient une diversité microbienne (index de Shannon) plus faible ($p < 0,005$). Il existe une prédominance de *Proteobacteria* et de *Firmicutes* dans les 2 groupes, avec une abondance relative plus importante de *Proteobacteria* ($p = 0,0003$) dont *Enterobacteriaceae* inclassé ($p = 0,005$) et plus faible de *Firmicutes* ($p = 0,001$) dont *Clostridium stricto sensu* ($p = 0,04$) chez FoLF que FoLV (**Figure 1**). L'abondance bactérienne augmentait au cours du temps régulièrement dans le groupe FoLV alors qu'elle changeait peu dans le groupe FoLF ($p = 0,03$). L'abondance relative de *Clostridium stricto sensu* ($p = 0,04$) était plus élevée chez les nouveau-nés FoLV par rapport aux FoLF et d'*Enterobacteriaceae* inclassé plus basse ($p = 0,005$) (**Figure 2**). Après normalisation de l'abondance des taxons, d'autres différences émergeaient au niveau des genres avec des concentrations plus élevées d'*Eubacteriaceae* inclassé ($p < 0,0001$), *Streptococcus* ($p = 0,0002$) et *Staphylococcus* ($p = 0,002$), et plus faibles de *Clostridium stricto sensu* ($p = 0,04$) chez les nouveau-nés FoLF par rapport aux FoLV. Ces changements d'abondance bactérienne étaient associés à des changements de fonctions microbiennes. Finalement, il était possible de prédire le type de fortifiant reçu en fonction des abondances microbiennes des selles.

▼ FIGURE 1

Abondance relative des taxa bactériens entre les groupes de fortifiants, issus de lait de femme (FoLF) ou lait de vache (FoLV), au cours du temps.



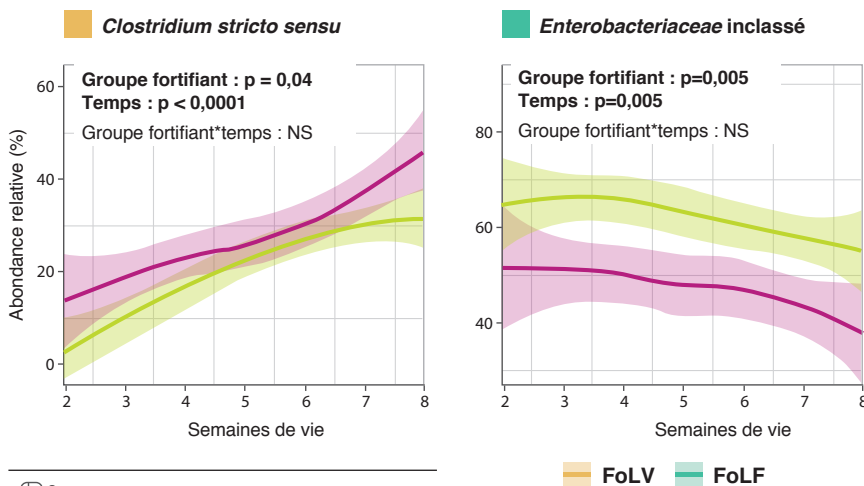
Les auteurs se sont intéressés aux effets des volumes de lait. Dans les 2 groupes, des volumes plus importants de LM pendant 3 jours étaient associés à une diversité alpha plus élevée, mais sans relation avec la densité bactérienne totale. Avec des volumes de LM plus importants, une abondance relative et normalisée plus élevée de *Veillonella* était observée dans les 2 groupes, et de *Streptococcus* dans le groupe FoLV. Une relation positive

entre volumes de LM et concentrations de *Staphylococcus* était retrouvée dans le groupe FoLF, et avec *Eubacteriaceae* incliné dans le groupe FoLV.

Les volumes de LFP n'étaient associés à une diversité plus importante que dans le groupe FoLV, de même que pour la densité bactérienne. Ont été retrouvées de manière similaire des abondances relatives et normalisées plus faibles d'*Eubac-*

▼ FIGURE 2

Abondance relative de genres bactériens en fonction des fortifiants, exprimées en densité moyenne au cours du temps (ligne) et intervalle de confiance 95 % (aires colorées).



Sources

1. Asbury MR, Shama S, Sa JY, et al. ; OptiMoM Feeding Group. Human milk nutrient fortifiers alter the developing gastrointestinal microbiota of very-low-birth-weight infants. *Cell Host Microbe* 2022; 30: 1328-39.e5.



POINT CLÉ

- Dans l'alimentation des nouveau-nés de très faible poids de naissance, l'utilisation de fortifiants issus du lait de femme ou du lait de vache modifie différemment la composition bactérienne du microbiote intestinal au cours des premières semaines de vie

teriacae incliné, *Streptococcus*, et plus élevées de *Clostridium stricto sensu* chez les nouveau-nés FoLV ayant des volumes de LFP plus élevés.

Les volumes plus élevés de FoLV étaient liés positivement à la diversité et à la densité bactériennes pour le groupe FoLV mais pas pour FoLF. Les volumes de FoLV étaient associés positivement à des abondances relatives et normalisées de *Firmicutes* et de *Clostridium stricto sensu* alors que les volumes de FoLF étaient associés positivement aux abondances relatives et normalisées de *Clostridium stricto sensu* et négativement à celles de *Staphylococcus*.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Cette étude montre qu'il est important de comprendre l'impact des différents nutriments utilisés sur le microbiote intestinal des nouveau-nés de TFPN afin d'avoir un effet bénéfique sur leur santé à court et long terme.

CONCLUSION

Cette étude montre que les fortifiants nutritionnels modifient la mise en place du microbiote intestinal chez les nouveau-nés de très faible poids de naissance. De plus, il existe des associations entre les quantités des composants de la nutrition entérale de ces enfants, LM et LFP, et les communautés bactériennes.



GROS PLAN SUR...

❖ L'AXE INTESTIN-CERVEAU

Commentaire de l'article de Gabanyi et al. (Science 2022) [1]

Le microbiote affecte le métabolisme et de récentes données indiquent que les bactéries intestinales seraient impliquées dans les comportements alimentaires chez la souris. L'un des défis dans ce domaine consiste à définir les voies intestin-cerveau qui relient les composés microbiens aux processus neuronaux impactant l'appétit. Dans cette étude, Gabanyi et son équipe ont identifié un rôle fonctionnel pour Nod2, un récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires pour les muropeptides bactériens (des composants de la paroi cellulaire bactérienne), dans la régulation de l'appétit et de la température corporelle chez la souris femelle âgée. Les auteurs ont découvert que les muropeptides s'accumulent dans le cerveau des souris âgées et régulent l'activité des neurones inhibiteurs du noyau arqué de l'hypothalamus. Un déficit ciblé en Nod2 dans ces neurones entraîne une augmentation de l'appétit, une prise de poids et une diminution de la réponse de la température corporelle, dépendantes de la présence du microbiote. Ces résultats suggèrent que la régulation de l'activité neuronale par la signalisation Nod2 dans le cerveau affecte des comportements complexes chez la souris et mérite d'être davantage étudiée.

QUE SAIT-ON DÉJÀ À CE SUJET ?

La prise alimentaire est essentielle à la survie des animaux et la régulation inappropriée du comportement alimentaire a des conséquences métaboliques et psychiatriques graves, telles que l'obésité et l'anorexie [2]. La prise alimentaire implique des processus complexes allant de la transformation des nutriments et de leur absorption dans l'intestin et sa périphérie au système nerveux central qui régule l'appétit et commande l'alimentation. Dans le domaine de la biologie de l'appétit, de nombreux travaux se sont concentrés sur la caractérisation des circuits neuronaux impliqués dans l'alimentation, comme les neurones exprimant AgRP (*agouti-related peptide*) dans le noyau arqué de l'hypothalamus qui sont nécessaires à la prise alimentaire homéostatique [3]. Plus récemment, on a montré que l'intestin et les micro-organismes qui y résident régulent le métabolisme [4] et des aspects du comportement alimentaire [5]. Le fait que des composés produits par les micro-organismes influencent l'appétit est moins bien établi. Les acides gras à chaîne courte, sous-produits de la fermentation

microbienne, réduisent la prise alimentaire chez la souris [6]. Cependant, l'existence d'une voie intestin-cerveau qui relie les composés microbiens aux processus neuronaux régulant l'appétit et le comportement alimentaire n'a encore jamais été démontrée. Le récepteur Nod2 jouerait un rôle dans la prise alimentaire ; en effet, des souris dont le gène *Nod2* a été invalidé montrent une prise de poids accrue lorsqu'elles reçoivent une nourriture riche en graisses [7]. En outre, NFkB (*nuclear factor kB*), composant de signalisation en aval de Nod2, est exprimé dans les neurones de l'hypothalamus, et son activation hypothalamique régule l'équilibre énergétique [8]. Cela suggère que l'hypothalamus pourrait présenter un point d'intégration unique pour les signaux dérivés du microbiote et les comportements alimentaires.

QUELS SONT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS APPORTÉS PAR CETTE ÉTUDE ?

Les auteurs ont démontré que l'activation de la signalisation Nod2 dans l'hypothalamus affectait le comportement alimen-



Par le Pr Sarkis K. Mazmanian, John W. Bostick, Nadia Suryawinata

Biologie et Ingénierie biologique, Institut de technologie de Californie, Pasadena, Californie, États-Unis d'Amérique

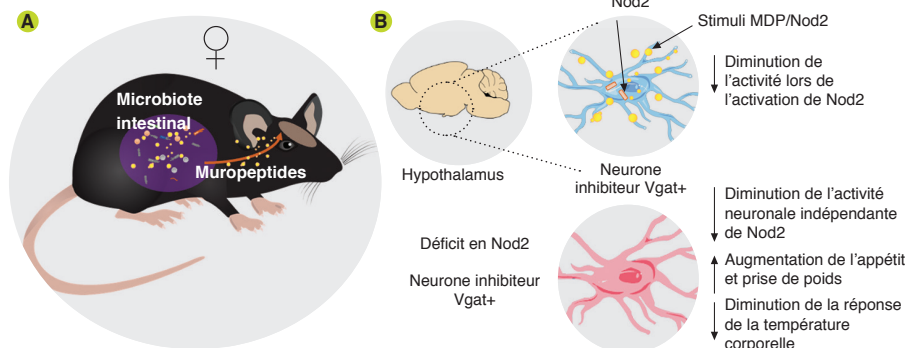
taire et la régulation de la température corporelle chez la souris (**Figure 1**). Il s'est avéré que Nod2 était exprimé dans les neurones de différentes régions du cerveau de la souris, dont le striatum, le thalamus et l'hypothalamus. Les auteurs ont ensuite cherché à déterminer si des muropeptides radiomarqués pouvaient atteindre le cerveau lorsqu'ils étaient introduits par le tractus gastro-intestinal directement ou via des bactéries radiomarquées. Les deux modes d'administration ont entraîné une accumulation de muropeptides dans le cerveau.

Afin d'étudier le rôle fonctionnel de Nod2 dans les neurones, des modèles de souris knock-out conditionnels ciblant Nod2 à des fins de délétion ont été utilisés pour montrer que les souris femelles plus âgées avec délétion de Nod2 dans les neurones inhibiteurs exprimant le transporteur vésiculaire du GABA (*Vgat/Slc32a1*) connaissent une prise de poids plus importante et un dérèglement du contrôle de la température corporelle. La mesure de l'expression de Fos dans le cerveau a révélé que les souris femelles plus âgées ont une activité neuronale plus importante dans les noyaux arqué et dorso-médial de l'hypothalamus. Ensuite, les auteurs ont injecté des virus adéno-associés (AAV) exprimant Cre chez des souris *Nod2^{lox}* pour invalider l'expression de Nod2 localement dans les neurones inhibiteurs du noyau arqué de l'hypothalamus, démontrant que le déficit en Nod2 dans les neurones hypothalamiques était suffisant pour induire des variations de poids et un dérèglement de la température corporelle (**Figure 2**).

▼ FIGURE 1

La signalisation Nod2 dans l'hypothalamus régule la fonction cérébrale et le métabolisme.

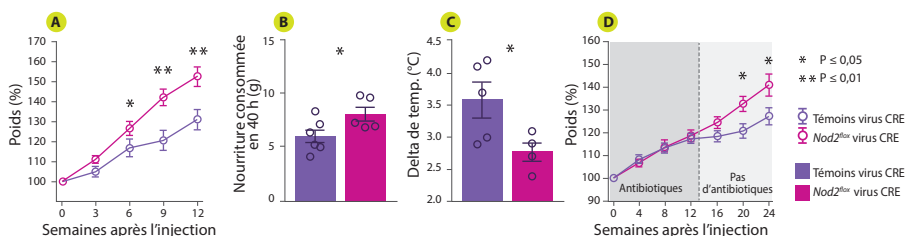
- A. Les mucopeptides dérivés du microbiote s'accumulent dans le cerveau des souris femelles âgées.
B. Le déficit en Nod2 dans les neurones inhibiteurs Vgat+ de l'hypothalamus entraîne une prise de poids et un dérèglement de la température corporelle chez les souris femelles âgées.



▼ FIGURE 2

Les neurones inhibiteurs hypothalamiques exprimant Nod2 régulent le poids et la température corporelle.

- A. L'inactivation de *Nod2* dans les neurones inhibiteurs Vgat+ du noyau arcué (ARC) de l'hypothalamus (en rose) des souris femelles plus âgées induit une prise de poids par rapport aux souris témoins (en bleu).
B. Les souris femelles dont le gène *Nod2* a été invalidé dans les neurones inhibiteurs ARC consomment plus de nourriture que les souris témoins.
C. Les souris femelles dont le gène *Nod2* a été invalidé dans les neurones inhibiteurs ARC présentent une variation de la température corporelle plus importante que les souris témoins.
D. Les souris femelles dont le gène *Nod2* a été invalidé dans les neurones inhibiteurs ARC prennent plus de poids après l'antibiothérapie que les souris témoins.



Enfin, pour examiner le rôle du microbiote dans les variations Nod2-dépendantes de l'appétit et de la régulation de la température, les auteurs ont administré des antibiotiques à large spectre aux souris dont le gène *Nod2* a été invalidé spécifiquement au niveau des neurones hypothalamiques. Les souris déficitaires en Nod2 au niveau hypothalamique soumises à l'antibiothérapie présentent un appétit et une prise de poids normaux jusqu'à la suppression des antibiotiques, moment auquel elles présentent une augmentation de l'appétit et de la prise de poids par rapport aux souris témoins non déficitaires en Nod2. Ces données suggèrent que les produits dérivés du microbiote peuvent moduler l'appétit chez les souris femelles via un mécanisme Nod2-dépendant.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES EN PRATIQUE ?

Dans ces nouveaux travaux intéressants, Gabanyi et son équipe ont identifié un rôle fonctionnel pour l'expression de Nod2 au niveau des neurones de l'hypothalamus dans la régulation de l'appétit et de la température corporelle chez la souris femelle âgée, mais pas chez le mâle. Les mécanismes cellulaires et moléculaires déterminant cet effet restent à élucider. Des différences entre les sexes dans la composition du microbiote pourraient jouer un rôle dans les divergences observées au niveau de la réponse au déficit neuronal en Nod2 ; cependant, la composition microbienne n'a pas été étudiée par les auteurs. En outre, en plus des mucopeptides, d'autres produits dérivés des micro-organismes et des stimuli endogènes peuvent réguler

POINTS CLÉS

- Nod2 est exprimé dans les neurones de différentes régions du cerveau de la souris, dont le striatum, le thalamus et l'hypothalamus
- Les ligands de Nod2, tels que les mucopeptides, s'accumulent dans le cerveau des souris âgées
- L'activité des neurones inhibiteurs hypothalamiques est régulée par l'expression de Nod2
- La régulation de l'appétit et de la température corporelle est perturbée chez les souris femelles âgées déficitaires en Nod2

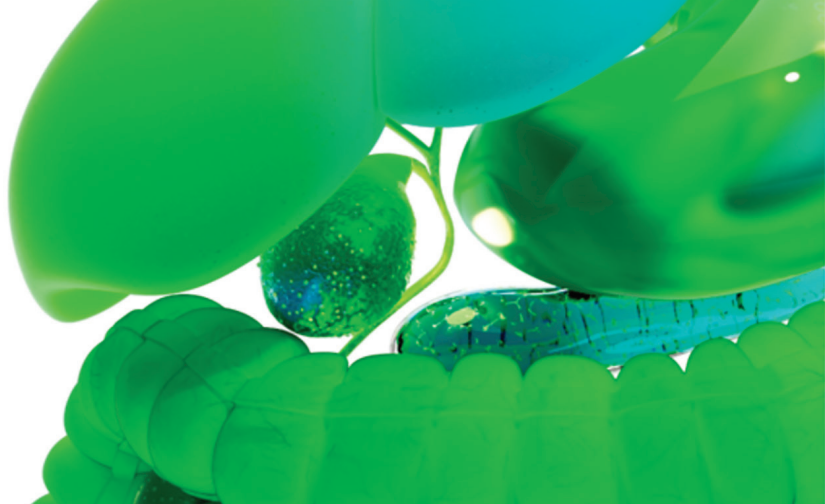
l'expression ou l'activation de Nod2 [9], même s'ils ne sont pas traités dans cette étude. Davantage de données sont nécessaires pour distinguer l'activité et la contribution de ces autres stimuli de celles des mucopeptides. D'autres éléments ont pu contribuer aux résultats rapportés dans cet article, notamment l'augmentation de la perméabilité de l'intestin et de la barrière hémato-encéphalique intervenant avec l'âge, qui pourrait permettre à davantage de molécules dérivées des micro-organismes de pénétrer dans la circulation à partir de l'intestin et de s'accumuler dans le cerveau [10]. D'autres études sont nécessaires pour clarifier les rôles du sexe et de l'âge dans les phénotypes observés.

CONCLUSION

Cette étude rapporte que le déficit en Nod2 dans les neurones hypothalamiques est suffisant pour induire des variations au niveau de la régulation de l'appétit et de la température corporelle chez la souris femelle âgée. Une réplication chez la souris et des travaux ultérieurs chez l'être humain sont nécessaires pour valider ces résultats prometteurs.

Sources

1. Gabanyi I, Lepousez G, Wheeler R, et al. Bacterial sensing via neuronal Nod2 regulates appetite and body temperature. *Science* 2022; 376: eabj3986. 2. Gautron L, Elmquist JK, Williams KW. Neural control of energy balance: translating circuits to therapies. *Cell* 2015; 161: 133-45. 3. Chen Y, Lin YC, Kuo TW, Knight ZA. Sensory detection of food rapidly modulates arcuate feeding circuits. *Cell* 2015; 160: 829-41. 4. Zarrinpar A, Chaix A, Xu ZZ, et al. Antibiotic-induced microbiome depletion alters metabolic homeostasis by affecting gut signaling and colonic metabolism. *Nat Commun* 2018; 9: 2872. 5. Yu KB, Hsiao EY. Roles for the gut microbiota in regulating neuronal feeding circuits. *J Clin Invest* 2021; 131: 143772. 6. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* 2014; 5: 3611. 7. Rodriguez-Nunez I, Caluag T, Kirby K, Rudick CN, Dziarski R, Gupta D. Nod2 and Nod2-regulated microbiota protect BALB/c mice from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *Sci Rep* 2017; 7: 548. 8. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H, Cai D. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. *Cell* 2008; 135: 61-73. 9. Kuss-Duerkop SK, Keestra-Gounder AM. NOD1 and NOD2 Activation by Diverse Stimuli: a Possible Role for Sensing Pathogen-Induced Endoplasmic Reticulum Stress. *Infect Immun* 2020; 88: e00898-19. 10. Mossad O, Batut B, Yilmaz B, et al. Gut microbiota drives age-related oxidative stress and mitochondrial damage in microglia via the metabolite N6-carboxymethyllysine. *Nat Neurosci* 2022; 25: 295-305.



RETOUR DE CONGRÈS

❖ TEMPS FORTS DE L'UEGW

Après 2 années d'éditions virtuelles, le congrès UEG Week 2022 a non seulement été organisé en présentiel (à Vienne) mais il s'est également tenu de manière hybride pour la toute première fois. Avec plus de 10 000 participants (dont 19 % en virtuel), c'est le plus gros congrès de gastro-entérologie en Europe et le « meilleur au monde », d'après les organisateurs et de nombreuses autres personnes. De nombreux temps forts ont porté sur le microbiote, dont voici une sélection.

APERÇU D'UN MICROBIOTE SAIN

Malgré une programmation le dernier jour du congrès, le succès rencontré par la session intitulée « The microbiome as modulators of gut function » (le rôle du microbiote dans la modulation de la fonction intestinale) s'explique facilement par la sélection d'experts. Présidée par le Pr Harry Sokol (Paris, France) et le Pr Tim Vanuytsel (Louvain, Belgique), la première conférence donnée par le Pr Jeroen Raes



Par le Dr Lucas Wauters

Gastro-entérologie et Hépatologie,
Hôpitaux universitaires de Louvain,
Louvain, Belgique



OCTOBRE 2022



du Centre de microbiologie du VIB (Louvain, Belgique) portait sur le thème du microbiote intestinal sain. Il a rappelé qu'il est essentiel d'avoir une définition de ce qu'est une variation du microbiote normal pour pouvoir poser le bon diagnostic, mais que nous ne savons même pas ce que signifie une flore saine. En effet, l'analyse en population du Flemish Gut Flora Project (projet flamand sur la flore intestinale) a montré que < 10 % de la variation du microbiote pouvait s'expliquer par l'hôte et les facteurs environnementaux [1]. Il a montré que beaucoup de ces variables se retrouvaient dans le Dutch Microbiome Project (projet néerlandais sur le microbiote), qui a récemment confirmé les effets importants de l'environnement et de la cohabitation.[2]

En plus de l'importante variabilité inter-individuelle, le Pr Raes a montré qu'il existe une variation intra-individuelle substantielle au niveau de la présence quantitative des genres microbiens.[3] Il a expliqué que la durée du transit intestinal n'était pas seulement le principal facteur de confusion dans la composition du microbiote, mais également le facteur explicatif de sa variation temporelle chez les personnes en bonne santé. Alors que les entérotypes (compositions communautaires préférentielles) étaient restés

GROS PLAN SUR LES SOUCHES ET LES MÉTABOLITES MICROBIENS

Pendant la principale session sur le microbiote, le Pr Nicolas Cenac (Toulouse, France) a expliqué le rôle des lipopeptides bactériens dans le syndrome de l'intestin irritable (SII), l'un des troubles gastro-intestinaux les plus fréquents. Suite à la démonstration des propriétés analgésiques de ces métabolites, son groupe a exploré le lien entre la dysbiose induite par le stress pendant la grossesse et le développement d'une hypersensibilité viscérale (HSV) d'origine colique,

MICROBIOTE, RÉGIME MÉDITERRANÉEN ET IMMUNOTHÉRAPIE

En conclusion, des découvertes importantes sur les souches et les métabolites microbiens et sur le rôle de l'alimentation nous permettent de mieux comprendre le microbiote intestinal dans la maladie, tout en tenant compte d'importants facteurs de confusion (même dans le microbiote sain).



1. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, *et al.* Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* (80) 2016; 352: 560-4. 2. Gacesa R, Kurilshikov A, Vich Vila A, *et al.* Environmental factors shaping the gut microbiome in a Dutch population. *Nature* 2022; 604: 732-9. 3. Vandeputte D, De Commer L, Tito RY, *et al.* Temporal variability in quantitative human gut microbiome profiles and implications for clinical research. *Nat Commun* 2021; 12: 4. 4. Ianiro G, Pūnčocháň M, Karcher N, *et al.* Variability of strain engraftment and predictability of microbiome composition after fecal microbiota transplantation across different diseases. *Nat Med* 2022; 28: 5. 5. Petitfils C, Maurel S, Pavros G, *et al.* Identification of bacterial lipopeptides as key players in IBS. *Gut* 2022; Online ahead of print.



REVUE DE PRESSE

MICROBIOTE INTESTINAL

❖ LIEN ENTRE DYNAMIQUE DU MICROBIOTE GASTRO-INTESTINAL ET DE SON MÉTABOLOME ET ÉVOLUTION CLINIQUE DANS LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CHEZ L'ENFANT

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est utilisée pour traiter de nombreuses maladies. Après une GCSH, une réaction du greffon contre l'hôte et des infections peuvent survenir, constituant des causes majeures de mortalité. Le rôle du microbiote intestinal (MI) dans les complications post-GCSH chez les patients pédiatriques est encore mal compris. Dans une étude longitudinale, Vaitkute *et al.* ont cherché à déterminer si le MI et le métabolome fécal étaient associés à l'évolution clinique chez 64 patients pédiatriques ayant fait l'objet d'une GCSH au cours d'une hospitalisation d'environ 66 jours.

Après la GCSH, la diversité alpha du MI a diminué. Des modifications de la composition du MI ont été observées, celle-ci n'étant pas revenue à la situation initiale chez la plupart des patients. Le MI a été divisé en types d'états communautaires

(community state types, CST). Le CST1 était fréquent avant la GCSH, avec une présence abondante de *Clostridium XIVa*, *Bacteroides* et *Lachnospiraceae*. L'absence de nutrition parentérale totale a contribué au CST1. Le CST2 était fréquent après la GCSH et était caractérisé par une présence abondante de *Streptococcus* et *Staphylococcus* ainsi que par l'utilisation de vancomycine et de métronidazole. Le CST3 était également fréquent après la GCSH et comprenait une quantité abondante d'*Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* et *Escherichia*. Le CST3 était associé à un risque plus important de virémie, au recours à la nutrition parentérale totale et à l'utilisation de différents antimicrobiens. Les analyses métabolomiques ont montré que la présence initiale de butyrate dans les selles était associée à un risque plus faible de virémie. L'analyse longitudinale a montré une diminution de l'acétate et du



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

butyrate et une augmentation du glucose après la GCSH.

Les taxa et les métabolites microbiens intestinaux identifiés pourraient constituer des biomarqueurs utiles pour prédire le risque de complications post-GCSH. Il faudrait néanmoins mener des études longitudinales de plus grande ampleur.

AD Vaitkute G, Panic G, Alber DG, *et al.* Linking gastrointestinal microbiota and metabolome dynamics to clinical outcomes in paediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Microbiome* 2022; 10: 89.



❖ ÉTUDE PROSPECTIVE SUR LES RELATIONS ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL DU NOURRISSON ET LA RÉPONSE VACCINALE

L'établissement du microbiote intestinal (MI) au début de la vie est essentiel au système immunitaire en développement. De plus, le MI contribue aux réponses immunitaires à la vaccination, notamment contre la poliomyélite. Cependant, la recherche dans ce domaine est encore peu abondante. Moroishi *et al.* ont recruté 83 nourrissons et ont étudié les relations

entre la composition et les fonctions du MI au début de la vie (à l'âge de 6 semaines) et la réponse en anticorps au polysaccharide capsulaire du pneumocoque (PCP) et à l'anatoxine tétanique (TT) à l'âge de 1 an.

Des analyses PERMANOVA des compositions communautaires microbiennes intestinales appariées ont montré une associa-

tion faible avec les réponses en anticorps au PCP et à la TT. Dans leurs analyses métagénomiques, les auteurs ont mis en évidence une association inverse entre la réponse à la TT et *Aeriscardovia aeriphila*, alors que l'association était positive avec *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus thermophilus* et *Anaerococcus vaginalis*. Cependant, seule A.

aeriphila est restée significative après correction FDR. Une réponse plus faible au vaccin PCP a été associée à neuf voies, dont la biosynthèse de la phénylalanine et la biosynthèse de novo des désoxyribonucléotides pyrimidiques. Par contre, les voies de biosynthèse du pantothénate et de la coenzyme A III, de dégradation des ribonucléosides pyrimidiques, de dégradation du méthylphosphonate II, et de biosynthèse de novo des ribonucléotides pyrimidiques ont été associées à une réponse plus importante au PCP. Cinq voies ont été associées positivement avec la réponse à la TT, notamment les voies de biosynthèse du CDP-diacylglycérol I et II. En conclusion de cette étude, l'espèce *A. aeriphila* pourrait être utilisée comme marqueur de la réponse à la TT. En outre, les fonctions du MI au début de la vie pourraient influencer la réponse vaccinale du nourrisson.

✓AD Moroishi Y, Gui J, Nadeau KC, et al. A prospective study of the infant gut microbiome in relation to vaccine response. *Pediatr Res* 2022 [Epub ahead of print].



UNE MÉTA-ANALYSE DU MICROBIOTE MUQUEUX RÉVÈLE L'EXISTENCE DE SIGNATURES MICROBIENNES UNIVERSELLES ET D'UNE DYSBIOSE DANS LA CARCINOGENÈSE GASTRIQUE

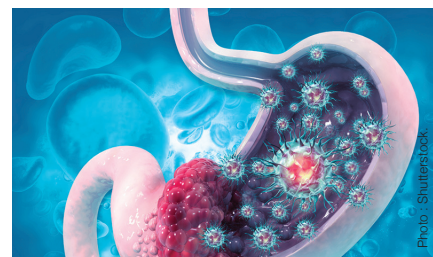
Le cancer gastrique (CG) est la 4^e cause de décès par cancer. Les stades du développement du CG sont la gastrite superficielle (GS), la gastrite atrophique (GA), la métaplasie intestinale (MI), la dysplasie et le carcinome gastrique. Les infections à *Helicobacter pylori* sont souvent en cause dans le CG, en réduisant la sécrétion d'acide gastrique et en permettant la prolifération de micro-organismes non *H. pylori*. Les études menées sur les associations entre microbiote gastrique et CG ont donné des résultats contradictoires. Liu *et al.* ont réalisé une méta-analyse du microbiote gastrique sur six études indépendantes afin d'identifier des signatures microbiennes dans le CG.

La diversité alpha était plus faible dans le CG que dans la GS, la GA et la MI. Les genres *Veillonella*, *Dialister*, *Granulicatella*, *Herbaspirillum*, *Comamonas*, *Chryseobacterium*, *Shewanella* et *Helicobacter* ont été identifiés comme des biomarqueurs universels distinguant le CG de la GS. De plus, les pathobiontes opportunistes *Fusobacterium*, *Parvimonas*, *Veillonella*, *Prevotella* et *Peptostreptococcus* étaient plus abondants dans le CG que dans la GS. Par contre, l'abondance de *Bifidobacterium*, *Bacillus* et *Blautia* était plus faible.

Les fonctions microbiennes ont été déduites à l'aide de l'outil PICRUST2. Par rapport à la GS, la voie la plus enrichie dans le CG était la maturation du peptidoglycane de la biosynthèse du peptidoglycane. La voie la plus appauvrie dans le CG était le cycle de l'acide tricarboxylique spécifique d'*Helicobacter*, ce qui concorde avec la très faible abondance d'*Helicobacter* chez les patients atteints de CG. Les auteurs ont en outre découvert qu'*Helicobacter* semblait affecter le microbiote gastrique dans la mesure où les patients *H. pylori*-négatifs avaient une diversité microbienne plus importante que les patients *H. pylori*-positifs.

Pour conclure, le microbiote gastrique peut constituer un biomarqueur permettant de faire la distinction entre les différents stades de la maladie.

✓AD Liu C, Ng SK, Ding Y, et al. Meta-analysis of mucosal microbiota reveals universal microbial signatures and dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Oncogene* 2022; 41: 3599-10.



MICROBIOTE CUTANÉ

DERMATITE ATOPIQUE : LE MYCOBIOTE CUTANÉ À LA LOUPE

Maladie inflammatoire de la peau, la dermatite atopique (DA) s'avère complexe et multifactorielle, avec des composantes génétiques, immunitaires mais également microbiennes. Par exemple, la peau des patients atteints de DA présente en général une abondance accrue de *Staphylococcus aureus*. Mais qu'en est-il des communautés fongiques ? Une récente étude vient éclaircir cette zone d'ombre. Des écouvillons de peau ont été prélevés chez 16 patients atteints de DA et 16 individus sains, au niveau de 4 sites cutanés (pli antécubital, cou dorsal, glabeller et vertex). Pour suivre l'évolution par crise de la maladie, les prélèvements ont été réalisés à 3 dates (semaines 0, 2 et 4) pour les patients et 2 dates pour les témoins (semaines 0 et 4).

Bilan de l'analyse des 320 écouvillons :

le champignon *Malassezia* prédomine chez tous les sujets, sains ou malades. Cependant, chez les patients atteints de DA sévère, cette dominance s'effrite à la faveur de champignons comme *Candida* ou *Debaryomyces*, ce qui se traduit par une plus grande diversité fongique.

Côté bactéries, les *Cutibacterium* sont en berne, tandis que les *Staphylococcus*, et en particulier *S. aureus* et *S. epidermidis*, se font plus présents. La plus forte présence de *S. aureus* pourrait favoriser la prolifération des *Candida*, une activité synergique entre les deux micro-organismes ayant précédemment été démontrée.

L'étude montre également un lien entre la dysbiose cutanée et le degré de la DA : les communautés bactériennes et fongiques des patients atteints de DA sévère différaient significativement de celles des patients atteints de formes légères à modérées et des témoins. Les communautés cutanées de ces deux derniers groupes (formes légères à modérées et

témoins) se révèlent d'ailleurs globalement similaires, à quelques exceptions bactériennes près (davantage de staphylocoques et moins de cutibactéries dans la DA légère à modérée versus l'absence de DA). Ainsi, une dysbiose prononcée du microbiote s'avère caractéristique des formes sévères, mais pas des formes moins prononcées de dermatite.

✓AD Schmid B, Künstner A, Fährnrich A, et al. Dysbiosis of skin microbiota with increased fungal diversity is associated with severity of disease in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jun 21.





AVIS D'EXPERT

IMPACT DE LA CONSOMMATION DE BIÈRE AVEC ET SANS ALCOOL SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL

On sait que l'alcool affecte le microbiote intestinal. Des quantités importantes d'alcool (par exemple plus de 2 verres par jour pour les hommes et 1 verre par jour pour les femmes) ont des effets négatifs sur le microbiote intestinal, s'accompagnant d'une diminution de la diversité bactérienne et d'une augmentation des micro-organismes potentiellement nocifs. Toutefois, l'effet d'une consommation modérée d'alcool sur le microbiote intestinal est moins connu.

Que pensez-vous du fait que la bière avec et sans alcool ait augmenté la diversité du microbiote intestinal, qui a été associée à des effets positifs sur la santé ? Pourriez-vous recommander à vos patients de boire 330 mL de bière par jour ?

Un essai clinique randomisé a récemment évalué l'effet de la consommation quotidienne d'une bière (330 mL) alcoolisée (5,2 %) ou non (0,0 %) pendant 4 semaines [1]. Vingt-deux hommes en bonne santé ont été inclus et leur microbiote fécal évalué. Au bout de ces 4 semaines, les analyses des échantillons de selles ont montré une augmentation de la diversité bactérienne par rapport au départ. Cependant, cette diversité n'était pas différente entre les sujets ayant consommé de la bière avec ou sans alcool. Comme la seule différence entre les deux groupes était l'alcool, d'autres substances présentes dans les deux boissons pourraient expliquer le phénomène observé. Des

composés bioactifs tels que les polyphénols et les acides phénoliques, que l'on trouve dans la bière avec et sans alcool, pourraient avoir un effet positif sur la santé possiblement via une augmentation de la diversité bactérienne. Certains de ces composés bioactifs se développent au cours du processus de brassage et peuvent provenir du houblon ou du malt. On sait que les bactéries présentes dans nos intestins métabolisent les composés alimentaires et pourraient les utiliser pour leur propre métabolisme. Plus de travaux sont nécessaires pour déterminer les effets de ces composés bioactifs sur les bactéries intestinales. Dans l'idéal, ils devraient comporter une plus grande cohorte de sujets ne consommant pas d'alcool au départ.

Il faudrait réaliser davantage d'études avant de pouvoir recommander la consommation d'une bière par jour. De préférence, il faudrait opter pour une bière non alcoolisée car l'alcool, même en petites quantités, a été associé à des effets nocifs sur la santé.

Comment expliquez-vous le fait que la consommation de bière, alcoolisée ou non, tous les jours pendant 4 semaines n'ait pas entraîné une augmentation du poids et de la masse grasse, ni une variation significative des biomarqueurs cardiométaboliques sériques ?

La comparaison des neuf sujets du groupe bière sans alcool versus les dix sujets du groupe bière alcoolisée ayant terminé l'étude a montré qu'il n'y avait



Par le Pr Bernd Schnabl

Centre pour l'innovation dans le domaine du microbiote, Centre de recherche de San Diego sur les maladies digestives (SDDRC), UC San Diego, États-Unis d'Amérique

globalement aucune différence au niveau de la fonction hépatique ni des marqueurs inflammatoires ou métaboliques. Plusieurs raisons pourraient expliquer pourquoi l'augmentation de la diversité bactérienne ne s'est pas traduite par une amélioration de ces marqueurs. Il est possible que la durée de l'étude ait été trop courte et que le nombre de participants dans chaque groupe ait été trop faible. Même si les sujets des deux groupes étaient en surpoids, la plupart des autres marqueurs étaient dans la norme. Il serait donc intéressant d'évaluer les effets chez des patients atteints d'un syndrome métabolique pour savoir si on constate une amélioration de la dysbiose intestinale, une augmentation de la diversité bactérienne et une amélioration concomitante des paramètres métaboliques.



Source

1. Marques C, Dinis L, Barreiros Mota I, et al. Impact of beer and nonalcoholic beer consumption on the gut microbiota: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Agric Food Chem* 2022; 70: 13062-70.

ACTUALITÉS

❖ BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

CAMPAGNE WAAW 2022 : BRISONS LES MYTHES SUR LES ANTIBIOTIQUES !

En novembre, le Biocodex Microbiota Institute s'est joint à la Semaine mondiale de sensibilisation aux antimicrobiens (WAAW) pour améliorer la compréhension de la résistance aux antimicrobiens. Cette campagne de l'OMS, qui se déroule du 18 au 24 novembre, encourage le grand public, les professionnels de la santé et les décideurs à utiliser les antibiotiques, les antiviraux, les antifongiques et les antiparasitaires avec prudence afin de prévenir l'émergence de la résistance aux antimicrobiens. Pendant la campagne WAAW, le Biocodex Microbiota Institute a fédéré sa communauté de

médecins avec de nouvelles pages dédiées mettant en avant les thèmes de la résistance aux antibiotiques, de l'impact des antibiotiques sur le microbiote et de la dysbiose. Comment surveiller les gènes résistants aux antibiotiques ? Quel est le lien entre la résistance aux antibiotiques et le microbiote ? Pour marquer la campagne WAAW, le Biocodex Microbiota Institute a également donné la parole à deux experts de la résistance aux antibiotiques : le Dr. Windi Muziasari, PhD, CEO de Resistomap, et le Pr. Christian G. Giske de l'Institut Karolinska en Suède.



❖ BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

PRIX HENRI BOULARD 2022 : ET LES LAURÉATS SONT...



La deuxième édition des Prix Henri Boulard s'est achevée fin novembre 2022 avec trois lauréats :

- 1 • **Jennifer CLIFFORD-NKEMDILIM (Nigeria)** « Lutte contre la menace de la maladie à rotavirus dans la communauté d'Agbor et sensibilisation à la nécessité de la vaccination des jeunes enfants ».
- 2 • **Michael BESONG (Cameroun)** « Microbiote vaginal et santé des femmes camerounaises : cartographie de la sensibilisation ».
- 3 • **Rubi VIVEROS CONTRERAS (Mexique)** « Validation d'un questionnaire de dépistage destiné à évaluer le risque de dysbiose intestinale et sa corrélation avec l'écosystème intestinal des enfants mexicains ».

Cette année encore, ces trois lauréats ont présenté des projets à la fois ambitieux et concrets pour soutenir la santé globale dans leur pays pour les communautés vulnérables. Ces projets se sont vu attribuer chacun 10 000 euros.

Lancés en 2021, les Prix Henri Boulard visent à reconnaître les initiatives locales dédiées à l'amélioration de la prise en charge des troubles associés au microbiote intestinal. Les prix sont ouverts à tous les professionnels de santé. Avec les Prix Henri Boulard, la Biocodex Microbiota Foundation poursuit son ambition de mettre en lumière le rôle essentiel du microbiote humain dans la santé. Plus d'informations disponibles sur la Biocodex Microbiota Foundation : <https://www.biocodexmicrobiota-foundation.com/henri-boulard-public-health-award>

Rédacteurs en chef :

Dr Maxime Prost, MD
Directeur Affaires médicales France

Marion Lenoir, PhD
*Responsable Affaires médicales
internationales*

Équipe éditoriale :

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

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

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

Synthèse :

Pr Marie-Claire Arrieta
Départements de physiologie et de pharmacologie et pédiatrie, Faculté de médecine Cumming, Université de Calgary, Centre de recherche et d'innovation en santé, Calgary, Alberta, Canada

Article commenté - Adulte :

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

Article commenté - Enfant :

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

Gros plan sur... :

**Pr Sarkis K. Mazmanian,
John W. Bostick, Nadia Suryawinata**
Biologie et Ingénierie biologique, Institut de technologie de Californie, Pasadena, Californie, États-Unis d'Amérique

Retour de congrès :

Dr Lucas Wauterst
*Gastro-entérologie et Hépatologie,
Hôpitaux universitaires de Louvain,
Louvain, 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 :

Pr Bernd Schnabl
*Centre pour l'innovation dans le domaine
du microbiote, Centre de recherche de San
Diego sur les maladies digestives (SDDRC),
UC San Diego, États-Unis d'Amérique*

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 : bifidobacterium-bacteria,
gettyimages*

ISSN : 2782-0416