

MICROBIOTA

Mag

| 18 | MAI 2023



| SYNTHÈSE |

**Microbiote buccal
et maladies chroniques**

BIOCODEX 
Microbiota Institute

SOMMAIRE

4 | SYNTHÈSE | Microbiote buccal et maladies chroniques

8 | ARTICLES COMMENTÉS | • RUBRIQUE ADULTE • RUBRIQUE ENFANT

12 | RETOUR DE CONGRÈS | Temps fort du Gut Microbiota for Health- World Summit 2023

15 | APPEL À CONTRIBUTIONS |

15 | REVUE DE PRESSE |

18 | AVIS D'EXPERT | Édulcorants artificiels, microbiote intestinal et santé métabolique : une interaction à examiner à la loupe

19 | ACTUALITÉS | Biocodex Microbiota Institute

Retrouvez ce numéro
et les archives ici :



QU'AVEZ-VOUS MANQUÉ SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX ?



Layne Norton, PhD @BioLayne

Artificial sweeteners are proven to damage your gut microbiome...
If you are cell culture in a petri dish getting insane doses applied directly
Or a mouse getting 1000x normal dose
In humans it may alter the gut microbiome but it's unclear if this is
negative/positive/neutral
[Traduire le Tweet](#)

9:30 PM · 16 mars 2023 · 103,2 k vues

ÉDULCORANTS ARTIFICIELS ET MICROBIOME INTESTINAL

Une étude récente a montré que les édulcorants non nutritifs perturbaient le microbiome intestinal de personnes en bonne santé. Déconseilleriez-vous à vos patients d'utiliser des édulcorants non nutritifs ? **Le Pr Clément vous donne la réponse p.18.**



ResearchAdvances
**fibromyalgia: the end
of misdiagnosis thanks to
the gut microbiota?**



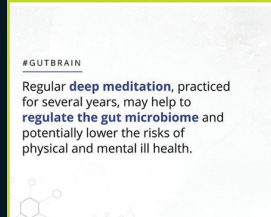
FIBROMYALGIE ET MICROBIOTE INTESTINAL

En mars, le post Facebook « fibromyalgie » de l'Institut du microbiote Biocodex a généré le plus grand nombre de partages et de commentaires avec **4,5 k utilisateurs engagés**



neurohacker • [Suivre](#)

#GUTBRAIN
Regular deep meditation, practiced for several years, may help to regulate the gut microbiome and potentially lower the risks of physical and mental ill health.



RÉGULER LE MICROBIOME INTES- TINAL GRÂCE À UNE MÉDITATION PROFONDE RÉGULIÈRE ?

Par **@neurohacker**
4,2k likes

ÉDITO



Dr Maxime Prost, MD
Directeur Affaires médicales
France



Barbara Postal, PhD
Responsable Affaires médicales
internationales

Au cours des dernières décennies, la recherche s'est intéressée aux relations entre le microbiome buccal - la santé bucco-dentaire - et l'état de santé général.

“ Chères lectrices, chers lecteurs,

En ouvrant ce nouveau *Microbiota Mag*, vous pourriez être surpris.

Pour la première fois, nous avons décidé d'élargir la recherche sur le microbiote intestinal au sens strict.

Mais ne vous inquiétez pas, vous ne serez pas frustrés.

Dans ce numéro, nous avons abordé un domaine de recherche passionnant et en pleine expansion : le microbiome buccal.

Au cours des dernières décennies, la recherche s'est intéressée aux relations entre le microbiome buccal - la santé bucco-dentaire - et la santé générale. Par exemple, un lien a déjà été établi entre *Porphyromonas gingivalis*, la parodontite chronique et la maladie d'Alzheimer, une maladie neurodégénérative qui touche au moins 30 millions de personnes dans le monde.

Des études révèlent que le microbiote buccal est la communauté microbienne la plus importante, la plus diversifiée et la plus complexe après celle de l'intestin. Il est également le gardien de l'intestin, l'ouverture du tractus intestinal.

Dans la synthèse, le Dr Jay Patel nous dit qu'« un nombre croissant de preuves suggère que la perturbation du microbiote buccal n'est pas simplement limitée à des modifications pathologiques buccales, mais a un profil de risque disséminé pour d'autres maladies chroniques majeures de l'organisme, avec une charge de morbidité mondiale élevée, y compris le diabète, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques et la polyarthrite rhumatoïde ».

De la bouche à l'intestin, de la dysbiose du microbiote oral aux principales maladies chroniques, de la parodontite sévère au diabète... Grâce à ce tour d'horizon unique, nous espérons que vous acquerrez de nouvelles compétences pour mieux intégrer l'interaction entre le microbiote oral et l'intestin dans votre pratique clinique.

Bonne lecture !



FIBRES ALIMENTAIRES, BALLONNEMENTS ET GAZ INTESTINAUX

Par le Dr Eric Berg DC

177,8 k vues, 8,1 k likes, 9,9 M followers



MICROBIOME INTESTINAL ET COVID LONG

Par le Dr Noha Aboelata

532 RT, 42 citations, 1,453 like



TROIS MYTHES SUR LA SANTÉ INTESTINALE

Par le Dr Noc

83,4 k vues, 9,7 k engagements



Microbiote buccal et maladies chroniques

Même si le rôle co-évolutif du microbiote humain dans la santé est de plus en plus reconnu dans la médecine moderne, la contribution du microbiote buccal à l'état de santé et au bien-être est encore largement mise de côté. En conditions normales, le microbiote buccal maintient un équilibre symbiotique délicat avec l'hôte, les bactéries néfastes restant à des niveaux cliniquement négligeables. Cependant, les pressions environnementales extérieures entraînent facilement une dysbiose, traduisant la colonisation de la bouche par des micro-organismes dont la diversité et les proportions sont anormales. Ces pressions environnementales sont souvent des facteurs de risque tout à fait modifiables. De plus en plus d'éléments suggèrent qu'il ne s'agit pas ici simplement d'une activité pathologique locale, mais plutôt d'un profil de risque étendu à d'autres maladies chroniques majeures, dans un contexte de forte prévalence mondiale de maladies comme le diabète, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques et la polyarthrite rhumatoïde.



Une mauvaise hygiène bucco-dentaire peut constituer une pression écologique importante conduisant à une dysbiose des communautés microbiennes complexes de la bouche [1].



Les transformations écologiques intervenant dans un écosystème dysbiotique favorisent la colonisation et la prolifération de bactéries buccales pathogènes (figure 1). Quand la quantité de ces espèces augmente, le risque de maladie buccale augmente significativement. La maladie parodontale est un processus inflammatoire chronique non résolutif entraînant la destruction des tissus de soutien des dents, qui peut provoquer une perte de dents en l'absence de traitement. Les activités courantes, comme la mastication, l'utilisation de fil dentaire et le brossage des dents, peuvent induire une bactériémie, qui facilite la dissémination hématogène des bactéries buccales et des médiateurs inflammatoires, induisant une inflammation systémique chez certains patients [2]. Les patients atteints de maladie parodontale — la 6^e maladie la plus fréquente chez l'être humain [3] — montrent des micro-ulcérations au niveau de l'épithélium sulculaire et un endommagement des tissus parodontaux, et semblent davantage sensibles à la bactériémie. Par conséquent, l'état inflammatoire induit par la maladie parodontale métastase vers d'autres parties du corps, à des niveaux pouvant être cliniquement significatifs. Une bonne hy-

“

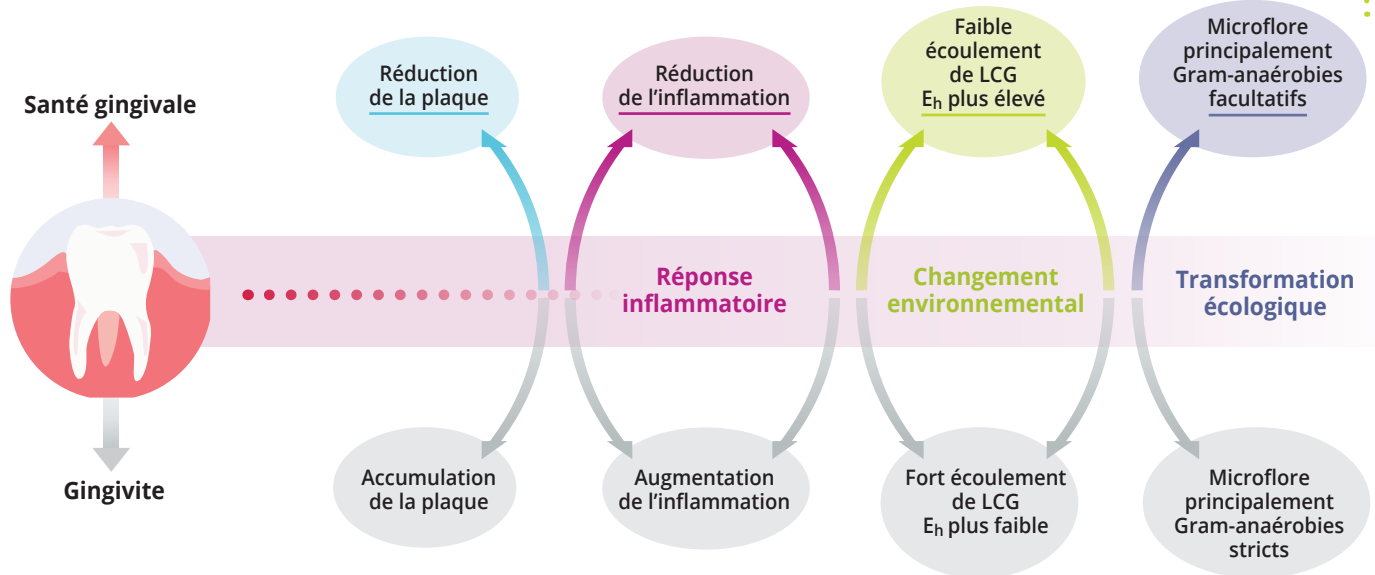
En conditions normales, le microbiote buccal constitue une communauté diversifiée et équilibrée qui protège la bouche contre les maladies. Mais le mode de vie moderne peut facilement perturber cet équilibre, rendant cette communauté moins protectrice et de plus en plus nocive.

Mécanisme

La chaleur et l'humidité régnant dans la bouche ainsi que sa morphologie confèrent un habitat propice à la colonisation et à la croissance de bactéries très diverses. À la naissance, les enfants acquièrent un microbiote buccal simple, et avec l'âge, la poussée des dents et l'aide de facteurs extérieurs, cette communauté devient de plus en plus complexe. Des facteurs liés à l'hôte et aux micro-organismes maintiennent l'équilibre homéostatique du microbiote buccal nécessaire à la santé.

FIGURE • 1

Représentation schématique de la théorie de la plaque écologique dans la santé et la maladie parodontales. Adapté de Clerehugh V, Tugnait A, Genco RJ. *Periodontology at a Glance*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009.



LCG = liquide crévicaire gingival ; E_h = potentiel redox

Comparativement aux personnes sans maladie parodontale, les patients atteints de parodontite sévère ont un risque accru de

19 à 33%

de développer un diabète [6].

giène bucco-dentaire est donc essentielle pour contrôler la charge bactérienne totale de la bouche, maintenir ou rétablir l'équilibre symbiotique buccal et empêcher la dissémination des bactéries buccales vers d'autres parties du corps.

Les caractéristiques du micro-biote buccal ne se limitent pas à des modifications pathologiques buccales, mais peuvent influencer l'état de santé général et parfois, cette influence est mesurable en termes positifs et négatifs.

Diabète

“

Des preuves robustes montrent un rôle bidirectionnel entre la santé buccale et la santé systémique, avec une relation « dose-dépendante » entre la sévérité de la parodontite et les complications du diabète.

Le diabète de type II est une maladie métabolique caractérisée par une production insuffisante d'insuline et l'incapacité résultante de l'organisme à métaboliser le glucose, se traduisant par des taux élevés de glucose dans le sang (hyperglycémie chronique). La parodontite sévère influence fortement l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la glycémie à jeun chez les personnes diabétiques et non diabétiques [4]. La parodontite est donc reconnue comme la 6^e complication du diabète, le

risque de parodontite étant multiplié par 2 à 3 chez les personnes diabétiques [5]. Comparativement aux personnes sans maladie parodontale, les patients atteints de parodontite sévère ont un risque accru de 19 à 33 % de développer un diabète [6].

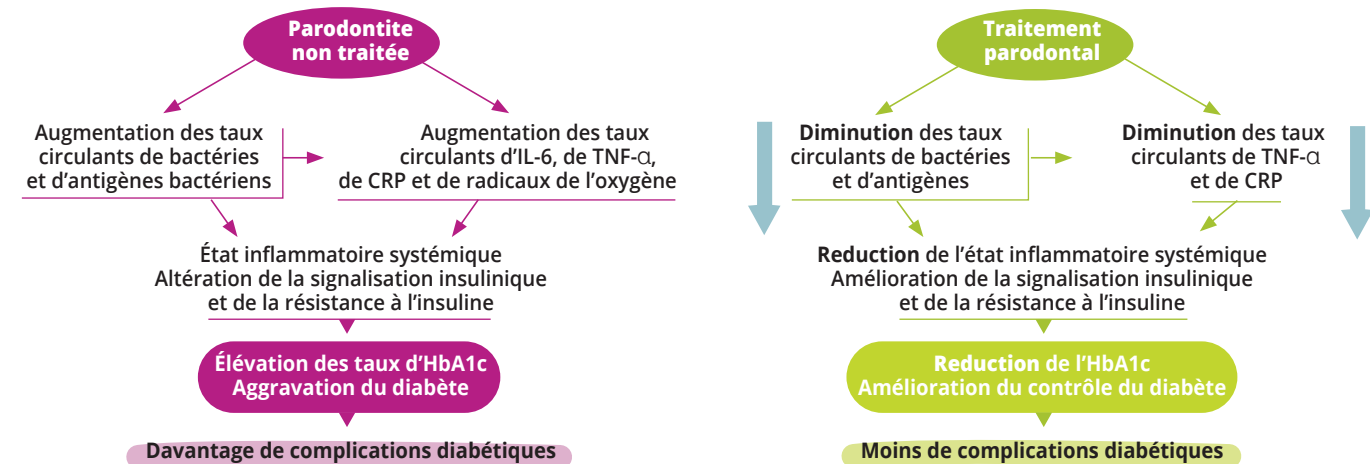
Une parodontite sévère non traitée est associée à une augmentation des taux circulants de bactéries et d'antigènes bactériens, de médiateurs et de cytokines pro-inflammatoires, et à une augmentation des taux d'interleukine 6, de facteur de nécrose tumorale alpha, de protéine C-réactive et de radicaux libres de l'oxygène. Cet effet combiné crée les conditions d'une inflammation systémique, altérant la signalisation insulinaire et la résistance à l'insuline [6]. Sur le plan clinique, ce phénomène est reconnu par l'augmentation de l'HbA1c et la progression du diabète, avec un risque accru de complications diabétiques. Le traitement parodontal réduit la charge bactérienne buccale et fait donc baisser les taux circulants de médiateurs inflammatoires, réduisant ainsi le degré de l'état inflammatoire systémique (figure 2). Par conséquent, la prise en charge dentaire de la parodontite peut permettre d'obtenir une amélioration cliniquement significative du contrôle glycémique, les patients diabétiques connaissant des réductions de l'HbA1c de 0,3 à 0,4 % jusqu'à 4 mois après le traitement.

FIGURE • 2

Association mécanistique entre la parodontite et le diabète, et impact du traitement parodontal non chirurgical sur le contrôle du diabète. Reproduit d'après Preshaw P, Bissett S. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J* 2019; 227(7): 577-584.

A Augmentation de l'état inflammatoire systémique induite par une parodontite non traitée.

B Réduction de l'état inflammatoire systémique après un traitement parodontal non chirurgical, entraînant une amélioration de la résistance à l'insuline, de l'HbA1c et du contrôle global du diabète.



- CRP = protéine C-réactive
- HbA1c = hémoglobine glyquée
- IL-6 = interleukine 6
- TNF-α = facteur de nécrose

Les bactéries buccales sont des agents infectieux qui contribuent à la pathogenèse de l'athérosclérose par l'envahissement des cellules cardiovasculaires de l'hôte, à savoir les cellules endothéliales [7].

systémique et un dysfonctionnement endothélial, 6 mois après le traitement, on observait des améliorations de la fonction endothéliale tant sur le plan clinique que biochimique [9]. Cette étude vient conforter la théorie selon laquelle un contrôle parodontal pourrait moduler les processus cardiovasculaires athérosclérotiques.

Maladies cardiovasculaires athérosclérotiques

L'athérosclérose décrit une accumulation de lipides, de cholestérol et de cellules sanguines formant des dépôts de plaque durcis à l'intérieur des parois artérielles, faisant obstruction au flux sanguin dans les vaisseaux et augmentant le risque de complications cardiovasculaires.

Une maladie parodontale chronique peut entraîner un dysfonctionnement endothélial par le biais d'un état inflammatoire systémique élevé, qui peut être mis en évidence par une augmentation des taux d'IL-6, de fibrinogènes et de produits bactériens parodontopathiques, tels que vésicules de la membrane externe et gingipaines [8]. La pathologie athérosclérotique semble en grande partie imputable à *Porphyromonas gingivalis*. Cependant, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* et *Fusobacterium nucleatum* ont toutes été étudiées dans le cadre de cette association. Les principales implications microbiennes sont le dysfonctionnement endothélial et la promotion de l'athérosclérose dans les cellules cardiovasculaires. *P. gingivalis* a la capacité de se fixer aux cellules endothéliales cibles, et des facteurs extérieurs permettent son entrée dans les cellules, où elle induit des effets pro-coagulants. Un essai contrôlé, randomisé, en simple aveugle et en groupes parallèles a montré que même si un traitement parodontal intensif entraînait dans un premier temps une inflammation

Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie inflammatoire auto-immune chronique qui touche le liquide synovial des articulations de manière symétrique et qui, en l'absence de traitement, peut atteindre d'autres organes. *Porphyromonas gingivalis* est impliquée dans la physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde, dans laquelle les bactéries produisent des enzymes ayant la capacité de citrulliner des protéines, augmentant la probabilité de réductions de la tolérance immunitaire de l'hôte et favorisant la libération d'auto-anticorps caractéristiques de cette maladie [10]. Plusieurs études ont montré que la parodontite causée par des biofilms buccaux dysbiotiques pouvait déclencher une polyarthrite rhumatoïde avec une inflammation systémique et une érosion osseuse accrue. Une relation bidirectionnelle entre les deux maladies inflammatoires a été avancée, mais d'autres preuves sont nécessaires pour





Des données transversales provenant des États-Unis ont montré une augmentation de 82 % de la polyarthrite rhumatoïde associée à la parodontite, identifiée par un accroissement de la perte de fixation parodontale [12].

Photo : Shutterstock

vérifier cette hypothèse [11]. Les cliniciens impliqués dans la prise en charge rhumatologique des patients arthritiques doivent être conscients du rôle de la parodontite dans l'efficacité des traitements de fond biologiques, car le maintien de l'inflammation systémique pourrait affecter la réponse au traitement.

“

Le traitement parodontal non chirurgical semble améliorer l'expression biochimique de la polyarthrite rhumatoïde, mais son rôle dans l'amélioration des résultats cliniques reste à préciser.

Chez les patients présentant des biofilms buccaux dysbiotiques, où les proportions de bactéries parodontopathiques capables de citrulliner des protéines sont supérieures à la normale, il serait prudent d'inclure dans le plan de prise en charge rhumatologique un traitement préventif et curatif visant à stabiliser le microbiote buccal et l'inflammation parodontale.

Prévention

Les avancées scientifiques réalisées dans le domaine de la compréhension du microbiote buccal démontrent que celui-ci contribue à la santé et au bien-être tant au

niveau buccal que général. La théorie de la plaque écologique est l'hypothèse actuellement acceptée qui implique des modifications microbiologiques à l'intérieur de la bouche, où les transformations intervenant dans l'écologie du microbiote buccal entraînent une dysharmonie, induisant une augmentation du nombre d'agents pathogènes nocifs clés [13]. La dissémination des bactéries buccales dans l'ensemble du corps est sensiblement réduite par l'amélioration du contrôle de la charge microbienne buccale. Une élimination mécanique quotidienne de la plaque, grâce à une technique de brossage et de nettoyage interdentaire systématique et complète, réduit le volume de cette charge et empêche la colonisation d'espèces pathogènes. Un bon contrôle de la plaque permet aussi de prévenir le risque de maladies parodontales, caractérisées par une micro-ulcération de l'architecture

gingivale, produisant des canaux permettant la fuite de bactéries et de médiateurs inflammatoires.

Avec des interventions professionnelles réalisées par des praticiens dentaires (instructions concernant l'hygiène bucco-dentaire, contrôle des facteurs de risque et élimination mécanique de la plaque), les processus pathologiques parodontaux peuvent être stabilisés voire même inversés s'ils sont légers.

• • • • •
Quand l'équilibre microbien a été perturbé par la maladie, l'équilibre symbiotique du microbiote buccal peut être rétabli et stabilisé grâce à des interventions personnelles et professionnelles relativement simples.

Conclusion

Les recherches concernant les associations entre les modifications du microbiote buccal et les maladies chroniques systémiques se poursuivent. Il existe de nombreuses raisons plausibles justifiant la bidirectionnalité de ces liens supposés. La dysbiose du microbiote buccal, le principal facteur contribuant à l'apparition et à la progression des maladies locales et générales, est médiée par des facteurs de risque tout à fait modifiables, ce qui renforce l'intérêt de la prévention et la nécessité pour les systèmes de santé de réorienter leur mode de prise en charge pour donner davantage de place aux soins bucco-dentaires préventifs.

Sources

- 1. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, *et al.*. The oral microbiome - an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J* 2016; 221: 657-66.
- 2. Patel J, Sampson V. The role of oral bacteria in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e105.
- 3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1204-22.
- 4. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, *et al.* Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia* 2012; 55: 21-31.
- 5. Teeuw WJ, Koshi MX, Poland DC, Gerdes VE, Loos BG. Periodontitis as a possible early sign of diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5: e000326.
- 6. Preshaw P, Bissett S. Periodontitis and diabetes. *Br Dent J* 2019; 227: 577-84.
- 7. Tonetti MS, Van Dyke TE; working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol* 2013; 84(Suppl 4): S24-S29.
- 8. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldán S, Progulskis-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (Suppl 14): S30-S50.
- 9. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, *et al.* Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356: 911-20.
- 10. Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, *et al.* Heightened immune response to autocitrullinated Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 263-9.
- 11. González-Feles J, Sanz M. Periodontitis and rheumatoid arthritis: What have we learned about their connection and their treatment? *Periodontol* 2000 2021; 87: 181-203.
- 12. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008; 35: 70-6.
- 13. Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res* 1994; 8: 263-71.



Par le Pr Harry Sokol

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

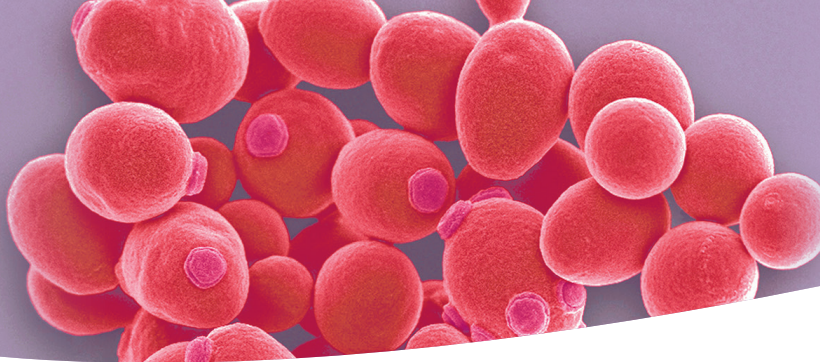


Photo: Shutterstock

I Une analyse du mycobiome à travers différents cancers révèle une implication des champignons dans les tumeurs gastro-intestinales et pulmonaires

Commentaire de l'article de De Anders B. Dohlman et al. Cell 2022 [1]

Les micro-organismes fongiques (mycobiote) constituent une composante numériquement faible du microbiote humain bien qu'elle soit très immunoréactive. On sait peu de choses sur le rôle du mycobiote dans les cancers humains. L'analyse de cancers de différents organes et sites corporels a révélé la présence d'un mycobiote associé aux tumeurs, à raison d'une cellule fongique pour 10 000 cellules tumorales. Dans le cancer du poumon, *Blastomyces* était associé aux tissus tumoraux. Dans les cancers de l'estomac, des taux élevés de *Candida* étaient associés à l'expression de voies immunitaires pro-inflammatoires, tandis que dans les cancers du côlon, *Candida* était prédictif de maladie métastatique et d'une adhésion cellulaire atténuée. Dans plusieurs sites gastro-intestinaux, plusieurs espèces de *Candida* étaient enrichies dans les échantillons tumoraux et la présence d'ADN de *Candida* associé à la tumeur était prédictive d'une diminution de la survie. La présence de *Candida* dans les tumeurs gastro-intestinales humaines a été confirmée par le séquençage ITS des échantillons tumoraux et par une approche de culture dans une cohorte indépendante. Ces données impliquent le mycobiote dans la pathogenèse des cancers gastro-intestinaux et suggèrent que l'ADN fongique associé à la tumeur pourrait servir de biomarqueur diagnostique ou pronostique.

dans le monde, elles ne représentent que 0,1 % de l'ADN microbien présent dans l'intestin, suggérant une influence disproportionnée des espèces de ce règne sur le microbiome global et l'immunité de l'hôte. Que l'on parle de virus, de bactéries ou de champignons, les preuves scientifiques s'accumulent sur l'existence d'un lien entre microbiome humain, cancer et ses conséquences. Plusieurs cas d'association entre espèces bactériennes et développement/ progression du cancer ont été observées ces dernières années. *Helicobacter pylori* est responsable d'environ 75 % du risque attribuable au cancer gastrique, tandis que *Escherichia coli* génotoxique, *Bacteroides fragilis*, *Streptococcus bovis/gallolyticus* et *Fusobacterium nucleatum* ont été impliqués dans la carcinogenèse colorectale [2]. Ces bactéries ont en commun leur capacité à provoquer une inflammation chronique, des caractéristiques qui contribueraient à leur capacité tumorigène. Des rapports récents ont également identifié des bactéries intracellulaires dans de nombreux types de tumeurs [3].

Que sait-on déjà à ce sujet ?

●●● Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde. Sa tumorigénèse, sa progression et la façon dont il répond aux traitements vont être influencés par différentes interactions entre le système immunitaire de l'hôte et les bactéries du microbiote. Néanmoins, le rôle des champignons (mycobiote) dans ces processus

reste largement inexploré. Les champignons et les bactéries co-colonisent le tube digestif, l'épithélium de la peau, les voies respiratoires et les organes reproducteurs des mammifères, formant un écosystème complexe d'interactions microbe-microbe et hôte-microbe ayant des implications importantes pour la santé humaine. Alors que les infections fongiques sont responsables de plus de 1,5 million de décès par an

Le mycobiome joue un rôle clé dans l'activation de l'immunité innée dans l'intestin. Les toxines fongiques et les amines bioactives ont été associées à la cancérogenèse. Des études expérimentales récentes soutiennent l'implication fongique dans les cancers dans certains contextes [4]. Les données de séquençage provenant de banques de tumeurs montrent la présence de séquences microbiennes, mais la composante fongique reste inexplorée.

Points clés

- Une analyse du mycobiome à travers différents cancers montre la présence de champignons au sein du tissu tumoral
- Des tumeurs gastro-intestinales contiennent du *Candida* vivant et transcriptionnellement actif
- De l'ADN de *Candida* est abondant dans certains tissus tumoraux, ce qui pourrait être de mauvais pronostic

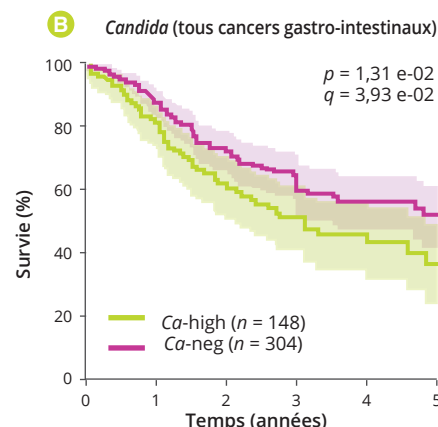
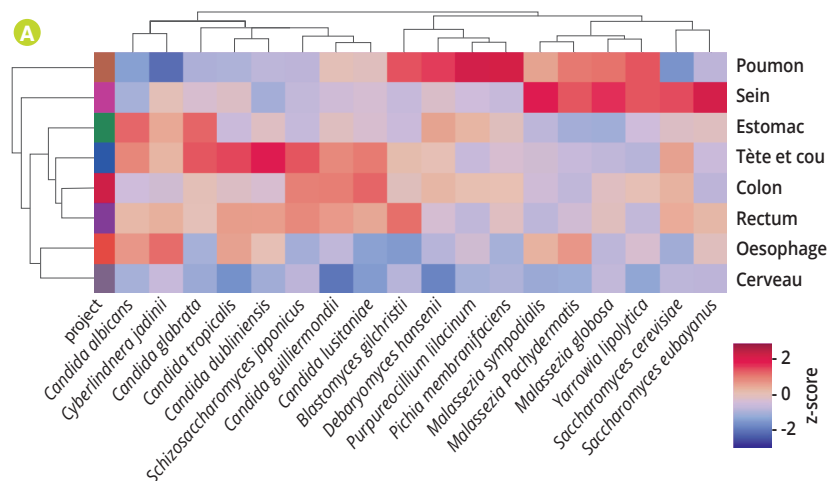
Quels sont les principaux résultats apportés par cette étude ?

En analysant plusieurs types de cancer à partir du « The Cancer Genome Atlas » (TCGA), les auteurs ont extrait les profils des mycobiomes associés aux tumeurs avec une résolution au niveau des espèces. Après avoir éliminé les contaminations et les signaux faussement positifs, les auteurs ont constaté que les compositions fongiques variaient selon le type de cancer, certains champignons étant spécifiques du type tumoral, que cela soit pour des localisations gastro-intestinales ou non (figure 1A). Dans l'ensemble, il a été trouvé jusqu'à une cellule fongique pour 10 000 cellules tumorales humaines, un taux cohérent avec le fait que les champignons représentent 0,1-1 % du microbiome, et qu'il est estimé que les bactéries représentent un peu moins de 1 % des cellules trouvées dans les tumeurs [2, 3]. Plusieurs espèces de *Candida*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Cyberlindnera jadinii* étaient retrouvées comme très abondantes



FIGURE 1 Le mycobiote fongique associé au cancer est différent d'un type tumoral à l'autre et l'abondance de *Candida* pourrait être prédictive de la survie.

• **A.** Heatmap montrant la différence d'abondance relative des espèces fongiques entre les tissus de chaque type de cancer. • **B.** Chez les patients avec cancers gastro-intestinaux pris en globalité, ceux présentant des taux élevés de *Candida* associés à la tumeur (Ca-high) ont une survie diminuée par rapport aux patients dont la tumeur ne comporte pas de *Candida* (Ca-neg).



dans les tumeurs gastro-intestinales, tandis que les espèces de *Blastomyces* et *Malassezia* étaient abondantes dans les tumeurs pulmonaires et mammaires, respectivement. Les auteurs ont ensuite démontré que plusieurs espèces de *Candida* sont vivantes et actives sur le plan transcriptionnel au niveau de la tumeur. Enfin, l'abondance de certains champignons au sein de la tumeur pourrait prédire l'expression des gènes de la tumeur hôte, l'état de la maladie et la survie (figure 1B), même si cela doit être confirmé. Ensemble, ces résultats impliquent les champignons, et particulièrement *Candida*, dans la pathogenèse des cancers gastro-intestinaux, mais suggèrent également leurs potentiels en tant que cible thérapeutique et outil pronostique.

Quelles sont les conséquences en pratique ?

À côté des bactéries, cette étude démontre la présence de champignons au sein de nombreuses tumeurs digestives et extradiigestives, avec une forme de spécificité d'un type tumoral à l'autre et un potentiel caractère prédictif de la sévérité. Ces résultats suggèrent un rôle des champignons dans le processus carcinologique et sa gravité. D'autre part, ils pourraient ouvrir la voie vers le développement de nouveaux biomarqueurs ou de nouveaux traitements du cancer ciblant la composante fongique.

[CONCLUSION]

Une analyse de multiples cancers digestifs et extra-digestifs identifie des champignons associés aux tumeurs, et notamment un enrichissement en *Candida* dans les cancers gastro-intestinaux. Les champignons pourraient jouer un rôle dans la carcinogenèse. L'ADN fongique associé aux tumeurs pourrait servir de marqueur pronostique dans ce contexte et les champignons pourraient être une nouvelle cible thérapeutique en cancérologie.

Sources

• 1. Dohlman AB, Klug J, Mesko M, et al. A pan-cancer mycobiome analysis reveals fungal involvement in gastrointestinal and lung tumors. *Cell* 2022 ; 185 : 3807-22.e12. • 2. Sepich-Poore GD, Zitvogel L, Straussman R, et al. The microbiome and human cancer. *Science* 2021 ; 371 : eabc4552. • 3. Nejman D, Livyatan I, Fuks G, et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* 2020 ; 368 : 973-80. • 4. Alam A, Levanduski E, Denz P, et al. Fungal mycobiome drives IL-33 secretion and type 2 immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2022 ; 40 : 153-67.e11.



Par le Pr Emmanuel Mas

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



Photo : Shutterstock

L'environnement rural réduit l'inflammation allergique en modulant le microbiote intestinal

Commentaire de l'article original de Yang et al. (*Gut Microbes*) [1]

L'environnement rural et le microbiote sont liés à une réduction de la prévalence des allergies. Cependant, le mécanisme qui sous-tend cette réduction n'est pas clair. Les auteurs ont évalué la composition bactérienne et fongique intestinale chez des enfants vivant dans le sud de la Chine, à la campagne et en ville (cohorte EuroPrevall-INCO). La composition bactérienne et fongique des poussières en suspension dans l'air provenant des maisons de villes et de campagnes (comprenant la poussière des matelas) ainsi que la poussière des poulaillers (environnement rural) été analysées par séquençage de l'ARNr 16S. Des souris ont été exposées de façon répétée à la poussière par voie intranasale et l'effet sur l'inflammation allergique des voies respiratoires induite par l'ovalbumine (OVA) a été évalué. Les enfants des zones rurales présentaient moins d'allergies et un microbiote intestinal unique avec moins de *Bacteroides* et plus de *Prevotella*. Les poussières des environnements ruraux contenaient un niveau d'endotoxine plus élevé et une plus grande diversité de bactéries et de champignons, tandis que les poussières des maisons des zones urbaines étaient enrichies en *Aspergillus* et contenaient un nombre plus élevé de bactéries potentiellement pathogènes. L'administration intranasale de poussières rurales avant la sensibilisation à l'OVA a réduit les éosinophiles respiratoires et le niveau d'IgE dans le sang chez les souris et a également conduit à une récupération de la diversité bactérienne intestinale et de *Ruminiclostridium* dans le modèle de souris. Une transplantation de microbiote fécal a rétabli l'effet protecteur en réduisant les éosinophiles pulmonaires induits par l'OVA chez les souris receveuses. Ces résultats montrent que l'exposition à l'environnement rural a modulé le microbiote intestinal et a réduit l'allergie chez les enfants.

a un impact sur le développement ultérieur de pathologies allergiques. Certains facteurs bien connus influencent la composition du microbiote intestinal du nourrisson : antibiotiques, mode d'accouchement et alimentation. La dysbiose qui en résulte favoriserait le développement ultérieur de pathologies allergiques. En revanche, l'allaitement et l'accouchement par voie vaginale protègent contre le développement ultérieur de pathologies allergiques ; le microbiote intestinal de ces nourrissons est caractérisé par une prédominance de bifidobactéries, notamment de *Bifidobacterium breve*. Les contacts diminués avec la nature favorisent une dysbiose intestinale avec une dysrégulation de la balance immunitaire Th1/Th2 en faveur de Th2, qui est la réponse immune adaptative impliquée dans les pathologies allergiques (Cukrowska Nutrients).

Les mécanismes par lesquels la dysbiose intestinale au début de la vie est impliquée dans le développement d'allergies et d'asthme sont mal connus. La poussière des fermes et les lipopolysaccharides bactériens induisent une tolérance à des endotoxines, réduisant ainsi l'asthme allergique.

Quels sont les principaux résultats apportés par cette étude ?

Les auteurs ont comparé les expositions environnementales urbaines et rurales en Chine dans une étude humaine et murine. La cohorte humaine EuroPrevall-INCO a inclus 5 139 enfants urbains et 5 542 ruraux d'âge scolaire. La prévalence d'allergies alimentaires et surtout d'asthme, de rhinite et d'eczéma était augmentée chez les enfants vivant en ville ($p < 0,001$).

Que sait-on déjà à ce sujet ?

Il existe une nette augmentation de la prévalence des pathologies allergiques. Il a été montré que les enfants qui vivent à la campagne sont moins sujets à l'asthme que ceux qui vivent en ville. Dans la maison, la poussière est la principale source

de bactéries et de champignons ; sa composition est le reflet de l'environnement intérieur, influencé par les activités extérieures (agriculture), les matériaux de construction et les animaux.

La mise en place du microbiote intestinal au cours des 1 000 premiers jours de vie

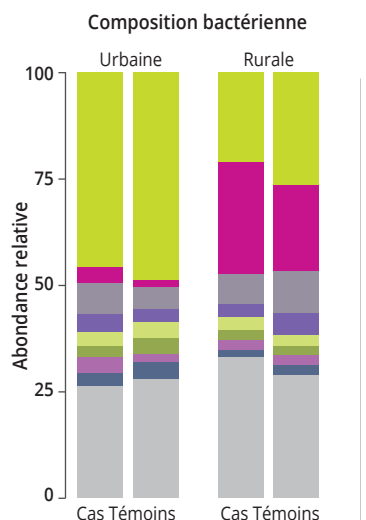
Points clés

- Les enfants chinois vivant en zone rurale développent moins de pathologies allergiques que ceux vivant en zone urbaine
- La composition du microbiote des poussières est différente
- Dans des modèles murins, l'exposition aux poussières de maisons rurales réduit l'inflammation allergique au niveau respiratoire en modulant le microbiote intestinal

Une étude cas-contrôle a inclus 225 enfants : 151 enfants vivant en ville et 74 en zones rurales. L'analyse du microbiote intestinal de tous les enfants a été réalisée par séquençage du gène de l'ARNr 16S et l'évaluation des voies métaboliques par shotgun. Les données cliniques et des tests allergiques ont été recueillis. Le ratio *Prevotella/Bacteroides* était significativement plus élevé chez les enfants ruraux ($p < 0,001$) ; cette différence résulte de *Prevotella_9* qui représente environ 25 % des variants amplifiés chez les ruraux et $< 5\%$ chez les urbains (figure 1). Toutefois, il n'y avait pas de différence de composition du microbiote intestinal entre cas et contrôles que ce soit chez les ruraux ou les urbains. L'analyse des voies métaboliques met en évidence 14 voies différentes entre urbains/ruraux et 9 entre cas/contrôles. Parmi elles, la voie produisant du L-lactate est fortement associée à l'allergie et la voie de dégradation des sucres et celle de synthèse de lipopolysaccharides étaient plus fortement présentes dans le microbiote des enfants contrôles.

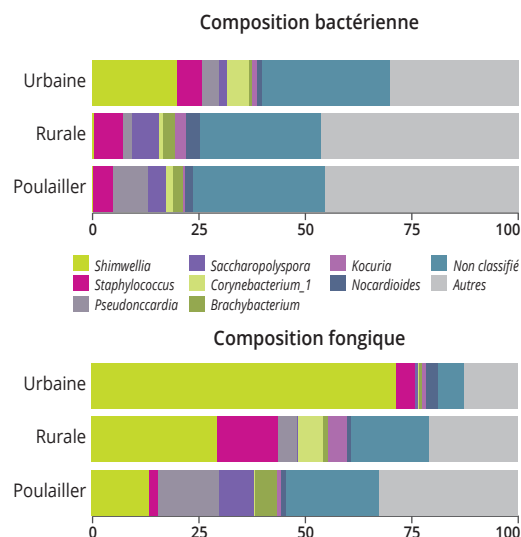
Pour simuler l'exposition aux environnements microbiens, des prélèvements de poussières de matelas ont été réalisés chez 10 familles rurales et 10 familles urbaines, ainsi que dans 5 poulaillers de familles rurales (ceux-ci pourraient participer à l'environnement microbien des maisons des familles rurales). *Enterobacteriaceae* et *Rhizobiaceae* prédominent uniquement dans les poussières des maisons urbaines (figure 2). La diversité α et la quantité d'endotoxines sont plus élevées dans les poussières des maisons rurales que dans les

FIGURE 1 Composition du microbiote intestinal entre enfants allergiques et témoins, en zones urbaines et rurales de Chine du Sud.



■ Bacteroides ■ Escherichia/Shigella ■ Lachnospira
■ Prevotella_9 ■ Phocloarctobacterium ■ Parabacteroides
■ Faecalibacterium ■ Alistipes ■ Autres

FIGURE 2 Caractérisation du microbiote de poussières environnementales de maisons urbaines et rurales et de poulaillers.



■ Aspergillus ■ Dipodascus ■ Walleria ■ Non classifié
■ Cladosporium ■ Brassica ■ Nigrospora ■ Autres
■ Engyodontium ■ Trichosporon

maisons urbaines et dans les poulaillers. Enfin, la proportion de bactéries potentiellement pathogènes est significativement plus élevée dans les poussières des maisons de ville. En outre, *Aspergillaceae* prédomine dans les poussières des maisons urbaines tandis que *Trichocomaceae* (genre *Penicillium*) était plus abondant dans les poussières des maisons rurales (où la diversité est plus élevée) et les poulaillers (figure 2).

Afin de tester l'impact des poussières environnementales sur les allergies respiratoires via l'altération du microbiote intestinal, les chercheurs ont exposé des souris aux poussières par voie intranasale (modèle d'allergie induite par l'ovalbumine). L'exposition préalable aux poussières des maisons en zones rurales atténue l'inflammation allergique (infiltration des éosinophiles dans les voies respiratoires et présents dans les lavages bronchoalvéolaires (LBA), IgE spécifiques sériques augmentés). L'augmentation des bactéries potentiellement pathogènes est la plus faible dans le groupe de souris exposées aux poussières rurales ; l'abondance intestinale des *Bacteroidales* augmente et celle des *Clostridiales* (incluant des espèces appartenant aux familles *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae*) diminue chez des souris contrôles exposées au PBS ainsi que celles exposées aux poussières urbaines. Enfin, l'abondance relative dans

le microbiote intestinal des *Bacteroides* et *Ruminoclostridium* est corrélée aux éosinophiles présents dans les LBA ($r = 0,59$ et $p = 0,001$ et $r = -0,45$ et $p = 0,05$ respectivement).

Quelles sont les conséquences en pratique ?

●●● Une modulation précoce du microbiote intestinal, qui ciblerait l'effet bénéfique du microbiote des poussières des maisons rurales pourrait permettre de prévenir le développement de pathologies allergiques.

[CONCLUSION]

Cette étude retrouve des différences de composition du microbiote des poussières provenant de maisons de zones urbaines et rurales en Chine. Celles-ci modifiaient différemment le microbiote intestinal et sa réponse immunitaire dans les pathologies allergiques.

Sources

• 1. BYang Z, Chen Z, Lin X, et al. Rural environment reduces allergic inflammation by modulating the gut microbiota. *Gut Microbes* 2022 ; 14 : 2125733.



Par le Dr Nicolas Benech

Gastro-entérologie et hépatologie,
Groupe d'étude du Microbiote des HCL,
Hospices Civils de Lyon, Lyon, France



MARS 2023

Temps fort du Gut Microbiota for Health–World Summit 2023

La science du microbiote évolue rapidement et englobe aujourd'hui un grand nombre de champs d'expertise scientifiques et médicaux. Structurer et porter au plus grand nombre ces découvertes et concepts émergents est nécessaire. Gut Microbiota for Health (GMFH) est une organisation issue de la Société européenne de neurogastroentérologie et motilité (European Society for Neurogastroenterology & Motility - ESNM), dont la mission est de promouvoir l'information et le débat scientifique autour du microbiote intestinal en particulier au sein de la communauté scientifique et médicale.

Fondée en 2012, LE GMFH organise chaque année un symposium pour réunir des experts de la science du microbiote et promouvoir un temps d'interaction privilégié ouvert aux scientifiques comme aux cliniciens. Cette année, la 11^e édition du Gut Microbiota for Health–World Summit a eu lieu à Prague, en République tchèque, les 11 et 12 mars, avec un focus sur les dernières actualités concernant les nouveaux traitements et régimes alimentaires ciblant le microbiote. Voici une sélection des travaux et concepts forts présentés durant ces deux jours.

La recherche sur le microbiote intestinal est au stade du développement d'applications cliniques complexes comme la transplantation de microbiote fécal (TMF), les probiotiques de nouvelle génération issus du microbiote humain, les médicaments développés à partir des produits microbiens (post-biotiques) ou la construction de régimes alimentaires basés sur la connaissance des interactions hôte/microbiote. Les défis et enjeux soulevés par l'arrivée en pratique clinique de ces nouvelles formes de médicaments posent aujourd'hui un grand nombre de questions réglementaires, éthiques et scientifiques qui ont été développées tout au long du congrès. En ouverture du symposium, le Pr Eugène B. Chang (Chicago, États-Unis) a ainsi introduit les défis et nouveaux concepts portés par le développement de cette nouvelle médecine : l'impératif de définir un cadre réglementaire spécifique, de construire des standards industriels à même d'encadrer le développement des nouveaux probiotiques et la nécessité de comprendre les traitements ciblant le microbiote dans une perspective écologique et dynamique : c'est-à-dire des produits évolutifs s'insérant dans une niche écologique qu'ils contribuent à modifier à leur tour.



De nouveaux pré- et probiotiques pour favoriser la réponse immunitaire antitumorale

L'importance du microbiote intestinal dans la modulation de la réponse immunitaire antitumorale est connue depuis près de 10 ans mais les mécanismes sous-tendant ces effets restent encore mal compris. Au cours de la première session du congrès, le Dr Michael Scharl (Zurich, Suisse) et le Pr Harry Sokol (Paris, France) ont présenté leurs derniers résultats permettant de préciser les candidats microbiologiques et métaboliques qui pourraient faire l'objet de thérapies combinées aux traitements conventionnels pour stimuler l'immunité antitumorale. Ainsi, l'étude des différences de développement tumoral dans des modèles murins issus d'animaeries différentes, a permis à l'équipe du Dr Scharl d'identifier quatre souches bactériennes qui, lorsqu'administrées seules, diminuent le développement tumoral chez la souris (*Eubacterium hallii*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Anaerostipes caccae*) [1].

De manière intéressante, l'administration du surnageant de ces souches suffisait à obtenir un effet de stimulation de la réponse immunitaire antitumorale. Parmi les

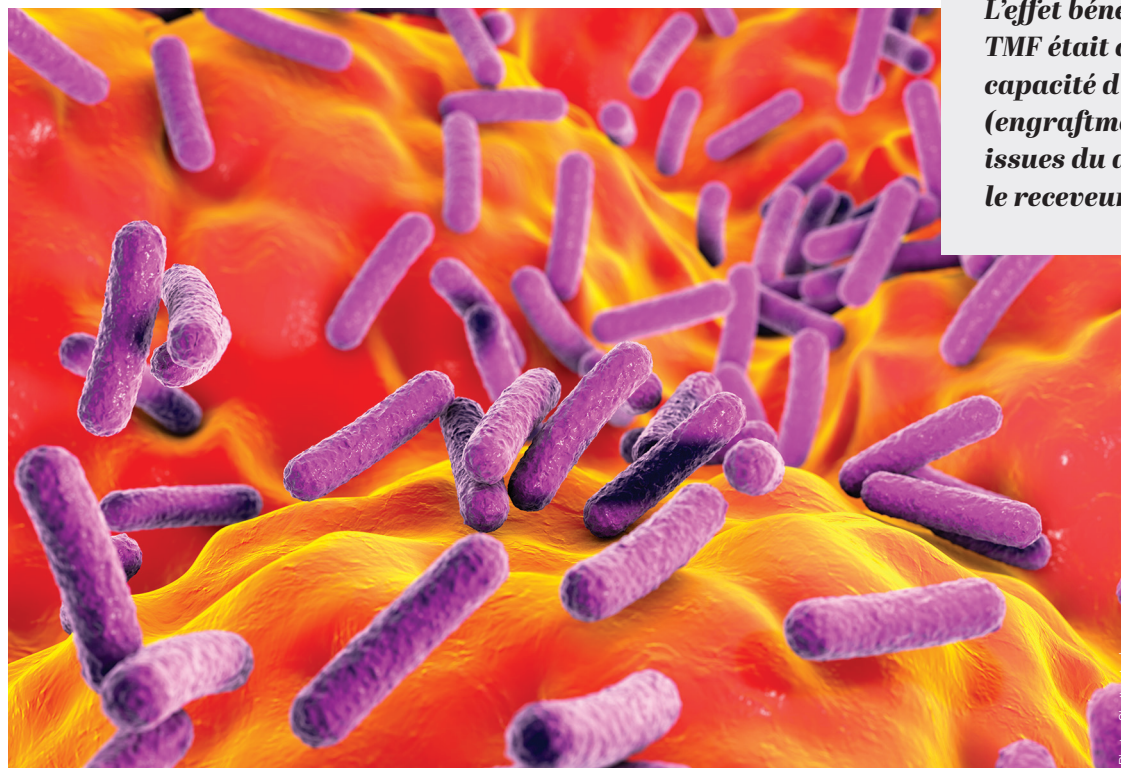
mécanismes potentiellement porteurs de cet effet, le métabolisme du 3-OH acide dodécanoïde a été identifié ouvrant la voie au développement de post-biotiques spécifiques.

En accord avec ces résultats et le consortium bactérien identifié, le Pr Sokol a présenté des travaux inédits confirmant l'impact bénéfique de *Faecalibacterium prausnitzii* dans la réponse à l'immunothérapie.

La réanalyse des données métagénomiques de plusieurs études comparant les patients traités par immunothérapie répondeurs et non répondeurs a permis de confirmer que la présence de *F. prausnitzii* était associée à une meilleure réponse tumorale et une meilleure survie des patients avec un effet dose. In vitro, cette souche était également associée à une activation amplifiée des lymphocytes T effecteurs cytotoxiques. Les mécanismes impliqués sont en cours d'exploration.

En dehors des plénières scientifiques, plusieurs workshops étaient organisés permettant des échanges riches avec les experts. Ainsi, la session « Micro-organismes

modifiés comme nouveaux agents thérapeutiques » a permis d'explorer les avancées et perspectives actuelles dans le développement de nouveaux agents microbiologiques thérapeutiques génétiquement modifiés. Au cours de cette session, le Dr. Nicholas Arpaia (New York, États-Unis) a présenté le développement d'une souche d'*Escherichia coli* modifiée possédant un cycle de lyse coordonné entre les différentes bactéries via un mécanisme de *quorum sensing* permettant la libération d'un nano-anticorps (fragment d'anticorps anti-CD47) inhibant un signal de tolérance immunitaire au niveau des phagocytes [2]. L'injection de ces bactéries au niveau du site d'une greffe tumorale chez la souris permettait l'élimination complète des tumeurs implantées par le système immunitaire via la stimulation de la phagocytose mais également le recrutement d'une immunité adaptative suggérant la génération d'une réponse immunitaire antitumorale durable. Le cadre éthique et réglementaire pour autoriser l'évaluation en clinique de ce type de traitement reste toutefois encore à définir, ce qui a fait l'objet d'un débat spécifique au cours de la suite du workshop.



L'effet bénéfique de la TMF était corrélé à la capacité d'ensemencement (engraftment) des souches issues du donneur chez le receveur.

La transplantation de microbiote fécal, vers une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant son efficacité

Parmi les thérapeutiques issues du microbiote, la TMF est aujourd'hui le traitement le plus évalué en pratique clinique dans de nombreuses indications. Malgré un grand nombre d'études, les déterminants de l'efficacité de la TMF et son mécanisme d'action restent imparfaitement compris. Les travaux présentés par le Dr Gianluca Ianiro portant sur l'analyse combinée de 226 TMF apportent de nouveaux concepts pour la compréhension de cette thérapeutique en montrant que l'effet bénéfique de la TMF était corrélé à la capacité d'ensemencement (engraftment) des souches issues du donneur chez le receveur et que celle-ci pouvait être favorisée par l'administration préalable d'antibiotiques pour ouvrir la niche écologique intestinale et la combinaison de plusieurs modalités dans l'administration de la TMF [3].



Des aliments pour préserver l'intégrité de la barrière intestinale

Plusieurs présentations ont également développé l'importance des facteurs alimentaires dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et ses conséquences sur la santé, en particulier par le maintien d'une couche étanche de mucine protégeant l'épithélium colique : un régime riche en fibre va protéger la dégradation de la mucine par *Akkermansia muciniphila* (présentation du Dr. Mahesh S. Desai,

Luxembourg), alors que certains additifs alimentaires comme le carboxyméthylcellulose peuvent favoriser la pénétration de bactéries au sein de la couche de mucus au contact de l'épithélium et prédisposer au développement de colite inflammatoire (présentation du Dr. Benoit Chassaing, Paris, France) [4].

Le GMFH – World Summit 2023 a ainsi permis de mettre en perspective d'importantes découvertes de ces dernières années dans le développement de thérapies issues de la science du microbiote avec des grandes lignes directrices qui se confirment et s'affinent.



Sources

- 1. Montalban-Arques A, Katkeviciute E, Busenhardt P, et al. Commensal Clostridiales strains mediate effective anti-cancer immune response against solid tumors. *Cell Host Microbe* 2021; 29: 1573-88.e7. • 2. Chowdhury S, Castro S, Coker C, et al. Programmable bacteria induce durable tumor regression and systemic antitumor immunity. *Nat Med* 2019; 25: 1057-63. • 3. Ianiro G, Punčochář M, Karcher N, et al. Variability of strain engraftment and predictability of microbiome composition after fecal microbiota transplantation across different diseases. *Nature Medicine* 2022; 28: 1913-23. • 4. Chassaing B, Compher C, Bonhomme B, et al. Randomized controlled feeding study of dietary emulsifier carboxymethylcellulose reveals detrimental impacts on the gut microbiota and metabolome. *Gastroenterology* 2022; 162: 743-56.

Cette meilleure compréhension des mécanismes porteurs de l'efficacité des thérapies ciblant le microbiote et la complexité de leur mise en œuvre dans la pratique clinique illustrent la nécessité de l'émergence d'experts cliniciens capables de développer et de mettre en œuvre dans le soin des applications médicales autour du microbiote.

Comme lors de ce 11^e congrès, les symposiums du GMFH en créant un espace d'échange riche et accessible entre cliniciens et chercheurs contribuent à l'émergence de ce type d'expertise que le Dr. Ianiro, expert mondial de la TMF, proposait de regrouper sous le concept de « clinicien du microbiome ». Vivement le GMFH – World Summit 2024.



Appel à contributions N'hésitez pas à postuler !

Vous êtes chercheur et vos travaux de recherche sont novateurs et fondés sur des preuves démontrant un lien clair entre le microbiote intestinal et les maladies ou un lien entre les troubles digestifs et le microbiote ? Avec une application clinique concrète ? Vous avez déjà publié vos travaux et souhaitez les partager avec un public international ? Et si vous publiez dans une revue internationale en 5 langues, disponible en version papier et numérique ?

Microbiota Mag, le magazine expert du microbiote, vous offre l'opportunité de publier le résumé de vos recherches sur le microbiote intestinal & la santé & les maladies dans un format court. N'hésitez pas à vous soumettre votre texte ! Avant cela, assurez-vous qu'il soit bien conforme aux recommandations données sur le site web de l'Institut :

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/microbiota-mag-apel-textes>

REVUE DE PRESSE



Par le Pr Satu Pekkala

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



Photo : Shutterstock

MICROBIOTE INTESTINAL

Les modifications du microbiote humain induites par le régime alimentaire refaçonnent l'homéostasie colique dans le syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble gastro-intestinal fonctionnel pouvant être classé en différents sous-types : SSI avec diarrhée prédominante ou avec constipation prédominante (respectivement SII-D et SII-C), SII mixte et SII indéterminé. De nombreux patients souffrant de SII tirent bénéfice d'un régime pauvre en FODMAP (oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles). Cependant, seuls 60 à 70 % des patients obtiennent une réponse clinique à ce régime. Cette étude a évalué les effets d'un régime pauvre en FODMAP pendant six semaines sur le microbiote intestinal de patients souffrant de SII-D et naïfs de traitement. Ce régime a entraîné une augmentation de l'abondance des espèces *Acetabacter timonensis* et *Oscillibacter sp900066435*, ainsi qu'une diminution des espèces *Bifidobacterium adolescentis*, *Eubacterium ventriosum* et *Clostridium disporicum*. Une amélioration des manifestations de la maladie a été observée chez 70 % des patients. Les auteurs ont ensuite étudié, à l'aide de cultures de tube digestif *ex vivo*, l'effet des échantillons fécaux sur l'expression génique. Le microbiote post-régime a induit l'expression de gènes impliqués dans les fonctions entériques neuronales et musculaires et a inhibé l'expression de nombreux gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires. L'analyse par *Gene Ontology* a montré que le microbiote post-régime augmentait l'expression des voies liées à l'organisation de la matrice extracellulaire, à l'adhésion cellulaire et à l'assemblage des jonctions. Comme beaucoup de voies et de gènes étaient associés à une abondance de *B. adolescentis*, les auteurs ont mis en

culture des cellules épithéliales coliques avec *B. adolescentis* et ont administré la bactérie à des souris afin de mettre en évidence un lien mécanistique entre la bactérie et la santé intestinale. Que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, *B. adolescentis* a perturbé l'intégrité des jonctions étanches épithéliales ainsi que la fonction de la barrière intestinale. Pour finir, à l'aide de cultures *in vitro*, les auteurs ont montré que l'évitement du fructose dans le cadre du régime pauvre en FODMAP expliquait la réduction des taux de *B. adolescentis* observée dans le microbiote post-régime des patients. Cette étude met en évidence un lien mécanistique entre le régime alimentaire, le microbiote et les fonctions intestinales, qui permettra à l'avenir de mettre au point des thérapies personnalisées basées sur le microbiote destinées aux maladies humaines.

✓ Bootz-Maoz H, Pearl A, Melzer E, et al. Diet-induced modifications to human microbiome reshape colonic homeostasis in irritable bowel syndrome. *Cell Rep* 2022; 41: 111657.



Photo : Shutterstock

MICROBIOTE INTESTINAL

Associations entre l'altération de la force de connectivité fonctionnelle dans l'insomnie chronique, la composition du microbiote intestinal et l'efficacité du sommeil

On sait peu de choses sur le lien entre le microbiote intestinal et l'activité cérébrale au repos chez les patients souffrant d'insomnie chronique (IC). L'IC se manifeste par exemple par des difficultés pour s'endormir ou resté endormi, des difficultés pour obtenir un sommeil réparateur et par un état d'hyperveil. De plus, l'IC peut avoir un impact négatif sur le fonctionnement social, cognitif et comportemental des patients. Cette étude a exploré les associations entre les fonctions cérébrales, la composition du microbiote intestinal et les performances neuropsychologiques des patients souffrant d'IC. La composition du microbiote intestinal était fortement associée aux performances neuropsychologiques chez les patients souffrant d'IC. Plus spécifiquement, l'abondance d'*Intestinibacter*, *Lachnospiraceae* UCG-003 et *Faecalicoccus* était corrélée à la force de connectivité fonctionnelle (*functional connectivity strength*, FCS) au niveau du gyrus pariétal supérieur gauche. Cette

partie du cerveau est impliquée dans les aspects de l'attention et de la perception visuo-spatiale, notamment la représentation et la manipulation des objets. Comme on pouvait s'y attendre, la FCS était plus faible chez les patients souffrant d'IC que chez les témoins sains. Au niveau des genres, *Alloprevotella*, des membres de la famille *Lachnospiraceae* et *Faecalicoccus* étaient associés aux scores d'évaluation de l'humeur et du sommeil. Comme *Alloprevotella* et les membres de la famille *Lachnospiraceae* sont des producteurs d'acides gras à chaîne courte (AGCC), les auteurs ont supposé que ces genres pouvaient affecter les fonctions cérébrales en modulant le métabolisme des AGCC chez les patients souffrant d'IC. Cependant, aucun lien mécanique n'a été établi dans cette étude. Les résultats de cette étude étaient intéressants, mais des études longitudinales sont nécessaires pour déterminer si des interventions pourraient affecter le microbiote intestinal des patients souffrant d'IC

et si le microbiote intestinal pourrait être ciblé, par exemple au moyen de probiotiques en vue d'améliorer les fonctions cérébrales des patients insomniaques.

✓ Chen Z, Feng Y, Li S, *et al.* Altered functional connectivity strength in chronic insomnia associated with gut microbiota composition and sleep efficiency. *Front Psychiatry* 2022; 13: 1050403.



Photo : Shutterstock

MICROBIOTE INTESTINAL

Le mode d'accouchement module le microbiote intestinal et impacte la réponse à la vaccination

Différents facteurs influent sur la réponse des nourrissons aux vaccins, notamment la génétique, le poids de naissance, les anticorps maternels et le type d'alimentation. On connaît moins le rôle du microbiote intestinal dans les réponses immunitaires à la vaccination, mais les micro-organismes affectent fortement le développement du système immunitaire au début de la vie. Cette étude a cherché à déterminer si les différences observées au début de la vie en termes de profils de colonisation microbienne intestinale, induites par le mode d'accouchement, étaient associées aux réponses IgG au vaccin antipneumococcique conjugué décavalent (VPC-10) et au vaccin conjugué contre les méningocoques du groupe C (MenC). Parmi les nombreuses variables étudiées, le mode d'accouchement et le type d'ali-

mentation étaient les seuls facteurs du début de la vie significativement associés aux réponses IgG à un ou plusieurs sérotypes. La diversité du microbiote intestinal n'était pas associée aux réponses IgG aux vaccins VPC et MenC. Les nourrissons dont le microbiote intestinal était caractérisé par une faible abondance de *Bifidobacterium* et d'*Escherichia coli* présentaient les concentrations les plus faibles d'IgG dirigées contre les deux vaccins. À l'inverse, les concentrations d'IgG anti-MenC étaient environ 2 fois plus élevées chez les nourrissons présentant une abondance importante d'*E. coli*, ce phénomène étant également associé à la naissance par voie basse. Cependant, à l'âge de 1 an, le microbiote intestinal n'était pas associé aux réponses vaccinales, confirmant le fait que le microbiote au début de

la vie est davantage lié aux réponses vaccinales que le microbiote proche du moment de la vaccination. Concernant le microbiote intestinal au début de la vie, une abondance plus élevée d'*E. coli* et de *Bifidobacterium* était associée à des réponses antipneumococciques fortes, alors que *Clostridium*, *Prevotella* et *Streptococcus pyogenes* étaient associés à des réponses faibles. Chez les enfants présentant une forte réponse anti-MenC, on a observé une abondance plus importante de nombreuses OTU faiblement abondantes appartenant à la famille *Lachnospiraceae*. Cette étude prouve qu'il est essentiel de comprendre les facteurs microbiens en jeu dans la maturation immunitaire et l'immunogénicité vaccinale pour améliorer les performances des vaccins chez les enfants.

✓ de Koff EM, van Baarle D, van Houten MA, *et al.* Mode of delivery modulates the intestinal microbiota and impacts the response to vaccination. *Nat Commun* 2022; 13: 6638.

MICROBIOTE VAGINAL

Grossesse et Covid-19 : la dysbiose vaginale est-elle une source de complications ?

Et si les effets délétères de la Covid-19 chez la femme enceinte passaient par le truchement du microbiote vaginal ? Afin de vérifier cette hypothèse, des chercheurs ont mené une étude cas-témoins prospective incluant 28 femmes enceintes non infectées et 19 femmes enceintes atteintes de la Covid-19. Le microbiote vaginal a été prélevé par écouvillon lors de la phase active de la maladie et dans le mois qui a suivi la guérison et évalué par séquençage du gène de l'ARNr 16S. Le groupe Covid-19 présentait une diversité significativement plus élevée que dans le groupe témoin. En outre, les Bacteroidetes avaient pris l'avantage sur les Firmicutes et, à l'échelle du genre bactérien, les *Lactobacillus* sp. étaient significativement moins

abondants que dans le groupe témoin. Or, de précédentes études ont montré qu'il existait un risque accru de fausses couches ou de naissance prématurée chez les femmes enceintes ayant un microbiote vaginal appauvri en lactobacilles. Ce que les présentes données corroborent, puisque 3 femmes ont accouché prématurément dans le groupe Covid-19 (versus 0 dans le groupe témoin).

En dépit de la petite taille de l'échantillon, les chercheurs ont constaté d'autres différences de composition du microbiote vaginal au sein du groupe Covid-19. En particulier, les femmes souffrant de formes de Covid-19 modérées à sévères présentaient des taux bien plus élevés d'*Ureaplasma* spp. : 2,05 % vs 0,1 % en cas de formes asymptomatiques à légères. Le genre *Ureaplasma* est impliqué dans différentes infections gynécologiques (salpingite, urérite et cervicite), sa surreprésentation en cas de Covid-19 sévère plaide également en faveur d'une dysbiose vaginale associée à la fois à l'infection par le SARS-Cov-2 et aux risques de complications de la grossesse. D'autant que, sur les 3 naissances



Photo : Shutterstock

prématurées intervenues dans cette étude, 2 ont eu lieu dans le sous-groupe Covid-19 modéré à sévère (n = 6). Ainsi, bien que la présente étude ne permette pas de conclure à une relation de causalité, ces résultats suggèrent que la Covid-19 provoquerait chez la femme enceinte une perturbation défavorable du microenvironnement vaginal. Celle-ci serait d'autant plus marquée que l'infection est sévère, pouvant engendrer un risque accru de complications, telles que des accouchements prématurés.

✓ Deng H, He L, Wang C, *et al.* Altered gut microbiota and its metabolites correlate with plasma cytokines in schizophrenia inpatients with aggression. *BMC Psychiatry* 2022; 22: 629.

MICROBIOTE URINAIRE ET URÉTRAL

Urétrites idiopathiques masculines : de nouvelles étiologies infectieuses identifiées ?

Des chercheurs australiens ont souhaité déterminer quels agents infectieux, hormis ceux déjà connus, pouvaient contribuer aux urétrites non gonococciques chez l'homme et ce, en tenant compte de leurs pratiques sexuelles et du genre de leur partenaire. Pour cela, ils ont réalisé une étude de cas incluant 199 hommes ; parmi eux, 96 présentaient des symptômes d'urétrite idiopathique et les 103 qui n'en présentaient pas servaient de sujets contrôles. D'âge médian de 31 ans, 73 ont eu une relation avec un homme dans le mois précédant l'inclusion (classés HSH), les autres étant classés HSF. Pour tous, les chercheurs disposaient d'échantillons de microbiote urinaire et urétral utilisables pour une analyse par séquençage. Leurs résultats ont montré qu'*Haemophilus influenzae*, qui colonise naturellement le microbiote du nasopharynx, était plus abondante chez les HSH avec urétrite idiopathique. De plus, *H. influenzae* était bien associée à des caractéristiques cliniques telles que sensations de brûlure urétrale, dysurie et écoulement purulent. Selon les chercheurs, le sexe oral sans

préservatif pourrait être le principal mode de contamination par cette bactérie. Le genre *Corynebacterium* était quant à lui augmenté chez les HSH atteints, ce qui est surprenant car il est considéré commensal dans le microbiote génital masculin. Certaines espèces spécifiques de *Corynebacterium* pourraient devenir pathogènes lorsque leur charge est élevée, d'après les scientifiques. *Ureaplasma*, *Staphylococcus haemolyticus*,

Streptococcus pyogenes, *Escherichia* et *Streptococcus pneumoniae* étaient également augmentés dans le microbiote urinaire et urétral des sujets symptomatiques et pourraient donc tous favoriser l'urétrite.

De possibles causes infectieuses d'urétrites non gonococciques jusque-là qualifiées d'idiopathiques ont ainsi été découvertes. Si ces résultats sont confirmés par d'autres études, les médecins pourraient à terme proposer des traitements plus ciblés à leurs patients.

✓ Plummer EL, Ratten LK, Vodstrcil LA, *et al.* The urethral microbiota of men with and without idiopathic urethritis. *mBio* 2022; 13: e0221322.



Photo : Shutterstock



Par le Pr Karine Clément

Sorbonne université, Inserm, Unité de recherche nutrition et obésités ; approches systémiques, Paris, France ; Service de Nutrition, Assistance-Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France



I Édulcorants artificiels, microbiote intestinal et santé métabolique : une interaction à examiner à la loupe

Les édulcorants sont considérés comme une alternative intéressante à l'utilisation excessive de sucres simples, considérés comme nocifs sur la santé cardiométabolique [1]. Ils peuvent être consommés directement ou dans des produits transformés [2]. Suez *et al.* rapportent, dans la revue *Cell*, les résultats d'un essai contrôlé randomisé, montrant que, paradoxalement, les édulcorants induisent des perturbations de la tolérance au glucose et que certains effets sont relayés par des changements du microbiote intestinal [3].



> Comment expliquez-vous que seuls deux édulcorants aient un effet sur la glycémie (saccharine et sucralose) alors que les quatre édulcorants testés impactent la composition et les fonctions du microbiote intestinal ?

L'utilisation d'édulcorants peut être proposée chez des personnes souffrant de maladies métaboliques, les aidant en principe à réduire l'apport calorique, leurs poids et donc leur risque métabolique [4]. Or au fil du temps, des préoccupations ont émergé sur le fait que les édulcorants ne seraient pas neutres [5, 6]. Des auteurs de cette publication avaient déjà montré, en 2014, que des souris consommant de l'aspartame, de la saccharine et du sucralose (à forte dose) développaient

une intolérance au glucose en raison de perturbations du microbiote intestinal [7]. Dans ce nouveau travail, ils enfoncent le clou, cette fois chez l'homme, dans une étude clinique très bien conduite ! Chez 120 participants en bonne santé, les chercheurs ont évalué les effets du sucralose, de la saccharine, du stévia et de l'aspartame administrés durant 14 jours sur la tolérance au glucose (cinq bras d'étude, 20 participants par groupe et un groupe témoin). Ils étaient utilisés à des doses inférieures à la dose journalière recommandée. L'ingestion de saccharose et de sucralose a entraîné une aggravation de la tolérance au glucose, alors que l'aspartame et le stévia sont restés neutres. Ces édulcorants ont eu des effets distincts sur la composition du microbiote oral et fécal et sur des fonctions clés (telles que le métabolisme des purines ou des pyrimidines, la glycolyse, le métabolisme des acides aminés). L'effet le plus important observé était avec le sucralose. Des études de transfert de microbiote (homme à souris) ont permis de montrer la causalité des effets. Les animaux, colonisés avec des échantillons provenant des sujets supplémentés en édulcorants ont présenté une altération de la tolérance au glucose d'intensité variable. La composition chimique des édulcorants semble influencer le microbiote, mais le mécanisme précis

par lequel ils peuvent exercer ces effets variables sur l'hôte par le biais de modifications du microbiote fécal mérite d'être étudié dans le détail ; en particulier, sucralose, saccharine et stévia sont partiellement métabolisés dans le tractus digestif supérieur et seule une infime proportion d'entre eux atteint le côlon.

> Cela signifie-t-il que vous recommanderiez à vos patients de ne pas utiliser d'édulcorants non nutritifs car ils pourraient ne pas être physiologiquement inertes ?

Dans ma pratique clinique, l'utilisation des édulcorants n'est pas systématiquement proposée, notamment parce que rien ne démontre une efficacité sur la perte de poids. Toutefois, pour les patients n'arrivant pas à se déshabituer du goût sucré, on préférera peut-être les édulcorants naturels comme le glucoside de stéviol qui peuvent être utilisés de manière transitoire et raisonnée par exemple. Toutefois, les résultats discutés ci-dessus soulignent la nécessité d'une évaluation solide de l'impact à court et à long terme des édulcorants disponibles sur la santé humaine avant de conclure sur l'opportunité ou non de conseiller la poursuite de leur utilisation comme une aide à la réduction des risques métaboliques.

Sources

- 1. Andrade L, Lee KM, Sylvetsky AC, Kirkpatrick SI. Low-calorie sweeteners and human health: a rapid review of systematic reviews. *Nutr Rev* 2021 ; 79 : 1145-64. • 2. Carrocho M, Morales P, Ferreira ICFR. Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. *Food Chem Toxicol* 2017 ; 107 : 302-17. • 3. Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, *et al.* Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell* 2022 ; 185 : 3307-28.e19. • 4. McGlynn ND, Khan TA, Wang L, *et al.* Association of low- and no-calorie sweetened beverages as a replacement for sugar-sweetened beverages with body weight and cardiometabolic risk: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022 ; 5 : e222092. • 5. Humphries P, Pretorius E, Naudé H. Direct and indirect cellular effects of aspartame on the brain. *Eur J Clin Nutr* 2008 ; 62 : 451-62. • 6. Wu GD, Chen J, Hoffman C, *et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011 ; 334 : 105-8. • 7. Suez J, Korem T, Zeevi D, *et al.* Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014 ; 514 : 181-6.

YOUR IBS DIAGNOSIS

CHECK LIST

by **BIOCODEX**
Microbiota Institute

How to define IBS?
What do we know about the pathophysiology?
How to make a confident diagnosis?
What are the warning signs?
Which investigations are needed?
What are the general management concepts?
When to schedule follow-up care?

This document was created
in collaboration with

Dr. Pedro Costa Moreira, Centro Hospitalar
do Tâmega e Sousa - Penafiel, Porto, Portugal
Pr. Jean Marc Sabaté, Avicenne Hospital, France
Pr. Jan Tack, Leuven University Hospitals, Belgium

Endorsed by



Un aide-mémoire pour mieux diagnostiquer le SII

Combien de patients souffrant de troubles fonctionnels intestinaux recevez-vous chaque semaine en consultation ? Saviez-vous que pas moins de 75 % des personnes souffrant du syndrome de l'intestin irritable (SII) ne seraient pas diagnostiquées, et qu'elles doivent parfois lutter pendant plus de quatre ans avant qu'un diagnostic médical formel ne soit établi ? Le diagnostic du SII peut être difficile à établir et incertain pour plusieurs raisons : c'est une maladie complexe dont les symptômes sont souvent difficiles à quantifier de façon objective, et qui est compliquée à expliquer au patient lors d'une consultation ordinaire... C'est la raison pour laquelle le professeur Jean-Marc Sabaté, le professeur Jan Tack et le docteur Pedro Costa Moreira, avec le soutien du Biocodex Microbiota Institute, **ont élaboré un aide-mémoire pour mieux diagnostiquer le SII simple d'utilisation et axé sur la pratique**, avec un double objectif pour les professionnels de santé : mieux diagnostiquer le SII et améliorer la communication avec leurs patients.



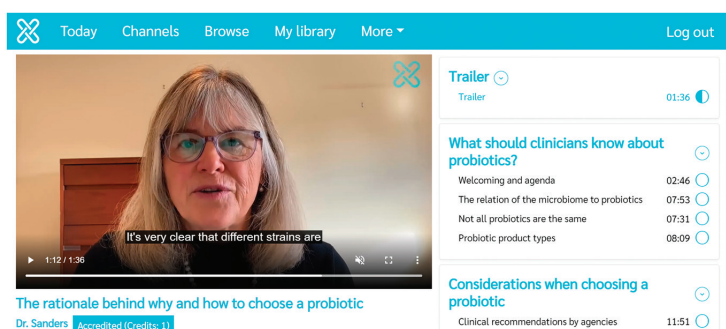
**Environ 75 %
des personnes souffrant
du syndrome de l'intestin irritable
(SII) ne seraient pas
diagnostiquées.**

Cours Xpeer : quel probiotique choisir (et prescrire) ?

Ces dernières années, les probiotiques ont acquis une importance scientifique considérable, car un nombre croissant d'études confirment les bienfaits des probiotiques pour la santé au-delà du tube digestif, notamment pour la santé de la bouche, du foie, de la peau, du vagin et des voies urinaires. Cependant, tous les probiotiques ne sont pas identiques. La décision de choisir un probiotique doit s'appuyer sur des recommandations cliniques fondées sur leur efficacité à traiter certaines pathologies. Parmi une grande variété de produits probiotiques, comment en choisir un ? Et pourquoi ? Ce

cours dispensé par Mary Ellen Sanders, PhD, fondatrice, ancienne présidente et actuellement responsable scientifique de la société savante ISAPP, vous donnera les indices et les raisons du choix d'un probiotique. Ne manquez pas la session consacrée aux fausses idées et retrouvez les 6 recommandations pratiques concernant l'utilisation des probiotiques partagées en fin de session ! Pour suivre ce cours, rendez-vous sur le site du **Biocodex Microbiota Institute** ou directement sur l'application **Xpeer**.

**Le rationnel de pourquoi
et comment choisir
un probiotique ?
Dr Mary Ellen Sanders**



www.biocodexmicrobiotainstitute.com

Rédacteurs en chef :

Dr Maxime Prost, MD
Directeur Affaires médicales France

Barbara Postal, PhD
Responsable Affaires médicales internationales

Équipe éditoriale :

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

Olivier Valcke
Responsable des relations publiques et de la rédaction

Emilie Fargier, PhD
Responsable de la communication scientifique microbiote

Synthèse :

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

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

Retour de congrès :

Dr Nicolas Benech
Gastro-entérologie et hépatologie, Groupe d'étude du Microbiote des HCL, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

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 Karine Clément
Sorbonne université, Inserm, Unité de recherche nutrition et obésités ; approches systémiques, Paris, France ; Service de Nutrition, Assistance-Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

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-crée

Crédits photographiques :
Photo de couverture : Streptococcus-Shutterstock

ISSN : 2782-0416