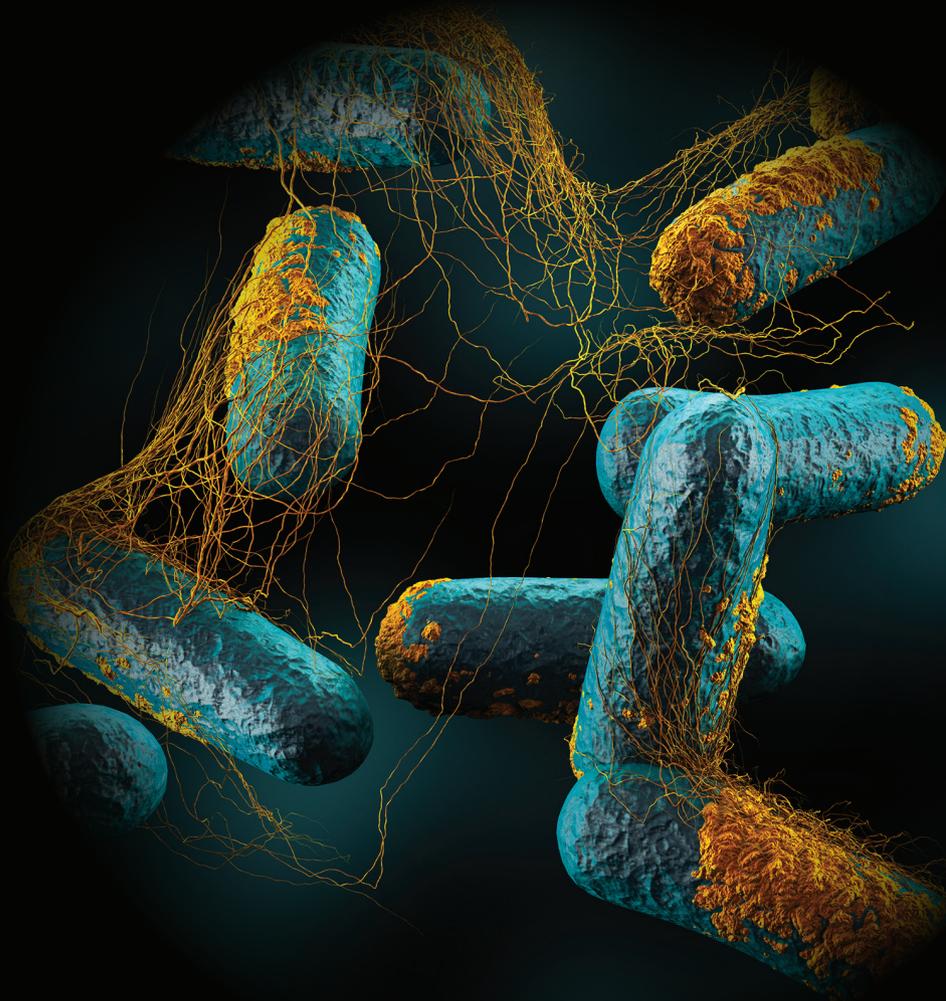


MICROBIOTA

Mag

| 19 | OCTOBRE 2023



| SYNTHÈSE |

**Le microbiote intestinal
et la résistance antimicrobienne**

BIOCODEX 
Microbiota Institute

SOMMAIRE

4 | SYNTHÈSE |

Le microbiote intestinal et la résistance antimicrobienne

8 | ARTICLES COMMENTÉS |

- RUBRIQUE ADULTE
- RUBRIQUE ENFANT

12 | OBSERVATOIRE INTERNATIONAL DES MICROBIOTES |
1^{re} édition

14 | RETOUR DE CONGRÈS |
Points clés du 55^e congrès de l'Espghan

16 | REVUE DE PRESSE |

18 | AVIS D'EXPERT |
L'impact de la gravité sur le syndrome de l'intestin irritable (SII)

19 | ACTUALITÉS |
Biocodex Microbiota Foundation

Retrouvez ce numéro et les archives ici :



QU'AVEZ-VOUS MANQUÉ SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX ?



SII : L'HYPOTHÈSE DE LA GRAVITÉ

Une récente étude publiée dans *American Journal of Gastroenterology*. L'auteur a fait l'hypothèse que la gravité pourrait être à l'origine du syndrome de l'intestin irritable. **Le Dr Galiano donne son avis en page 18.**



PRUNEAUX ET MICROBIOTE INTESTINAL

« Pruneaux et microbiote intestinal » du Biocodex Microbiota Institute a généré le plus grand nombre de partages, de commentaires et de réactions. **3,6 k engagements**



LES MEILLEURS PLATS POUR NETTOYER VOS ARTÈRES

Par le **Dr Eric Berg DC**
2,8 M vues,
72 k likes

ÉDITO



Dr Maxime Prost, MD
Directeur Affaires médicales
France



Barbara Postal, PhD
Responsable Affaires médicales
internationales

Le microbiote intestinal humain et sa phase de développement précoce sont sujets à la dysbiose et à l'invasion potentielle, à la sélection et à la cosélection de bactéries portant des gènes de résistance, ce qui peut avoir des conséquences à long terme sur la santé.

“ Chères lectrices, chers lecteurs,

Les antibiotiques, sauveurs de vie et perturbateurs du microbiote. Si nous sommes tous d'accord pour dire que les antibiotiques sont l'une des découvertes médicales majeures du XX^e siècle, leur utilisation excessive a conduit à l'émergence de multiples formes de résistance aux antibiotiques. La résistance aux antibiotiques, prochaine nouvelle pandémie ? C'est ce que nous pensons. En lisant la synthèse du Dr Joseph Nesme, vous découvrirez que la résistance aux antibiotiques est un phénomène ancien dans l'environnement qui existait bien avant l'introduction des molécules antibiotiques en tant que thérapie. La résistance aux antibiotiques a été trouvée dans le permafrost arctique vieux de 30 000 ans. Incroyable, n'est-ce pas ? La mauvaise nouvelle est que le transfert horizontal de gènes, la dynamique des populations et la cosélection accélèrent l'émergence et la diffusion du résistome. D'ici 2050, plus de 10 millions de décès par an seront dus à la résistance aux antibiotiques. Le microbiote intestinal humain et sa phase de développement précoce sont sujets à la dysbiose et à l'invasion potentielle, à la sélection et à la cosélection de bactéries porteuses de gènes de résistance, ce qui peut avoir des conséquences à long terme sur la santé. Le Dr Joseph Nesme nous dit que « l'adoption d'une approche "Une seule santé", considérant l'interconnexion de la santé humaine, de la santé animale et de l'environnement, est essentielle pour relever les défis complexes posés par la résistance aux antibiotiques ». N'hésitez pas à diffuser ce message.

Bonne lecture !



Judy A. Mikovits PhD
@DrJudyAMikovits

No such thing as Lyme disease. It was & is always HIV AIDS caused by the GP 120 injected!
Treating people with antibiotic protocols destroys their gut microbiome, therefore destroys their health!

#truth #news #health #lymedisease #HIV #AIDS #thursdaymorning #thursdayvibes #ThursdayThoughts

PRENDRE DES ANTIBIOTIQUES DÉTRUIT LE MICROBIOTE

Par le **DrJudyALikovits**
201k followers, 4,1k engagements



Mauricio Gonzalez MD.
@DrMauricioGon

No sé quien necesite leer esto, pero el comer frutas y verduras de muchos colores, reduce la carga inflamatoria en el intestino, promueve el crecimiento de bacterias benéficas e incrementa la producción de moco como barrera intestinal. Mas ensaladas, menos drama.

▶ 4370

RÉGIME ET MICROBIOTE

Par le **Dr. Mauricio Gonzalez**
1,1k likes, 13 commentaires,
69 bookmarks, 28 partages



As bactérias que controlam o nosso cérebro

3 TYPES DE MYTHES SUR LA SANTÉ INTESTINALE

Par la **BBC Brasil**
73k engagements



Par le Dr Joseph Nesme

Professeur assistant, Microbiologie,
Département de biologie,
Université de Copenhague, Danemark

Le microbiote intestinal et la résistance antimicrobienne

La résistance aux antibiotiques est ancienne et répandue, et le résistome environnemental est un réservoir de gènes de résistance alimentant la pandémie silencieuse de la résistance antimicrobienne.

Le transfert horizontal de gènes, les dynamiques démographiques et la co-sélection accélèrent l'émergence et la dissémination du résistome, et, en 2050, plus de 10 millions de décès seront causés chaque année par la résistance aux antibiotiques.

La colonisation précoce du microbiote intestinal favorise la dysbiose, qui peut entraîner une abondance et une diversité accrues des gènes du résistome intestinal des nourrissons.

L'adoption d'une approche « One Health » tenant compte de l'interconnexion, entre la santé humaine, la santé animale et l'environnement est essentielle pour résoudre les défis complexes posés par la résistance aux antibiotiques.

dans les environnements non cliniques reste incertain, mais souligne le fait qu'un groupe de gènes facilement accessibles précède l'utilisation clinique d'antibiotiques et explique leur émergence rapide chez les agents pathogènes. La crise actuelle des antibiotiques est un phénomène d'évolution, et les stratégies d'atténuation doivent prendre en compte l'écologie microbienne. Le problème émerge du développement rapide de la résistance par les agents pathogènes précédemment sensibles, qui entraîne l'échec des traitements. Cette problématique est exacerbée par le fait que très peu de nouveaux antimicrobiens sont attendus sur le marché [3].

Mécanismes favorisant l'émergence et la dissémination du résistome

Le résistome désigne l'ensemble des gènes qui encodent les protéines liées à la résistance aux antibiotiques (RA) ou les protéines pouvant potentiellement évoluer pour devenir des agents RA puissants [4] (figure 1). Cet ensemble inclue les gènes RA reconnus des bactéries pathogènes (celles qui posent problème), les gènes RA issus des organismes produisant des antibiotiques, comme les *Streptomyces* spp., qui produisent l'antibiotique streptomycine et le gène de résistance associé [5], les gènes RA cryptiques (c.-à-d. des gènes pouvant générer de la résistance dans un contexte génétique différent ; p. ex., des pompes d'efflux surexprimées ou des porines sous-exprimées), et les gènes RA précurseurs codant des protéines avec un niveau minimum d'affinité ou de résistance aux composés antibiotiques.

“

Il est à noter qu'une partie considérable de ces sous-groupes de gènes se recoupe avec des homologies séquentielles, indiquant qu'ils ont probablement une origine évolutive commune.

Résistance aux antibiotiques dans l'environnement : un problème préexistant

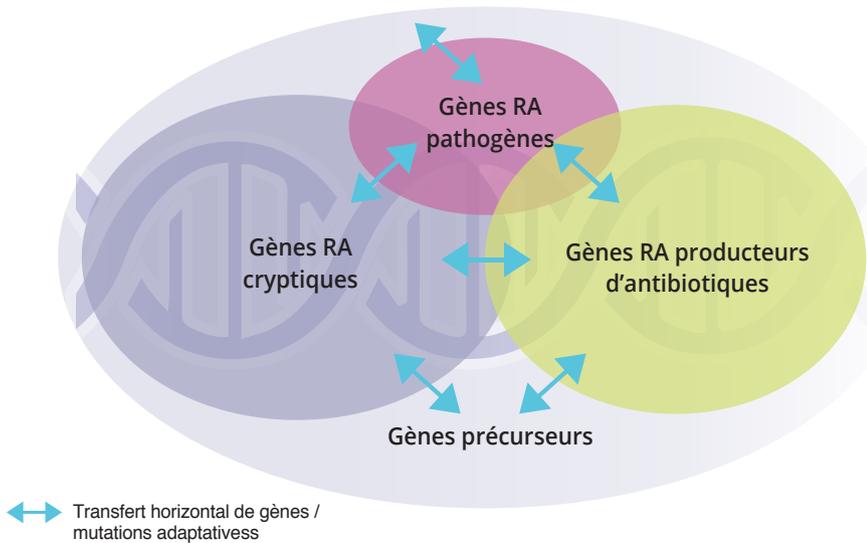
La résistance aux antibiotiques (RA) est un phénomène ancien et répandu dans l'environnement, qui existait déjà bien avant l'introduction des molécules antibiotiques en tant que traitement. L'environnement sert de vaste réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques : diverses communautés microbiennes hébergent des mécanismes de résistance. Des gènes de RA ont été trouvés dans différents milieux environnementaux, dont la terre, l'eau, les plantes, les animaux, et même le permafrost arctique vieux de 30 000 ans [1, 2]. Le rôle écologique des molécules antibiotiques et de la résistance associée



Photo : Shutterstock

FIGURE • 1

Le concept de résistome.



Comprendre les obstacles et les tendances qui régulent le transfert de vecteurs génétiques hébergeant des gènes de résistance est crucial pour élaborer des stratégies d'atténuation éco-évolutives éclairées, afin de limiter la dissémination de la RA en début de vie et, de façon générale, dans les environnements cliniques.

La dysbiose et le résistome intestinal chez les nourrissons : un équilibre délicat

La diversité du réservoir environnemental de gènes RA et sa capacité d'être potentiellement transféré représentent une menace pour le microbiote intestinal humain en début de vie. Les stratégies comme le traitement amélioré des eaux usées, l'usage responsable d'antibiotiques en agriculture et en médecine vétérinaire, ainsi que la réduction de la contamination environnementale avec des résidus de bactéries résistantes aux antibiotiques peut contribuer à limiter la propagation de la résistance [11]. De plus, le contrôle et la surveillance des réservoirs environnementaux peuvent fournir de précieuses informations sur l'émergence et la persistance des gènes RA et éclairer les interventions liées à la santé publique.

- • • •
- **L'adoption d'une approche « One Health » tenant compte de l'interconnexion, entre la santé humaine, la santé animale et l'environnement est essentielle pour résoudre les défis complexes posés par la résistance aux antibiotiques.**

Après la naissance, notre intestin est rapidement colonisé par des micro-organismes issus de la mère et de l'environnement proche. C'est pendant les premières années de vie que les changements sont drastiques et caractérisés par une résilience faible, en comparaison du microbiote intestinal plus stable d'un adulte sain. Les nouveau-nés et les nourrissons sont donc plus sujets aux perturbations des communautés microbiennes, appelées dysbioses. Pendant cette période, de nombreux facteurs peuvent influencer et perturber la maturation intestinale, et potentiellement entraîner des conséquences à long terme sur la santé [12]. Des études

La notion de résistome est distincte de celle de « RA fonctionnelle et cliniquement pertinente ». En effet, les gènes du résistome peuvent transiter entre les différents états décrits ci-dessus via le transfert horizontal de gènes (THG), les mutations ponctuelles ou la recombinaison, qui conduisent à de nouveaux hôtes ou à un nouveau contexte génétique où les phénotypes RA cliniquement pertinents peuvent être exprimés. Un gène de résistance n'est donc pas problématique en tant que tel, car il est dépendant de l'hôte et du contexte génétique, mais tous les gènes du résistome représentent une menace potentielle et sont associés à différents risques pour la santé publique. La découverte d'un gène de résistance à une molécule cliniquement pertinente, situé sur un élément mobile et hébergé par un agent pathogène humain représente un risque critique, mais le même gène, ou ses homologues proches, trouvés dans une bactérie terricole non pathogène et non associée à l'élément génétique mobile, représentent des gènes RA à faible risque. Évaluer le risque associé à la résistance aux antibiotiques est donc primordial dans les études sur le résistome.

Le transfert horizontal de gènes (THG) est un mécanisme clé responsable de la propagation rapide de gènes RA parmi les bactéries, même entre des lignées lointaines. Par exemple, *Bacteroides* spp., un groupe prédominant dans le microbiote intestinal humain, possède le gène de résistance aux macrolides *ermB*, identique au gène trouvé dans plusieurs isolats de *Clostridium perfringens*, *Streptococcus pneumoniae* et *Enterococcus faecalis* de

diverses origines géographiques, ce qui indique une connexion génétique entre les *Bacteroides* et certaines bactéries à Gram positif peu répandues dans l'intestin humain [6]. Des éléments génétiques comme les plasmides facilitent le transfert des gènes de résistance entre différentes espèces microbiennes [7]. Le THG permet la dissémination de gènes dans différents environnements et populations bactériennes, contribuant à la prévalence générale et à la diversité des gènes de RA. La co-sélection est un autre facteur significatif dans la propagation de la RA. L'utilisation de composés non antibiotiques, comme les métaux lourds et les biocides, peut permettre la co-sélection des gènes RA en exerçant des pressions sélectives sur les populations microbiennes, soit par co-résistance (différents déterminants de la résistance présents sur le même élément génétique), soit par résistance croisée (le même déterminant génétique est responsable de la résistance aux antibiotiques et aux métaux) [8]. L'exposition aux composés antimicrobiens naturellement présents, comme ceux produits par les micro-organismes compétiteurs ou tout composé co-sélectif, peut favoriser la sélection de souches résistantes [9]. La présence d'antibiotiques dans l'environnement, issus soit de sources naturelles, soit d'activités humaines, contribue également à la pression sélective pour la résistance. Par ailleurs, l'utilisation d'antibiotiques en agriculture et dans les pratiques vétérinaires peut entraîner une contamination de l'environnement et ainsi favoriser au fil du temps l'émergence et la propagation des gènes de résistance environnementale aux antibiotiques [10].

sur des souris ont montré que pendant cette fenêtre de développement critique, c'est l'altération de la composition du microbiote intestinal, plutôt que l'effet direct des molécules antibiotiques, qui entraîne des conséquences métaboliques comme l'obésité [13].



Analyse du résistome intestinal des nourrissons : informations issues d'une vaste étude de cohorte

Bien que la résistance aux antibiotiques soit problématique à tous les âges de la vie, la formation du microbiote intestinal à un âge précoce représente une fenêtre d'opportunité pour limiter l'accumulation de gènes RA dans l'intestin. Il est donc important d'identifier les différents facteurs qui augmentent ou réduisent l'abondance des gènes RA pouvant se propager à des agents pathogènes infectieux et provoquer l'échec des traitements antibiotiques au cours de la vie. Pour étudier le résistome intestinal humain dans son ensemble, les chercheurs s'appuient sur une approche générale se penchant à la fois sur la présence des différentes espèces et le potentiel fonctionnel des génomes, qui inclut le résistome. Les chercheurs s'appuient sur l'extraction d'ADN environnemental d'échantillons équivalents (p. ex., échantillon de selles pour les intestins), suivie par le séquençage haut débit non ciblé (séquençage shotgun métagénomique). Environ 80 % des espèces de bactéries de l'intestin humain détectées par les outils moléculaires ne sont pas cultivables, en particulier les anaérobies spécialisés présents dans l'intestin. Il est probable que de nombreux microorganismes soient organisés en agrégats de cellules multi-espèces avec des co-dépendances métaboliques, ce qui rend l'isolement de souches pures délicat, voire impossible. Grâce à des méthodes informatiques, il est cependant possible de reconstruire des génomes quasi complets de métagénomes et de gènes encodés

associés à partir d'espèces spécifiques ou de souches de bactéries. Dans une étude récente, des chercheurs ont analysé des échantillons de matière fécale de 662 nourrissons provenant d'une cohorte d'enfants suivis depuis la naissance jusqu'à l'âge de 7 ans [14]. Les objectifs de l'étude étaient de créer un aperçu, à l'échelle d'une cohorte, du résistome à l'âge de 1 an et d'identifier les facteurs périnataux et environnementaux associés à l'abondance et à la diversité des gènes AR. Les chercheurs ont utilisé le séquençage shotgun métagénomique d'échantillons obtenus à l'âge de 1 an issus de 662 enfants pour identifier les gènes RA et les taxons bactériens présents dans les échantillons (**figure 2**). Utilisant leur vaste ensemble de données, les auteurs ont été capables de reconstruire les génomes assemblés à partir de données métagénomiques (MAG), ce qui leur a permis de déterminer avec assurance la taxinomie des génomes reconstruits et leur contenu génétique RA.

L'un des premiers résultats observés était que les nourrissons avaient au moins un type de gène AR résistant à plusieurs médicaments dans leur intestin, ce qui indique que même en l'absence de traitement antibiotique, il existe un résistome fixe associé au microbiote intestinal. En effet, de nombreux gènes de résistance à plusieurs médicaments ont été identifiés comme des pompes d'efflux. Ces protéines sont des composants normaux de chaque cellule bactérienne, mais certaines peuvent engendrer une résistance aux antibiotiques et sont très facilement sélectionnées par résistance croisée, par exemple aux métaux lourds ou aux biocides, ce qui explique potentiellement leur forte abondance dans l'intestin, mais également dans tous les environnements [8, 15]. Un autre résultat frappant était la nette séparation de la cohorte en deux groupes, selon leur profil de résistome. Le premier groupe était caractérisé par une diversité et une abondance relative plus élevées de gènes RA, avec *Escherichia coli* en tant que principal contributeur des gènes RA, comme indiqué dans la **figure 2**. Cette constatation s'accorde avec les observations antérieures, selon lesquelles les *Enterobacteriaceae* sont abondantes en début de vie, mais qu'elles doivent diminuer rapidement lorsque les populations de Bacteroidetes commencent à coloniser l'intestin. L'altération de cette maturation chez certains enfants peut être associée à une combinaison de plusieurs facteurs, comme l'utilisation d'antibiotiques, le type d'accouchement ou le caractère rural ou urbain du foyer, qui semblent retarder la

réduction de la population d'*Escherichia coli* et favoriser la présence d'un résistome accru à l'âge de 1 an. Cette altération est également confirmée par l'observation selon laquelle l'abondance plus élevée de gènes RA est associée à un score de maturité du microbiote intestinal plus faible, sur la base de ratios entre des taxons spécifiques liés à l'âge [16].

“

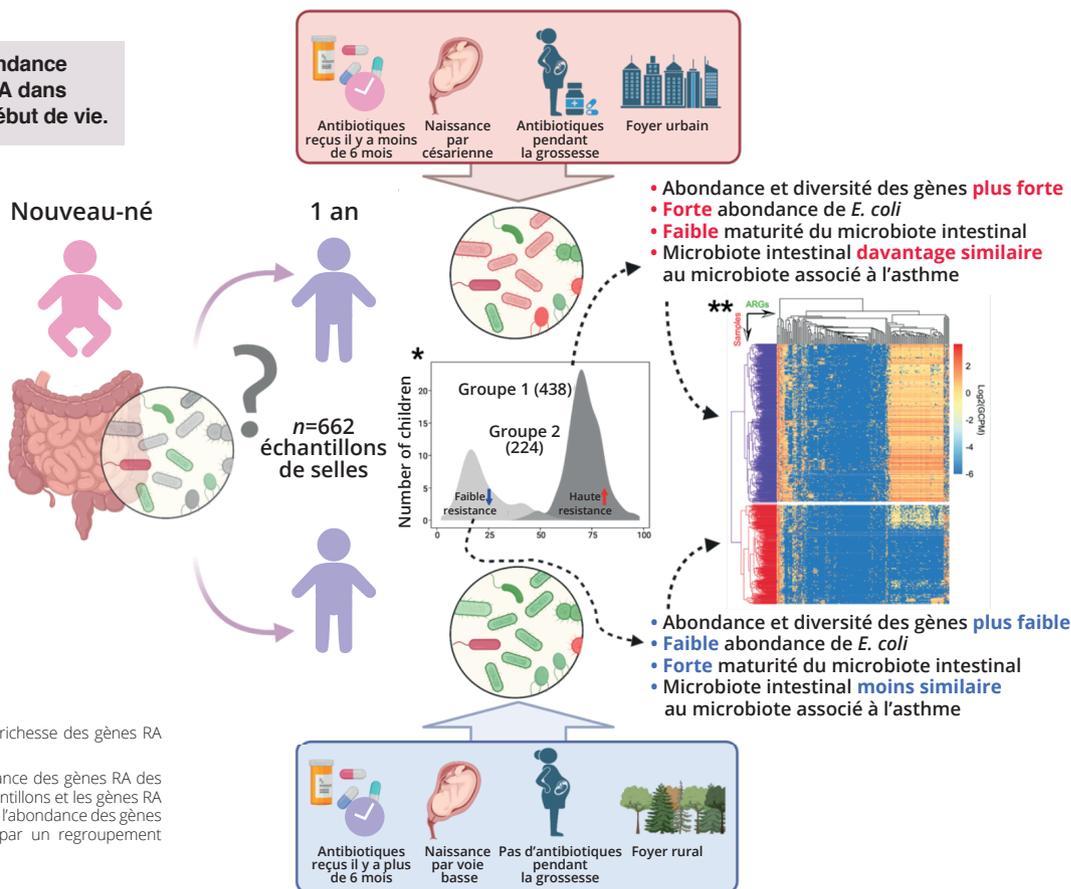
Le traitement antibiotique pendant la grossesse et la première année du nourrisson avait évidemment un impact sur l'abondance du résistome intestinal de l'enfant. Une tendance temporelle nette a pu être observée entre le temps passé (supérieur ou inférieur à 6 mois) depuis le dernier traitement antibiotique pris par un enfant et l'abondance de gènes RA dans son intestin.

Cette donnée indique un certain niveau de résilience à un âge précoce, qui pourrait potentiellement être améliorée par une intervention ciblée, p. ex., avec des probiotiques ou des prébiotiques, et reste à tester. À l'échelle de la cohorte, les plus grandes différences en matière d'abondance de gènes RA ont cependant été trouvées dans les gènes de résistance à des antibiotiques qui n'avaient pas été prescrits aux enfants, ce qui implique que les facteurs périnataux et environnementaux, en dehors du traitement antibiotique, influencent également le résistome intestinal. Autre observation de cette étude en lien avec l'environnement proche et le résistome intestinal associé : les enfants dont le foyer se trouvait dans des zones urbaines présentaient une quantité significativement plus élevée de gènes RA que les enfants vivant dans des zones rurales. Il existe une multitude de facteurs de confusion pouvant expliquer cette différence, mais cette observation renforce l'idée que la contribution de l'environnement au développement du microbiote en début de vie est extrêmement importante.

Parmi les différentes hypothèses, on peut penser que la vie urbaine implique moins de contact avec l'extérieur et une réduction de la diversité du microbiote, ou que le type de logement associé aux environnements ruraux (maison) ou urbains (appartement) a des conséquences sur le microbiote en intérieur, comme on peut le voir dans la composition de la poussière de lit.

FIGURE • 2

Facteurs influençant l'abondance et la diversité des gènes RA dans le microbiote humain en début de vie.



* Diagramme de densité de la richesse des gènes RA chez les enfants

** Carte thermique de l'abondance des gènes RA des différents échantillons. Les échantillons et les gènes RA ont été regroupés sur la base de l'abondance des gènes RA avec distance euclidienne par un regroupement hiérarchique de liens.

Conclusion

La résistance aux antibiotiques est ancienne et répandue, et le résistome environnemental est un réservoir de gènes de résistance clinique potentiels. Des mécanismes tels que le transfert horizontal de gènes, les dynamiques démographiques complexes et les effets de co-sélection ont été identifiés comme des facteurs significatifs d'accélération de l'évolution et de la propagation du résistome antibiotique, qui rendent résistantes au traitement antibiotique les souches d'agents pathogènes précédemment sensibles aux antibiotiques. Le microbiome intestinal humain et sa phase de développement précoce sont sujets à la dysbiose et à l'invasion, sélection et co-sélection potentielles de bactéries hébergeant des gènes de résistance, qui peuvent avoir des conséquences à long terme sur la santé. La nature de la relation de ce phénomène avec l'échec de futurs traitements antibiotiques reste incertaine. Une haute résolution temporelle et des études multiomiques à long terme sont nécessaires pour identifier, en premier lieu, les tendances longitudinales du développement du microbiome intestinal et, dans un second temps, les voies les plus probables pour le transfert de gènes RA par THG. Ensemble, ces résultats fourniront des informations permettant d'élaborer des stratégies préventives pour atténuer le développement de la RA dès un stade précoce de la vie et limiter son transfert vers des agents pathogènes problématiques. Cette démarche est de la plus haute importance pour réduire le fardeau de la pandémie mondiale de résistance aux antimicrobiens et améliorer la santé publique à travers le monde en préservant l'efficacité des quelques antibiotiques disponibles pour lutter contre les maladies infectieuses.

Sources

- 1. Nesme J, Cécillon S, Delmont TO, *et al*. Large-scale metagenomic-based study of antibiotic resistance in the environment. *Curr Biol* 2014; 24: 1096-100. • 2. D'Costa VM, King CE, Kalan L, *et al*. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477: 457-61. • 3. Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot* 2016; 69: 73-88. • 4. Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 175-86. • 5. Benveniste R, Davies J. Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistant bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 2276-80. • 6. Shoemaker NB, Vlamakis H, Hayes K, *et al*. Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 561-8. • 7. Martínez JL, Coque TM, Baquero F. Prioritizing risks of antibiotic resistance genes in all metagenomes. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13: 396. • 8. Baker-Austin C, Wright MS, Stepanauskas R. Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends Microbiol* 2006; 14: 176-82. • 9. Wencewicz TA. Crossroads of Antibiotic Resistance and Biosynthesis. *J Mol Biol* 2019; 431: 3370-99. • 10. Knapp CW, Doling J, Ehler PA, *et al*. Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940. *Environ Sci Technol* 2010; 44: 580-7. • 11. Wolters B, Hauschild K, Blau K, *et al*. Biosolids for safe land application: does wastewater treatment plant size matter when considering antibiotics, pollutants, microbiome, mobile genetic elements and associated resistance genes? *Environ Microbiol* 2022; 24: 1573-89. • 12. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, *et al*. Rate of establishing the gut microbiota in infancy has consequences for future health. *Gut Microbes* 2015; 6: 321-5. • 13. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, *et al*. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell Host Microbe* 2014; 158: 705-21. • 14. Li X, Stokholm J, Brejnrod A, *et al*. The infant gut resistome associates with *E. coli*, environmental exposures, gut microbiome maturity, and asthma-associated bacterial composition. *Cell Host Microbe* 2021; 29: 975-87.e4. • 15. Mulder I, Siemens J, Sentek V, *et al*. Quaternary ammonium compounds in soil: implications for antibiotic resistance development. *Rev Environ Sci Bio/Technology* 2018; 17: 159-85. • 16. Subramanian S, Huq S, Yatsunenka T, *et al*. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature* 2014; 510: 417-21.



Par le Pr Harry Sokol

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

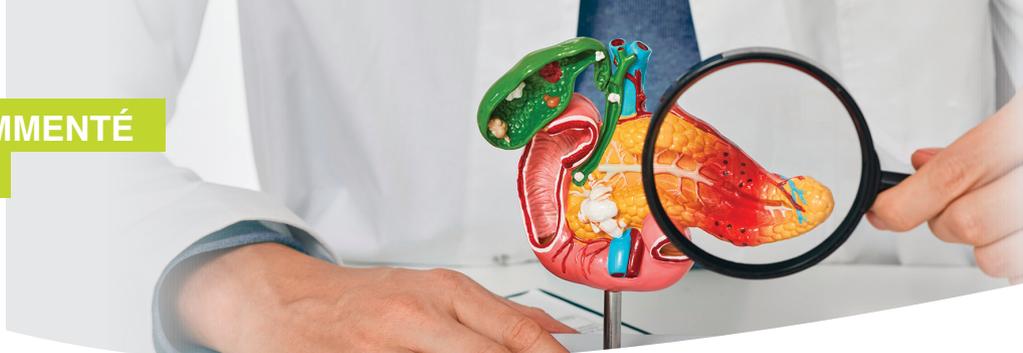


Photo : Shutterstock

L'indole-3-acétique (3-IAA) dérivé du microbiote intestinal influence l'efficacité de la chimiothérapie dans le cancer du pancréas

Commentaire de l'article de Tintelnot et al. Nature 2023 [1]

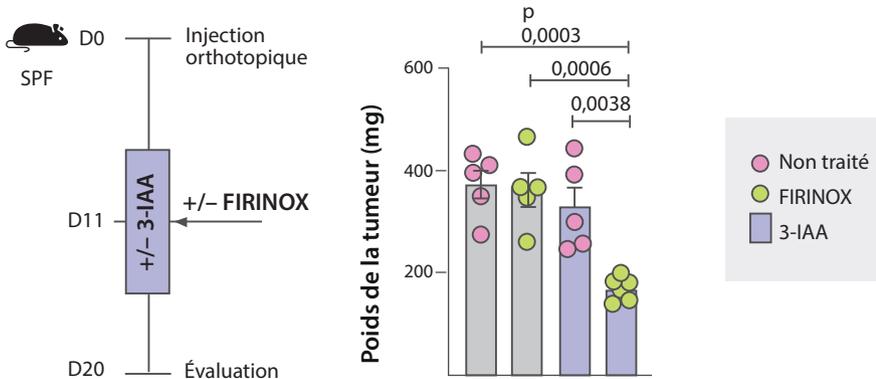
L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) devrait être le deuxième cancer le plus meurtrier d'ici 2040, en raison de l'incidence élevée de la maladie métastatique et des réponses limitées au traitement. Moins de la moitié des patients répondent à la chimiothérapie, traitement principal du PDAC, et les variations génétiques des patients ne suffisent pas à expliquer ces différences de réponse. L'alimentation est un des facteurs environnementaux qui pourrait influencer la réponse aux thérapies, cependant son rôle dans la PDAC n'est pas clair. Ici, en utilisant le séquençage métagénomique et un criblage métabolomique, les auteurs ont montré que l'acide indole-3-acétique (3-IAA), un métabolite du tryptophane dérivé du microbiote, est enrichi chez les patients qui répondent au traitement. La transplantation de microbiote fécal, des interventions diététiques avec du tryptophane et l'administration orale de 3-IAA augmentent l'efficacité de la chimiothérapie dans des modèles murins humanisés de PDAC. En utilisant une combinaison d'expériences de perte et de gain de fonction, les auteurs ont montré que l'efficacité du 3-IAA et de la chimiothérapie requière la présence de la myéloperoxydase (MPO) issue des neutrophiles. La MPO oxyde le 3-IAA qui, en combinaison avec la chimiothérapie, induit une régulation à la baisse des enzymes dégradant les espèces réactives de l'oxygène (ROS), la glutathion peroxydase 3 et la glutathion peroxydase 7. Tout cela entraîne une accumulation de ROS et une régulation négative de l'autophagie dans les cellules cancéreuses, ce qui compromet leur capacité métabolique et, en fin de compte, leur prolifération. Chez l'homme, les auteurs ont observé une corrélation significative entre les niveaux de 3-IAA et l'efficacité de la thérapie dans deux cohortes indépendantes de PDAC. En résumé, les auteurs ont identifié un métabolite dérivé du microbiote qui a des implications cliniques dans le traitement du PDAC, et ils fournissent une motivation pour envisager des interventions nutritionnelles pendant le traitement des patients atteints de cancer.

Que sait-on déjà à ce sujet ?

●●● La polychimiothérapie, soit avec le 5-fluoro-uracile (5-FU), l'irinotécan et l'oxaliplatine en combinaison avec l'acide folinique (FOLFIRINOX), soit avec la gemcitabine et le nabpaclitaxel (GnP), est considérée comme la norme de soins pour les patients souffrant d'un PDAC métastatique (mPDAC). Cependant, moins de la moitié des patients répondent à la thérapie, et les patients qui ne répondent pas (patients non répondeur, NR) meurent en quelques semaines dans un tableau douloureux. Les altérations génétiques du PDAC expliquent mal les différences entre les patients qui répondent au traitement (patients répondeurs (R)) et les patients NR, ce qui laisse les facteurs environnementaux, y compris le microbiote intestinal, comme médiateurs potentiels de l'efficacité de la chimiothérapie. Il est donc urgent d'identifier les facteurs environnementaux qui pourraient expliquer les différences entre les patients R et NR afin de développer de nouveaux concepts pour les thérapies futures. Il a été démontré que le microbiote intestinal est impliqué dans la réponse à l'immunothérapie chez les patients atteints de mélanome et de nombreux autres cancers et qu'il peut être modulé par l'alimentation [2, 3]. Chez de rares patients atteints de PDAC localisé et survivants à long terme, les bactéries peuvent passer de l'intestin à la tumeur et contrôler l'activation immunitaire antitumorale. Cependant, la plupart des patients souffrant d'un PDAC agressif et résistant à l'immunothérapie sont traités par polychimiothérapie, et on ne sait pas encore si et comment le microbiote ou les habitudes alimentaires influencent son efficacité [4].

FIGURE 1 Effet du 3-IAA

Des souris axéniques ont été injectées par voie orthotopique avec des cellules de cancer pancréatique et traitées avec ou sans (+/-) 3-IAA et/ou avec ou sans FIRINOX, et le poids de la tumeur a été évalué au 20ème jour de l'expérience (n = 5 ou 6). Chaque symbole représente une souris. Une des trois expériences indépendantes est présentée. Les barres d'erreur indiquent les valeurs des erreurs-type. Les valeurs P significatives sont indiquées et ont été déterminées par MANOVA.



Quels sont les principaux résultats apportés par cette étude ?

●● L'analyse du microbiote de 30 patients atteints de mPDAC a révélé des différences entre les patients R et les NR. Le transfert du microbiote des R à des souris porteuses de tumeurs pancréatiques a permis de réduire la taille des tumeurs après la chimiothérapie. Le métabolite du tryptophane 3-IAA était enrichi chez les patients R et les souris avec un microbiote R, contribuant potentiellement à la réponse à la chimiothérapie. L'administration de 3-IAA améliorait l'efficacité de la chimiothérapie chez les souris (figure 1). L'analyse des cellules immunitaires chez les souris a montré une augmentation des cellules T CD8+ et une diminution des neutrophiles chez les souris ayant un microbiote associé à une bonne réponse à la chimiothérapie. Le 3-IAA affectait la MPO des neutrophiles, réduisant ainsi leur survie. La combinaison du 3-IAA et de la chimiothérapie réduisait le nombre des neutrophiles et inhibait la croissance de la tumeur, la MPO jouant un rôle crucial. Il a été suggéré que la MPO induisait la production de ROS, conduisant à la mort cellulaire pendant la chimiothérapie. Des expériences *in vitro* ont montré que le 3-IAA augmentait les niveaux de ROS. Cet effet a été confirmé *in vivo* et l'inhibition des ROS par la N-acétylcystéine éliminait l'efficacité de FIRINOX chez les souris présentant des niveaux élevés de 3-IAA. Les auteurs ont ensuite montré que l'effet du 3-IAA était lié à une régulation négative de l'autophagie. Enfin, des concentrations sériques élevées de 3-IAA étaient corrélées

avec une diminution du nombre de neutrophiles et une amélioration de la survie dans deux cohortes de patients humains.

Quelles sont les conséquences en pratique ?

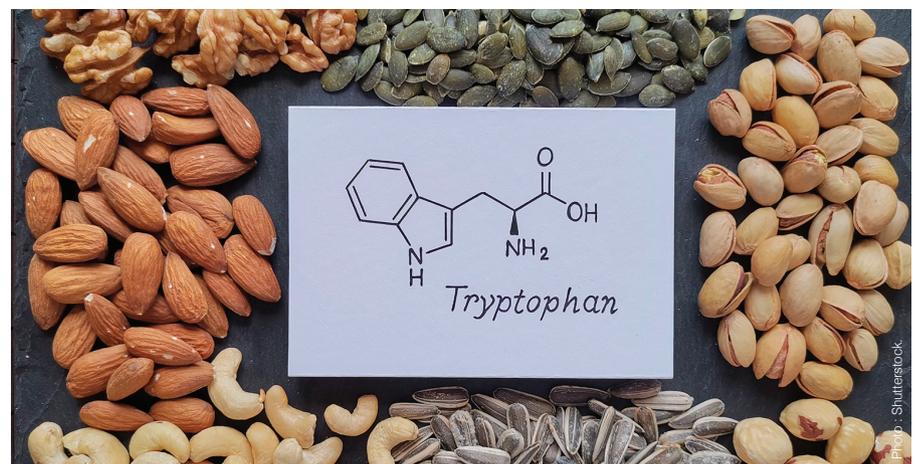
●● Le microbiote intestinal a un effet sur la réponse à la chimiothérapie. Parmi les mécanismes impliqués cette étude démontre le rôle des métabolites microbiens et particulièrement des métabolites du tryptophane. Parmi eux, le 3-IAA est non seulement un marqueur prédictif de la réponse à la chimiothérapie dans le PDAC, mais il pourrait également représenter une molécule thérapeutique adjuvante.

Points clés

- Le microbiote intestinal est différent chez les patients avec PDAC répondeurs et non répondeurs à la chimiothérapie
- Le métabolite du tryptophane 3-IAA, produit par le microbiote, est enrichi chez les patients répondeurs
- Le 3-IAA augmente l'efficacité de la chimiothérapie en augmentant la production de ROS par les neutrophiles et en diminuant l'autophagie dans les cellules cancéreuses

[CONCLUSION]

Le microbiote intestinal a un effet sur la réponse à la chimiothérapie dans le PDAC. Un de ses métabolites, le 3-IAA, est prédictif d'une bonne réponse à la chimiothérapie et augmente son effet via l'induction d'une accumulation de ROS et la diminution de l'autophagie des cellules cancéreuses.



Sources

- 1. Tintinot J, Xu Y, Lesker TR, et al. Microbiota-derived 3-IAA influences chemotherapy efficacy in pancreatic cancer. *Nature* 2023 ; 615 : 168-74. • 2. Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 2021 ; 371 : 602-9. • 3. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, et al. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. *Science* 2021 ; 374 : 1632-40. • 4. Thomas RM, Jobin, C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 17 : 53-64.



Par le Pr Emmanuel Mas

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



Photo : Shutterstock

La cholestase altère le développement du microbiote intestinal et l'activité hydrolase des acides biliaries chez des nouveau-nés prématurés

Commentaire de l'article original de Lynch LE et al. *Gut Microbes* [1]

La cholestase est un trouble de l'écoulement de la bile du foie vers l'intestin. Chez les nouveau-nés, la cholestase entraîne une mauvaise croissance et peut évoluer vers une insuffisance hépatique et la mort. Un flux biliaire normal nécessite un axe foie-intestin-microbiote intact, dans lequel les acides biliaries primaires dérivés du foie sont transformés en acides biliaries secondaires.

Les enzymes microbiennes (hydrolase des acides biliaries [BSH]) sont responsables de la première étape, qui consiste à déconjuguer les acides biliaries primaires conjugués à la glycine et à la taurine. Les nouveau-nés cholestatiques sont souvent traités avec l'acide ursodésoxycholique (UDCA), un puissant acide biliaire cholérétique, bien que les interactions entre l'UDCA, les bactéries intestinales et les autres acides biliaries soient mal comprises.

Cette étude, portant sur 124 échantillons de selles provenant de 24 nouveau-nés, met en évidence de nouvelles associations liant les acides biliaries isomériques et l'activité BSH aux trajectoires de croissance néonatale. Ces données soulignent le fait que la déconjugaison des acides biliaries est une fonction microbienne essentielle, acquise au début du développement néonatal et altérée par la cholestase.

tase néonatale transitoire. Pour améliorer la cholestase, un traitement par acide ursodésoxycholique (UDCA) est souvent entrepris.

Les acides biliaries sont nécessaires à l'absorption des lipides et des vitamines liposolubles. Lors d'une cholestase, il y a une diminution de la quantité d'acides biliaries au niveau de l'intestin mais également une modification des proportions des différents acides biliaries. En effet, les acides biliaries primaires sont produits à partir du cholestérol et conjugués dans le foie. Leurs interactions avec le microbiote intestinal sont importantes aboutissant à la formation d'acides biliaries secondaires, par l'intermédiaire d'une enzyme microbienne, l'hydrolase des acides biliaries (BSH).

Les acides biliaries et le microbiote intestinal ont un impact sur la croissance et le développement des prématurés. Les auteurs ont voulu étudier le retentissement de la cholestase sur la mise en place du microbiote intestinal chez des grands prématurés et sur la déconjugaison des acides biliaries.

Que sait-on déjà à ce sujet ?

- Les nouveau-nés prématurés, nés avant 37 semaines d'aménorrhée (SA), ont un risque plus important de développer une cholestase. La cholestase, définie par une diminution du flux biliaire, est favorisée par différents facteurs de risque comme la prématurité, un petit poids de naissance et la nutrition parentérale. En l'absence d'étiologie, on parle de cholestase

Quels sont les principaux résultats apportés par cette étude ?

- Les auteurs ont inclus 24 nouveau-nés prématurés, 12 cholestatiques et 12 témoins, nés à $27,2 \pm 1,8$ SA, avec un poids de naissance moyen de $946 \pm 249,6$ g. Le pic moyen de bilirubine conjuguée était



Photo : Shutterstock

Point clé

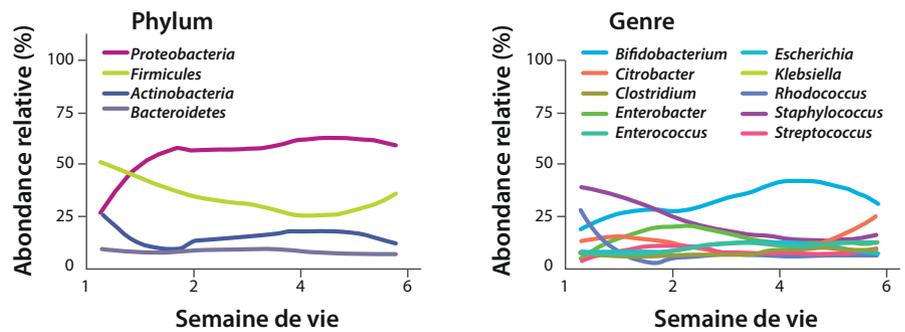
- La cholestase des grands prématurés perturbe la mise en place du microbiote intestinal avec une diminution de la déconjugaison des acides biliaires primaires dans l'intestin, ce qui altère leur croissance

de 7,0 mg/dL. Il n'y avait pas de différences entre les deux groupes entre l'environnement intra-utérin, le mode d'accouchement et l'utilisation d'antibiotiques au cours du temps.

Des selles ont été recueillies de la naissance à six semaines de vie. Leur séquençage (méthode shotgun) a montré chez les témoins que l'alpha-diversité augmentait au cours du premier mois de vie. Au niveau des phyla, les Proteobacteria et Firmicutes étaient les plus abondants ; au niveau des genres, *Staphylococcus* était le plus abondant à la naissance puis diminuait alors que l'abondance de *Klebsiella* augmentait progressivement (figure 1). *Clostridium perfringens* était l'espèce dont l'abondance relative augmentait le plus au cours du temps, qui était défini par l'âge post-menstruel (PMA, somme de l'âge au terme de naissance (SA) et de l'âge post-natal) ($p = 0,01$). L'analyse métagénomique a montré que la voie métabolique qui était la plus enrichie dans les selles matures (32-40 semaines PMA) par rapport aux moins matures (25-28 semaines PMA) était celle de la biosynthèse des acides biliaires secondaires.

Chez les témoins, l'analyse en composante principale a montré que le principal

FIGURE 1 Mise en place du microbiote intestinal chez de grands prématurés non cholestatiques.



facteur influençant la composition du microbiote intestinal est le PMA, alors qu'il n'a pas d'effet chez les prématurés cholestatiques. La voie de biosynthèse des acides biliaires secondaires est la plus enrichie dans les selles de témoins vs cholestatiques à 32-40 semaines PMA ($p = 0,04$). De même, les auteurs ont retrouvé une diminution de 55 % de l'abondance relative du gène *BSH* ($p = 0,04$) et de *Clostridium perfringens* ($p = 0,0008$) chez les nouveau-nés cholestatiques (figure 2).

Le profil des acides biliaires fécaux mesuré par spectrométrie de masse a montré que la proportion d'acides biliaires non conjugués augmentait de 4 % à 25-28 semaines PMA à 98 % à 32-40 semaines PMA chez les témoins, mais à seulement 46 % chez les cholestatiques. À noter que certains isomères pourraient avoir une valeur prédictive car ils augmentaient avant le début de la cholestase.

L'UDCA, utilisé chez cinq des 12 prématurés, est retrouvé dans leurs selles à une concentration 522 fois supérieure aux 7 autres non traités. L'UDCA modifiait le microbiote intestinal avec une augmentation relative des Firmicutes et une diminu-

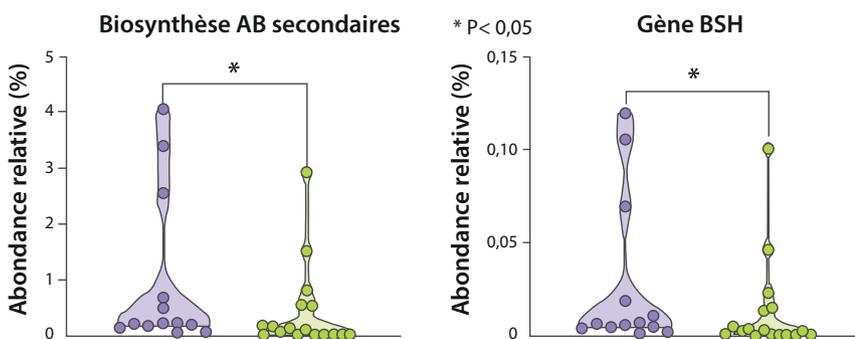
tion des Proteobacteria ($p < 0,05$), et au niveau des espèces avec un enrichissement en *Clostridium perfringens*.

Enfin, les prématurés avec une abondance fécale du gène BSH $> 0,005$ % à 32-40 semaines PMA avaient des vitesses de croissance staturale et pondérale augmentées d'un facteur 1,2 en comparaison à ceux qui avaient une abondance $< 0,005$ %. De même, une quantité d'acide cholique fécal > 30 % montrait une augmentation moyenne des vitesses de croissance de la taille (14 %), du poids (18 %) et du périmètre crânien (15,8 %) ($p < 0,05$).

Quelles sont les conséquences en pratique ?

●●● Cette étude permet de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués lors de la cholestase dans la dérégulation de l'axe foie-intestin-microbiote intestinal. Cela permettrait d'envisager une correction du cycle entero-hépatique à l'aide de certains probiotiques ou autres médicaments (basés sur l'activité de la BSH) ou autres médicaments.

FIGURE 2 Altération de la synthèse des acides biliaires secondaires lors de cholestase.



AB : acides biliaires / BSH : hydrolase des acides biliaires

[CONCLUSION]

Chez les nouveau-nés grands prématurés, la cholestase modifie la mise en place du microbiote intestinal, en diminuant l'acquisition de *Clostridium perfringens* et la capacité de synthèse des acides biliaires secondaires. À l'inverse, une augmentation de certains acides biliaires, en lien avec l'activité de la BSH, est associée à une meilleure croissance néonatale.

Source

1. Lynch LE, Hair AB, Soni KG, et al. Cholestasis impairs gut microbiota development and bile salt hydrolase activity in preterm neonates. Gut Microbes 2023 ; 15 : 2183690.



International
Microbiota
Observatory

PAR BIOCODEX MICROBIOTA
INSTITUTE ET IPSOS

1^{re} édition



Photo : Shutterstock

Les microbiotes : essentiels pour la santé, mais peu connus dans le monde

Que savent aujourd'hui nos concitoyens sur le rôle des microbiotes ? Que savent-ils du bon comportement à adopter pour prendre soin de leurs microbiotes ? Quel est le rôle joué par les professionnels de santé dans l'information des patients ? Pour répondre à ces questions, le Biocodex Microbiota Institute a confié à Ipsos la réalisation d'une grande enquête internationale sur ce sujet : l'Observatoire International des Microbiotes. Pour mener cette enquête, Ipsos a interrogé 6 500 personnes dans 7 pays. L'enquête a été menée du 21 mars au 7 avril 2023. Les résultats ont été présentés le 27 juin, lors de la Journée mondiale du microbiome.

6 500
personnes
interrogées dans
7 pays¹



¹ France, Portugal, Espagne, États-Unis, Brésil, Mexique et Chine. Pour chaque pays, la population interrogée était représentative de la population du pays âgée de 18 ans et plus en termes de sexe, d'âge, de profession, de région et de zone urbaine.

> Grande méconnaissance du terme « microbiote »

En règle générale, les personnes interrogées ont assez peu de connaissances sur le microbiote : seule 1 personne sur 5 déclare savoir précisément ce que signifie le mot microbiote (21 %), alors que les autres admettent ne connaître que le mot (43 %). Plus d'1 personne sur 3 indique n'avoir jamais entendu le terme (36 %). En outre, lorsque nous essayons d'en savoir plus sur leur niveau de connaissance, les notions sont superficielles. Si une petite majorité affirme connaître le microbiote intestinal (53 %, mais seulement 24 % savent exactement de quoi il s'agit), les autres types de microbiotes sont nettement moins connus, qu'il s'agisse du microbiote vaginal (45 % des personnes interrogées connaissent le terme, mais seulement 18 % savent précisément ce que c'est), le microbiote buccal (43 % connaissent le terme, mais 17 % savent ce que c'est) ou le microbiote

cutané (40 % connaissent le terme, mais seulement 15 % savent ce que c'est). Les autres sont encore moins connus, comme le microbiote urinaire (seulement 14 % savent précisément ce que c'est), le microbiote pulmonaire (seulement 13 % savent précisément ce que c'est) et le microbiote ORL (11 % savent précisément ce que c'est).

> Le rôle et l'importance du microbiote sont plutôt mal connus

Environ 3 personnes interrogées sur 4 savent qu'un risque de déséquilibre du microbiote peut avoir des conséquences majeures sur la santé (75 %), que notre alimentation a des conséquences majeures sur l'équilibre de notre microbiote (74 %) et que notre microbiote joue un rôle réel dans les mécanismes de défense immunitaire (72 %). Pour le reste, les connaissances restent très modérées. Plus d'1 personne sur 3 ne sait pas que les antibiotiques ont un impact sur notre



1 personne sur 5
déclare savoir précisément
ce que signifie le
mot microbiote (21 %)

24 %

savent exactement de quoi il s'agit



1 personnes sur 3
a été informé du fait que la prise
d'antibiotiques pourrait avoir
des conséquences négatives
sur l'équilibre de son microbiote

microbiote (34 %). Près d'1 personne sur 2 ne sait pas que le microbiote est constitué de bactéries, de champignons et de virus (46 %) et qu'il permet à l'intestin de transmettre au cerveau des informations essentielles sur la santé (47 %). 1 personne sur 2 pense que lorsque notre microbiote est déséquilibré ou ne fonctionne pas correctement, on ne peut pas y faire grand-chose (47 %). Enfin, la grande majorité des personnes interrogées ne savaient pas que de nombreuses maladies, comme la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et l'autisme, pourraient être liées au microbiote (75 %).

> Le début d'une prise de conscience ?

Plus d'1 personne sur 2 disent aujourd'hui avoir adopté au quotidien des comportements favorables au maintien d'un microbiote équilibré (57 %). **Si nous pouvons nous féliciter de cette prise de conscience, elle doit être mise en perspective. Premièrement, parce que seule 1 personne sur 7 déclare faire « très attention » (15 %) à son microbiote, tandis que la plupart des autres disent y faire « un peu attention » (42 %).** Deuxièmement, 43 % des personnes interrogées ont répondu n'avoir adopté aucun comportement spécifique. Les résultats de l'Observatoire international des microbiotes montrent qu'il reste beaucoup à faire dans ce secteur.

> Les informations fournies par les professionnels de santé : un vecteur d'information qui change la donne !

Moins d'1 patient sur 2 déclare que son médecin lui a déjà expliqué comment maintenir un microbiote équilibré (44 %, mais chez seulement 19 % cela a été expliqué plus d'une fois) ou lui a prescrit des probiotiques ou des prébiotiques (46 %, mais seulement 21 % indiquent que cela a été fait plusieurs fois). Seule une minorité des personnes interrogées déclarent avoir été informées par leur médecin de l'importance d'un microbiote bien équilibré (42 %). Enfin, seule 1 personne sur 3 indique que son médecin lui a déjà expliqué ce qu'est le microbiote et à quoi il sert (37 %, et cela a été expliqué plusieurs fois à seulement 15 %).

Les informations fournies par les médecins lors de la prescription d'antibiotiques demeurent insuffisantes pour permettre aux patients de comprendre les risques du traitement en termes de déséquilibre du microbiote. La prescription d'antibiotiques devrait être une opportunité de fournir des informations essentielles sur le microbiote, mais souvent ce n'est pas le cas. Lors de la prescription d'antibiotiques, par exemple, le microbiote du patient est exposé à un risque. Lorsque des antibiotiques sont prescrits, moins d'1 patient sur 2 indique

que son médecin l'a informé du risque de problèmes digestifs associés aux antibiotiques (41 %). Seulement 1 sur 3 a reçu des conseils visant à réduire au maximum les conséquences négatives de la prise d'antibiotiques sur leur microbiote (34 %) ou a été informé du fait que la prise d'antibiotiques pourrait avoir des conséquences négatives sur l'équilibre de son microbiote (33 %).

L'enquête montre qu'à partir du moment où un patient a reçu toutes les informations de la part de son professionnel de santé, et ce de manière répétée, son rapport au microbiote change considérablement et se démarque de la moyenne. **Plus de 9 personnes sur 10 (95 %) ayant reçu des informations répétées de la part de leur professionnel de santé ont adopté des comportements favorables au maintien d'un microbiote équilibré, contre 57 % de l'ensemble des personnes interrogées.** Des informations répétées fournies par un professionnel de santé ont donc un impact très puissant sur les niveaux de connaissance et les comportements.

Cette enquête exclusive révèle à la fois un manque général de compréhension de la manière dont le microbiote influe sur notre santé et du rôle essentiel des professionnels de santé dans la transmission des connaissances.



1 patient sur 2

déclare que son médecin lui a déjà expliqué comment maintenir un microbiote équilibré

95 %

des personnes ayant reçu des informations répétées de la part de leur professionnel de santé ont adopté des comportements favorables au maintien d'un microbiote équilibré

57 %

contre

de l'ensemble des personnes interrogées



▼ Afficher tous les résultats





Par le Dr Tania Mahler

Docteur en médecine, gastro-entérologie
 et nutrition pédiatrique, Adjointe clinique à l'Hôpital
 universitaire des enfants Reine Fabiola, Belgique



 MAI 2023

I Points clés du 55^e congrès de l'Espghan

4 300 participants du monde entier se sont réunis au congrès 2023 de l'Espghan (European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), tenu à Vienne. Suivant la période difficile de la pandémie de Covid-19, cet événement a offert une expérience revitalisante au cours de laquelle les participants pouvaient assister à des présentations en direct et avoir des discussions en face à face. Cette interaction en personne s'est avérée être significativement plus agréable et enrichissante que les événements virtuels. Divers groupes de recherche ont axé leur travail sur le microbiome intestinal et ont présenté des données convaincantes dans le domaine de la pédiatrie.

L'impact du microbiome sur la santé et les maladies est largement reconnu ; il est donc évident que les cliniciens et les chercheurs en pédiatrie essaient d'accéder à une meilleure compréhension de la façon dont nous pouvons manipuler le microbiome et, en utilisant la signature du microbiome, détecter la maladie à un stade précoce. Cette revue vise à mettre en lumière plusieurs sujets clés ayant été longuement discutés.

Recommandations concernant l'utilisation de probiotiques pour certains troubles pédiatriques gastro-intestinaux

En février 2023, le groupe de l'Espghan s'intéressant spécifiquement au microbiote intestinal a publié des recommandations pour l'utilisation de probiotiques dans la gestion de certains troubles pédiatriques gastro-intestinaux, en s'appuyant sur des revues systématiques et/ou des méta-analyses utilisant la méthode de Delphes modifiée [1]. Lors du rassemblement du groupe d'intérêt spécial concernant le microbiote intestinal et ses modifications, le professeur Szajewska nous a montré les résultats de ce travail. Seules quelques souches de probiotiques spécifiques démontrent une utilité dans certaines conditions.

TMF chez des adolescents présentant un SII réfractaire

Lors de la session plénière sur le résumé au score le plus élevé, le Dr De Bruijn, du

groupe de l'Amsterdam UMC, a présenté l'étude du groupe sur l'efficacité de la TMF chez les adolescents présentant un SII réfractaire dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo [2]. Sa présentation était captivante, mais a également suscité beaucoup de réactions dans l'audience lors de l'affichage d'une diapositive montrant un patient recevant des seringues contenant de la matière fécale. À notre connaissance, seule une autre étude pédiatrique a évalué la TMF pour le soulagement des ballonnements abdominaux, une autre caractéristique des troubles de l'interaction intestin-cerveau souvent présente dans le SII [3].

La douleur chronique due au SII peut avoir un impact énorme sur la vie des enfants et des adultes, entraîner de l'absentéisme à l'école et au travail et dégrader la qualité de vie. L'origine de la maladie est multifactorielle et peut s'expliquer par un modèle biopsychosocial. L'un des facteurs jouant un rôle clé est la dysbiose du microbiote intestinal. Chez les adultes, différentes études sur les effets positifs constatés de la TMF ont été publiées [4].

En pédiatrie, les traitements non pharmacologiques comme l'éducation, l'hypnose et la pleine conscience sont plus efficaces que les traitements pharmacologiques [5]. Mais les symptômes persistent chez environ 25 % des patients. Les prébiotiques, probiotiques et symbiotiques sont testés en fonction de divers résultats pour corriger la dysbiose dans le SII. Passer à un régime pauvre en FODMAP peut également influencer la flore gastro-intestinale [5]. Mais chez des groupes de patients

spécifiques, la TMF pourrait, si elle est sans danger, représenter un traitement définitif pour restaurer efficacement un microbiome gastro-intestinal sain. Dans l'étude de De Bruijn *et al.*, 32 patients âgés de 16 à 21 ans présentant un SII réfractaire ont été recrutés et randomisés. Un groupe a reçu des perfusions fécales allogènes (issues d'un donneur sain) et l'autre groupe a reçu des perfusions fécales autologues (issues du patient lui-même) par une sonde naso-gastrique au début de l'étude, puis 6 semaines plus tard. L'efficacité clinique a été définie par la proportion de patients présentant une réduction de plus de 50 points dans le système de notation de la gravité du SII (IBS-SSS). Les patients ont été évalués 12 semaines et 6 mois après la TMF. Les deux groupes avaient des scores d'IBS-SSS similaires au début de l'étude. Après la première évaluation, aucune différence statistique n'a été observée, mais au bout de 6 mois de suivi, 60 % des patients ayant reçu la TMF allogène présentaient une amélioration, contre 25 % dans le groupe autologue ($p = 0,048$). Le deuxième résultat incluait la qualité de vie (QdV) liée à la santé. Le score de QdV total au début de l'étude était semblable dans les deux groupes, mais s'est significativement amélioré après la TMF allogène. Aucun effet indésirable n'a été enregistré. La TMF allogène semble être une façon efficace de traiter le SII réfractaire chez les jeunes, mais des études complémentaires sont nécessaires.

Microbiote et SII

Lors de la session de gastro-entérologie sur le SII, un groupe tchèque a présenté une étude ayant pour but d'évaluer si les changements de microbiote dans la maladie de Crohn étaient dus au traitement anti-TNF α ou étaient le résultat d'une activité mucosale inflammatoire [6]. Il a donc comparé des enfants recevant le traite-

TABLEAU 1 Résumé des recommandations du groupe de l'Espghan s'intéressant spécifiquement au microbiote intestinal concernant les probiotiques pour la gestion des troubles pédiatriques gastro-intestinaux

Pathologie	Désignation de la souche	Dose journalière	Durée du traitement	Niveau de certitude	Niveau de recommandation
Gastro-entérite aiguë					
	• <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> GG	≥ 10 ¹⁰ CFU/jour	5-7 j	Faible	Faible
	• <i>Saccharomyces boulardii</i> *	250-750 mg/jour	5-7 j	Faible	Faible
	• <i>Limosilactobacillus reuteri</i> DSM 17938	1 × 10 ⁸ à 4 × 10 ⁸ CFU	5 j	Très faible	Faible
	• <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> 19070-2 et <i>L. reuteri</i> DSM12246	2 × 10 ¹⁰ CFU pour chaque souche	5 j	Très faible	Faible
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques					
	• <i>Saccharomyces boulardii</i> *	≥ 5 milliards CFU/jour	Débuté en même temps que le traitement antibiotique	Modéré	Fort
	• <i>L. rhamnosus</i> GG	≥ 5 milliards CFU/jour	Débuté en même temps que le traitement antibiotique	Modéré	Fort
Prévention de la diarrhée nosocomiale					
	• <i>L. rhamnosus</i> GG	Au moins 10 ⁹ CFU/jour	Durée du séjour à l'hôpital	Modéré	Faible
Prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante chez les nouveau-nés prématurés					
	• <i>L. rhamnosus</i> GG	De 1 × 10 ⁹ CFU à 6 × 10 ⁹ CFU/jour	NC	Faible	Faible
	• <i>Bifidobacterium infantis</i> BB-02, <i>B. lactis</i> BB-12 et <i>Streptococcus thermophilus</i> TH-4	3 -3,5 × 10 ⁸ CFU/jour pour chaque souche	NC	Faible	Faible
Augmentation du taux d'éradication d'<i>Helicobacter pylori</i> en combinaison avec le traitement contre <i>H. pylori</i>					
	• <i>Saccharomyces boulardii</i> *			Très faible	Faible
Coliques du nourrisson					
	• <i>L. reuteri</i> DSM 17938 chez les enfants allaités	10 ⁸ CFU/ jour	Min 21 j	Modéré	Faible
	• <i>B. lactis</i> BB-12 chez les enfants allaités	10 ⁸ CFU/jour	21-28 j	Modéré	Faible
Douleurs et désordres fonctionnels abdominaux					
	• <i>L. reuteri</i> DSM 17938 pour soulager la douleur	10 ⁸ CFU/jour à 2 × 10 ⁸ CFU/jour	NC	Modéré	Faible
	• <i>L. rhamnosus</i> GG dans le SII	10 ⁹ CFU/jour à 3 × 10 ⁹ CFU/jour	NC	Modéré	Faible
Constipation fonctionnelle, maladie inflammatoire de l'intestin, maladie cœliaque, pancréatite avec envahissement de l'intestin grêle					
		Pas de recommandation			

* Dans de nombreux essais la désignation de la souche *S. boulardii* n'était pas disponible. Toutefois, si disponible, ou à la suite d'évaluations rétrospectives, la plus utilisée était celle récemment désignée comme *S. boulardii* CNCM I-745 [1]

ment anti-TNFα avec la maladie de Crohn (MC) active et avec de l'arthrite juvénile idiopathique (AJI). Les résultats indiquent que la guérison muco-sale avec la MC était essentielle pour obtenir un changement dans le bactériome. Le traitement anti-TNFα avec l'AJI n'a eu aucun impact sur le bactériome de ce groupe de patients. Schwerd et al. ont suivi 20 patients pédiatriques ayant récemment reçu un diagnostic de MC et traités avec une nutrition entérale exclusive (NEE), avec échantillonnage de selles [7]. Quinze patients sur les vingt sont entrés en rémission. Ils ont démontré de nets changements temporels et individuels dans le microbiome intestinal et les métabolites, avec une réduction de l'abondance de *Lachnospiraceae* et des acides gras à longue chaîne insaturés enrichis. La fermentation *ex vivo* avec un milieu similaire à la NEE et le transfert ultérieur dans des modèles murins gnotobiotiques ont montré un effet protecteur, par contraste avec le milieu riche en fibres et avec les milieux colonisés directement avec le microbiote du patient au début de l'étude. En s'appuyant sur ces résultats, les chercheurs ont conclu que les microbiomes des patients modulés par la NEE régulent l'inflammation intestinale. Ils ont également abordé la possibilité d'utiliser une alimentation pauvre en fibres pour les rémissions à long terme. Une étude multicentrique au Royaume-Uni (enfants et adultes) a étudié la possibilité d'utiliser le régime d'aliments solides Crohn's Disease Treatment-with-Eating (CD-TREAT) pour obtenir une alimentation plus

appétissante, mais pouvant influencer l'inflammation intestinale en changeant les bactéries intestinales [8]. Le régime est adapté à chaque patient, mais exclut des composants alimentaires spécifiques comme le gluten, le lactose et l'alcool. Les 55 % des patients ayant adhéré à ce régime présentaient un niveau significativement plus faible de calprotectine fécale et ont obtenu des changements microbiens et métaboliques dans la même lignée que ceux des patients suivant une NEE avec succès. Ces changements n'ont pas été observés chez ceux qui ne respectaient pas le régime. Sur la base de ces résultats, il pourrait être intéressant d'utiliser de la matière fécale autologue de patients atteints de la MC traités avec la NEE pour la FMT. Le groupe de Schwerd a analysé cette possibilité en utilisant une FMT autologue par capsule. Les chercheurs ont conclu que cette approche n'était pas adéquate étant donné qu'il existait encore un fardeau pathogène élevé et une faible diversité dans le microbiote [9].

Sources

- 1. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, et al. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the Espghan Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76: 232-47.
- 2. De Bruijn C, Zeevenhoven J, Vlieger A, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in adolescents with refractory irritable bowel: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76(S1 Suppl 1): 1-1407.
- 3. Wang YZ, Xiao FF, Xiao YM, et al. Fecal microbiota transplantation relieves abdominal bloating in children with functional gastrointestinal disorders via modulating the gut microbiome and metabolome. *J Dig Dis* 2022; 23: 482-92.
- 4. El-Salhy M, Winkler R, Casen C, et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients with Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation. *Gastroenterology* 2022; 163: 982-94.e14.
- 5. Mahler T, Hoffman I, Smets F, et al. The Belgian consensus on irritable bowel syndrome: the paediatric gastroenterologist view. *Acta Gastroenterol Belg* 2022; 85: 384-6.
- 6. Hurych J, Mascellani Bergo A, Lerchova T, et al. The faecal microbiome and metabolome changes in Crohn's disease are associated with decreased mucosal inflammatory activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76 (S1 Suppl 1): 1-1407.
- 7. Schwerd S, Häcker D, Siebert K, et al. Exclusive enteral nutrition initiates protective functions in the gut microbiota and metabolome to induce remission in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76 (S1 Suppl 1): 1-1407.
- 8. Macdonald J, Wilson D, Henderson P, Din S, e Chantges in faecal microbiome and metabolome are more pronounced in Crohn's disease patients who adhered to the CD-TREAT diet and responded by calprotectin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76 (S1 Suppl 1): 1-1407.
- 9. Hölz H, Heetmeyer J, Tsakmakis A, et al. Autologous fecal microbiota transfer in pediatric Crohn's disease patients under treatment with exclusive enteral nutrition harbors major challenges - a feasibility test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76 (S1 Suppl 1): 1-1407.
- 10. Fritz T, Huenseler C, Broekaert I. Safety and efficacy of long-term faecal microbiota transfer in very early onset inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76 (S1 Suppl 1): 1-1407.



Par le Pr Satu Pekkala

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



MICROBIOTE INTESTINAL

Métabolisme microbien du 5-ASA et maladie inflammatoire de l'intestin

La maladie inflammatoire de l'intestin (MII) se traite avec l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA). Cependant, plus de la moitié des patients ne répondent pas au traitement. Des études antérieures ont suggéré que ce phénomène est en partie dû au fait que le 5-ASA peut être métabolisé en N-acétyl 5-ASA, cliniquement inefficace, par les bactéries intestinales. Dans une excellente étude, Mehta *et al.* ont souhaité identifier les enzymes microbiennes intestinales qui génèrent du N-acétyl 5-ASA. Les échantillons de selles humaines ont été analysés avec la multiomique. Les analyses métabolomiques non ciblées des échantillons avant et après l'administration du 5-ASA

ont révélé des médiateurs microbiens potentiels des effets anti-inflammatoires du 5-ASA. Une diminution de l'acide 2-aminoadipique, un métabolite bactérien associé à un stress oxydatif plus élevé, a notamment été observée. Par ailleurs, le 5-ASA a paru altérer le métabolisme du nicotinate, ce qui pourrait également expliquer certains effets anti-inflammatoires. Les auteurs ont également cherché à identifier les enzymes microbiennes qui métabolisent potentiellement le 5-ASA. En combinant la métatranscriptomique et la métabolomique, ils ont identifié trois acétyl-CoA C-acétyltransférases (Acyl-CoA NAT) qui se sont associés aux niveaux de N-acétyl 5-ASA chez les

utilisateurs du 5-ASA. De plus, certaines thiolases ont été identifiées comme des enzymes candidates potentielles. Les enzymes candidates ont ensuite été exprimées de manière hétérologue chez *Escherichia coli* et leur activité biochimique a été mesurée. La thiolase des Firmicutes CAG:176 et l'acyl-CoA NAT de *Faecalibacterium prausnitzii* ont pu acétyler le 5-ASA avec les acétyl-CoA C. Enfin, une analyse métagénomique des échantillons de selles a révélé que les acétyltransférases inactivant le 5-ASA microbien intestinal étaient associés à un plus grand risque d'échec du traitement chez les utilisateurs du 5-ASA. Dans l'ensemble, les découvertes de cette étude peuvent contribuer à avancer la possibilité d'un traitement personnalisé de la MII basé sur le microbiome.

✓ Mehta RS, Mayers JR, Zhang Y, *et al.* Gut microbial metabolism of 5-ASA diminishes its clinical efficacy in inflammatory bowel disease. *Nat Med* 2023; 29: 700-9.

MICROBIOTE INTESTINAL

Helicobacter pylori et cancer colorectal

L'infection à *Helicobacter pylori* peut entraîner un cancer gastrique et augmenter le risque de cancer colorectal (CCR). Cependant, nous manquons de données mécanistes sur ce dernier. Dans cette publication, Ralser et ses collègues ont identifié dans un modèle murin les mécanismes sous-jacents de la façon dont l'infection au *H. pylori* contribue au CCR. Lorsque les auteurs ont infecté des souris Apc représentant d'excellents modèles animaux présentant plusieurs néoplasies intestinales avec *H. pylori*, une augmentation de la charge tumorale dans l'intestin grêle et le colon a été observée. Il est reconnu que la réponse immunitaire des lymphocytes T à l'hôte contribue à la carcinogenèse gastrique, c'est pourquoi

les auteurs ont étudié ces réponses dans les intestins. Ils ont observé une réduction des lymphocytes T régulateurs et des lymphocytes T pro-inflammatoires, ainsi qu'une augmentation d'IL-17A, qui se révèle être l'un des acteurs principaux de la réponse immunitaire à *H. pylori*. Les souris infectées étaient caractérisées par une abondance plus forte de microbes intestinaux dits pro-inflammatoires et de bactéries dégradant le mucus, comme *Akkermansia*.

En étudiant les profils transcriptomiques des cellules épithéliales intestinales, les chercheurs ont observé que *H. pylori* induisait l'activation des voies NF-κB et STAT3. L'activation de ces voies avait précédemment été montrée chez les patients atteints de CCR. Fait intéressant, les souris axéniques infectées avec *H. pylori* ont à peine montré d'activation de la signalisation STAT3, ce qui suggère que la carcinogenèse induite par *H. pylori* dans l'intestin grêle dépend en partie du microbiome intestinal. Enfin, les

auteurs ont montré que la carcinogenèse colorectale induite par *H. pylori* peut être prévenue par l'éradication de la bactérie par des antibiotiques. Les auteurs concluent qu'il faut envisager de prendre en compte la présence de *H. pylori* pour les mesures préventives contre le CCR.

✓ Ralser A, Dietl A, Jarosch S, *et al.* *Helicobacter pylori* promotes colorectal carcinogenesis by deregulating intestinal immunity and inducing a mucus-degrading microbiota signature. *Gut* 2023; 72: 1258-70.



MICROBIOTE INTESTINAL

Diversité virale dans l'intestin du nourrisson sain

Dans la petite enfance, le microbiome intestinal contribue à la maturation du système immunitaire pour assurer la protection contre les maladies chroniques plus tard dans la vie. Bien qu'il soit reconnu que des bactériophages (c.-à-d., des virus infectant les bactéries) peuvent contrôler la croissance des populations de bactéries, le virome intestinal a été assez peu étudié. En utilisant le séquençage de métagénomés, cette étude a analysé 647 viromes d'une cohorte danoise de nourrissons de 1 an. La première découverte frappante a été que les vOTUS de l'intestin du nourrisson étaient largement absentes des bases de données sur les virus intestinaux. Cette donnée suggère que l'intestin du nourrisson héberge des virus spécialisés distincts de l'intestin de l'adulte. Les clades

de virus les plus prédominants chez les nourrissons étaient très peu documentés. Cependant, les anellovirus à ssADN infectant les vertébrés (*Anelloviridae*) et les microvirus à ssADNs bactériophages (*Petitvirales*) se trouvaient parmi les clades les plus abondants. Par ailleurs, les familles de Caudovirales virulentes, *Skunaviridae*, *Salasmaviridae*, *β-crassviridae* et *Flandersviridae*, étaient aussi largement représentées dans le virome des nourrissons. Dans l'ensemble, les virus tempérés étaient moins répandus que les virus virulents, même s'ils étaient présents chez davantage d'enfants. L'abondance à l'échelle de la famille n'était pas significativement associée au mode de fonctionnement des phages, comme déterminé par l'intégrase en tant qu'indicateur d'un mode de fonctionnement tempéré. Cependant, les familles de caudovirales tempérées étaient génétiquement plus diversifiées que les familles virulentes. Une analyse prédictive des hôtes bactériens des viromes a montré que *Bacteroides*, *Faecalibacterium* et *Bifidobacterium* étaient les trois genres hôtes les plus fréquents dans l'intes-

tin des nourrissons. Parmi ceux-ci, les familles infectant les *Bacteroides* étaient plus souvent virulentes et spécifiques à l'hôte.

Bien qu'aucune conclusion nette n'ait été tirée, l'étude renforce les connaissances sur la taxinomie des phages et contribue au développement des futures recherches sur le virome intestinal des nourrissons.

Shah SA, Deng L, Thorsen J, et al. Expanding known viral diversity in the healthy infant gut. *Nat Microbiol* 2023; 8: 986-98.



Photo : Shutterstock

MICROBIOTE VAGINAL

Cancer du col de l'utérus : l'étau se resserre autour de *Lactobacillus iners*

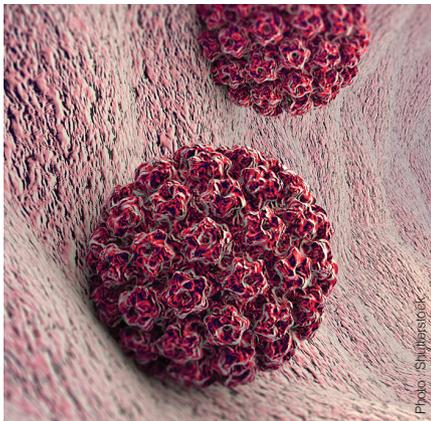


Photo : Shutterstock

Le papillomavirus humain à haut risque (HPV-HR) est la cause principale de cancer du col de l'utérus. L'activité sexuelle, le tabagisme et la contraception orale comptent parmi les nombreux facteurs qui influencent l'infection initiale, la régression ou l'apparition du HPV-HR et l'évolution potentielle vers le cancer. Ces dernières années, le microbiote vaginal a été ajouté à la liste. La valeur de cette étude est donc claire, puisqu'elle contrôlait le microbiote du col de l'utérus de femmes chinoises infectées par le

HPV-HR présentant des lésions du col de l'utérus histologiquement confirmées et principalement de faible gravité. Une analyse de l'ARNr 16S des 73 participantes de l'étude (âgées de 24 à 68 ans) a montré que le HPV avait disparu chez 45 femmes (61,6 %) au bout de la période d'étude de 12 mois. La disparition ou non du virus n'était pas due à la différence d'âge des patientes, au stade de la maladie, au sous-type de HPV, au type de communauté bactérienne vaginale ou à la diversité du microbiote vaginal. En revanche, certaines espèces bactériennes semblent être impliquées : chez les femmes appauvries en entérocoques ASV_62 et enrichies en *Lactobacillus iners* au début de l'étude, le HPV-HR était moins susceptible de disparaître au cours des douze mois. La seule exception concernait 22 femmes ayant eu recours à un traitement chirurgical (conisation) pour les lésions de forte gravité, peut-être parce que l'impact immédiat de la résection des lésions sur la disparition du HPV a masqué l'impact de la flore.

Un lien possible entre *L. iners* et le HPV-HR avait précédemment été documenté

par une méta-analyse, qui suggérait un risque deux à trois fois plus élevé de HPV-HR persistant lorsque le microbiote vaginal est dominé par *L. iners*. La bactérie semble être flexible et adaptable, dominant le microbiote vaginal de certaines femmes pendant la menstruation ou des épisodes de vaginose bactérienne. D'autre part, *L. iners* (CST III) est fréquemment décrit comme l'une des communautés bactériennes vaginales les plus fréquentes dans le microbiote vaginal des femmes asiatiques en âge de procréer. D'après la littérature actuelle, on ignore donc encore si cette souche spécifique de *Lactobacillus* doit être considérée comme bénéfique, pathogène ou les deux. Des travaux supplémentaires sont également nécessaires pour clarifier les mécanismes à travers lesquels *L. iners* favorise l'infection persistante au HPV ou la progression des lésions, étant donné, notamment, que l'étude ici mentionnée concernait un petit nombre de patientes.

Shi W, Zhu H, Yuan L, et al. Vaginal microbiota and HPV clearance: A longitudinal study. *Front Oncol* 2022; 12: 955150.



Par le Dr Maria Teresa Galiano

Service de gastroentérologie et d'endoscopie, Servimed, Bogota, Colombie



L'impact de la gravité sur le syndrome de l'intestin irritable

Dans une publication récente [1], il a été suggéré que le SII peut résulter de l'inefficacité de systèmes anatomiques, physiologiques et neuropsychologiques de gestion de la pesanteur conçus pour optimiser la forme et la fonction gastro-intestinale, protéger l'intégrité somatique et viscérale et maximiser la survie dans un monde soumis à la gravité.

> Pourriez-vous commenter cette hypothèse d'un point de vue clinique ?

L'hypothèse est très intéressante. Je pense qu'elle peut être considérée comme l'une des nombreuses hypothèses qui cherchent à expliquer le syndrome de l'intestin irritable. En revanche, elle doit être testée. Des études doivent être réalisées pour prouver que des altérations physiques dues aux changements de pesanteur affectent la physiologie gastro-entérologique. Selon moi, il est sans doute vrai que la pesanteur affecte la physiologie d'un organisme et que nous sommes généralement en situation d'équilibre

avec cette force permanente à laquelle tous les humains et créatures vivantes de la Terre sont soumis. Les conséquences qui émergent lorsque cet équilibre est altéré peuvent inclure le SII.

> Êtes-vous d'accord avec les explications de l'auteur selon lesquelles les conséquences de la gravité entraînent une altération du microbiote intestinal ?

Je suis d'accord avec l'auteur pour dire que la pesanteur peut affecter le microbiote intestinal et qu'elle peut également altérer son fonctionnement, notamment

le processus de fermentation. Je pense qu'elle peut aussi altérer le volume de gaz agissant sur les parois intestinales. Ces phénomènes doivent également être testés dans des études correspondantes, mais je suis d'accord avec l'auteur concernant la vulnérabilité du microbiote intestinal à la pesanteur.

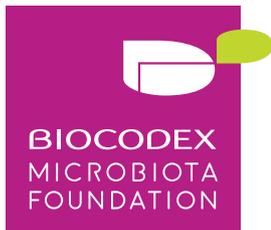
> Partageriez-vous cette hypothèse avec vos patients ?

En fonction de leur physiopathologie, je partagerais cette hypothèse avec des patients chez lesquels, selon moi, elle pourrait s'appliquer, et chez lesquels elle pourrait représenter une explication possible de leurs symptômes. Effectivement, je vois des changements chez mes patients lorsqu'ils voyagent dans des lieux situés au niveau de la mer et qu'ils reviennent à Bogota, où j'habite. Bogota se situe à 2 600 m au-dessus du niveau de la mer. Lorsque ces patients reviennent à Bogota, ils présentent davantage de symptômes en raison des changements de pression atmosphérique. Les changements de pression atmosphérique provoquent des variations au niveau de la sensation, de la distension et des gaz présents dans les intestins. Très souvent, j'explique leur symptomatologie en m'appuyant sur les changements physiologiques dus aux différentes altitudes qu'ils ont connues. Les changements qui se produisent en raison des variations dans l'équilibre avec la pesanteur pourraient être utilisés pour expliquer les symptômes de ces patients.



Source

• 1. Spiegel B. Gravity and the Gut: A Hypothesis of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2022; 17: 1933-47.



Le micro-rapport de la Biocodex Microbiota Foundation (2017 – 2022) est disponible !

Avec 5 bourses internationales, 65 bourses nationales, 5 Prix Henri-Boulard et plus de 2,5 millions d’euros consacrés à la recherche et aux projets sur le microbiote, découvrons cinq années de découvertes et d’actions sur le microbiote ! Disponible en anglais et en français, ce rapport de 54 pages rend hommage aux chercheurs chevronnés et émergents qui stimulent nos avancées en recherche et notre compréhension des liens entre le microbiote et la santé humaine.

Vous y trouverez des entretiens avec des experts sur l’avenir de la recherche et leurs expériences pionnières, une cartographie de la recherche, plusieurs focus (résistance aux antibiotiques, axe intestin-cerveau, SCI, santé des femmes...), une mise en lumière des jeunes talents, une bibliographie... Vous souhaitez en savoir plus sur ce voyage de cinq ans et le travail des chercheurs ?

Le microrapport de la Biocodex Microbiota Foundation est disponible [ici](#)



5 bourses internationales,
65 subventions nationales,
5 prix Henri-Boulard,
+
2,5 millions d’euros consacrés à la recherche et aux projets sur le microbiote
...



INTERNATIONAL CALL FOR RESEARCH PROJECTS 2024

ROLE OF GUT MICROBIOTA IN THE MECHANISMS OF PAIN

The project should be translational and relevant to humans.

Amount of the grant: **€200,000**

Submission deadline: **30 November 2023**

Decision of the International Scientific Committee: **March 2024**

Please send the application form by email to: apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com

Further information available on: www.BiocodexMicrobiotaFoundation.com

Bourse internationale 2024 : appel à projets

L’appel international à projets de recherche 2024 de la Biocodex Microbiota Foundation est désormais lancé. Le comité scientifique international a choisi le sujet suivant : « Le rôle du microbiote intestinal dans les mécanismes de la douleur ». Le projet doit être translationnel et concerner l’humain. La subvention annuelle est établie à 200 000 €, indépendamment de la durée du projet.

Depuis sa création en 2017, la Biocodex Microbiota Foundation a décerné plus de 1,2 million d’euros aux chercheurs en microbiote via sa bourse internationale.

La subvention est ouverte aux physiologistes, aux chercheurs universitaires, aux titulaires d’un doctorat et aux docteurs en pharmacie travaillant sur ce sujet (gastro-entérologie, pédiatrie, microbiologie, maladies infectieuses, médecine interne, etc.). Les candidats de tous les pays sont potentiellement éligibles.

Les professionnels de santé et chercheurs peuvent postuler jusqu’au 30 novembre 2023. Le formulaire de candidature dûment complété doit être envoyé par e-mail (apply@Biocodex-MicrobiotaFoundation.com). Le comité scientifique international annoncera le projet gagnant en mars 2024. Des informations complémentaires sont disponibles.

[ici](#)



www.biocodexmicrobiotafoundation.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 Joseph Nesme
Professeur assistant, Microbiologie, Département de biologie, Université de Copenhague, Danemark

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 Tania Mahler
Docteur en médecine, gastro-entérologie et nutrition pédiatrique, Adjointe clinique à l'Hôpital universitaire des enfants Reine Fabiola, Belgique

Revue de presse :

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

Avis d'expert :

Dr Maria Teresa Galiano
Service de gastroentérologie et d'endoscopie, Servimed, Bogota, Colombie

Réalisé par :**Éditeur :**

*John Libbey Eurotext
Bât A / 30 rue Berthollet,
94110 Arcueil, France
www.jle.com*

Directeur de la publication :
Gilles Cahn

 **John Libbey**
Eurotext

Création graphique :
Agence Wellcom

Réalisation :
Scriptoria-créa

Crédits photographiques :
*Photo de couverture :
Clostridium perfringens,
Shutterstock*

ISSN : 2782-0416

BIOCODEX 
Microbiota Institute