



**Dr Maxime Prost, MD**

Directeur Affaires médicales France



**Barbara Postal, PhD**

Directrice Médicale Globale -  
Microbiote & Produits Matures



**Élodie Mintet, PhD**

Responsable de la communication  
scientifique microbiote

“ Chères lectrices, chers lecteurs,

## Quand la douleur s’installe : le microbiote et l’axe intestin-cerveau face à l’énigme des douleurs pelviennes chroniques

La douleur pelvienne chronique est une invitée tenace. Profonde, diffuse, parfois sans lésion clairement identifiable, elle brouille les repères des patients comme des soignants. Endométriose, syndrome de l’intestin irritable ou syndrome douloureux de la vessie relèvent de diagnostics distincts, mais partagent une même réalité clinique : une douleur persistante, difficile à soulager, qui échappe souvent aux approches conventionnelles.

Longtemps abordées organe par organe, ces douleurs révèlent aujourd’hui des mécanismes communs de sensibilisation périphérique et centrale. Remodelage neuronal, hypersensibilité viscérale, abaissement des seuils douloureux : la douleur devient une entité à part entière, entretenue par des interactions complexes au sein de l’axe intestin-cerveau, au-delà des frontières anatomiques.

Dans ce contexte, le microbiote intestinal s’impose comme un modulateur clé de la douleur chronique. Par ses interactions étroites avec le système immunitaire et le système nerveux, il peut influencer l’inflammation et la perception douloureuse. Les données s’accumulent dans le SII comme dans l’endométriose, invitant à une lecture transversale des douleurs pelviennes chroniques et ouvrant la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques ciblant le microbiote.

En éclairant le dialogue subtil entre microbes, nerfs et douleur, ce numéro de *Microbiota Mag* propose un changement de regard. Et si, pour mieux comprendre et soulager les douleurs pelviennes chroniques, il fallait aussi apprendre à écouter le microbiote ?

Bonne lecture.

**Si les preuves cliniques restent encore partielles, cibler le microbiote pourrait devenir un levier complémentaire dans la prise en charge de ces douleurs complexes et souvent invalidantes.**



### JAMES HOFFMAN - Pourquoi le café stimule vos intestins

James Hoffmann explique tout, avec son petit assistant animé.

**119 265 engagements**



### MDPI - Les effets réels du kéfir sur votre microbiome intestinal et buccal

Une étude relayée par News Medical fait le point et souligne son impact sur la santé humaine.

**50 000 impressions**



### ZOE - Vous n’en mangez pas assez !

Abordables, sains, bons pour le microbiome et la planète... Les haricots, un super-aliment sous-estimé. ZOE dit tout, dans un réel.

**5 869 engagements - 200 000 vues**



Par Claire Cardillac<sup>1,2</sup>  
Martial Caillaud<sup>2</sup>  
Michel Neunlist<sup>2</sup>

# Douleurs pelviennes chroniques et axe intestin-cerveau : quelles implications du microbiote intestinal ?

La douleur pelvienne chronique est fréquente et invalidante, touchant particulièrement les femmes. Elle peut résulter de lésions identifiées, comme l'endométriose, ou de syndromes fonctionnels caractérisés par une hypersensibilité viscérale tels que le syndrome de l'intestin irritable (SII) ou le syndrome douloureux vésical. Dans ces situations, les mécanismes de sensibilisation périphérique et centrale abaissent les seuils douloureux et entretiennent une symptomatologie diffuse et difficile à traiter.

Le microbiote intestinal joue un rôle croissant dans la compréhension de ces douleurs. Par ses interactions avec l'immunité, le système nerveux et le métabolisme, il influence directement l'excitabilité des fibres sensorielles et les circuits de la douleur. Certains métabolites bactériens favorisent l'inflammation et l'hyperexcitabilité neuronale, tandis que d'autres exercent des effets protecteurs via des médiateurs anti-inflammatoires ou opioïdes endogènes.

Dans le SII, une dysbiose caractérisée par la perte de bactéries bénéfiques (*Faecalibacterium*, *Roseburia*) et l'augmentation de bactéries opportunistes a été documentée, avec des preuves expérimentales de son rôle causal. Dans l'endométriose, le microbiote intestinal pourrait contribuer à la progression des lésions et à la modulation des œstrogènes, suggérant une interaction bidirectionnelle entre microbiote intestinal et maladie.

Ces découvertes ouvrent la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques : probiotiques, prébiotiques, postbiotiques, voire à la transplantation de microbiote fécal. Bien que les données restent préliminaires, cibler le microbiote représente une stratégie prometteuse pour améliorer la prise en charge des douleurs pelviennes chroniques.

<sup>1</sup> Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, centre hospitalier universitaire de Nantes, Nantes, France

<sup>2</sup> Université de Nantes, Inserm, TENS, The Enteric Nervous System in Gut and Brain Diseases, IMAD, Nantes, France

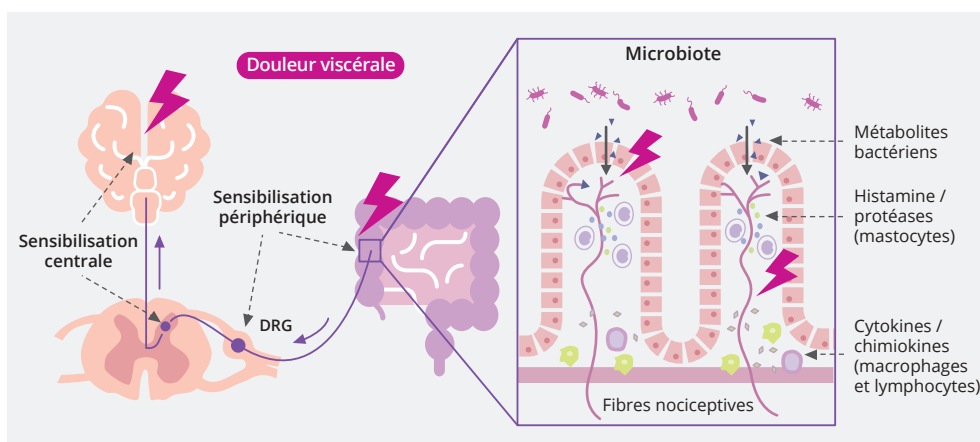


## De la nociception à la douleur pelvienne chronique

La douleur est définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, qui peut être ou non associée à des lésions tissulaires. On parle de douleur chronique lorsque celle-ci dure plus de trois mois, résiste aux traitements et entraîne une altération des capacités fonctionnelles ainsi que des relations sociales. Dans le cas des douleurs pelviennes chroniques viscérales, elles se caractérisent par des douleurs profondes, lancinantes et diffuses, ce qui rend leur diagnostic compliqué et imprécis. Elles sont particulièrement fréquentes chez les femmes et concernent plusieurs spécialités d'organes : gastro-entérologie, gynécologie, urologie. La douleur pelvienne chronique peut résulter de lésions organiques comme l'endométriose, ou de syndromes fonctionnels caractérisés par une hypersensibilité viscérale tels que le syndrome de l'intestin irritable (SII) ou le syndrome douloureux vésical. Fréquemment, plusieurs pathologies pelviennes douloureuses sont associées chez un même patient. D'autres peuvent présenter des douleurs invalidantes sans qu'une étiologie précise n'ait pu être mise en évidence. Classiquement, les spécialistes d'organes analysent la douleur comme l'expression d'une lésion unique. Le traitement de la lésion de l'organe est certes nécessaire,

**FIGURE • 1 Mécanismes de la douleur abdominale.**

On parle de douleur chronique lorsque celle-ci dure plus de trois mois, résiste aux traitements et entraîne une altération des capacités fonctionnelles ainsi que des relations sociales.



mais parfois insuffisant pour soulager les patients présentant des douleurs pelviennes chroniques. Certains patients présentent une symptomatologie particulièrement riche, associant des troubles de la sensibilité et de la fonction de plusieurs organes pelviens concomitamment. Ces phénomènes sont liés aux mécanismes de sensibilisation apparaissant plusieurs mois ou années après le début des douleurs [1]. Cette sensibilisation est caractérisée par un abaissement des seuils de sensibilité induisant des douleurs majorées ou provoquées par des stimulations d'intensité normalement non nociceptive (ex. : intolérance au remplissage du rectum). Une diffusion de la douleur dans le temps est également décrite. En effet, la sensation douloureuse persiste malgré l'arrêt de la stimulation (ex. : douleur post-défécation). Enfin, une diffusion de la douleur au-delà de la zone stimulée est également retrouvée (ex. : douleur lors du remplissage du rectum provoquant des douleurs vésicales).

D'un point de vue physiopathologique, on retrouve des différences entre la douleur physiologique, adaptative, et la douleur chronique. La douleur aiguë survient suite à un stimulus douloureux initial (thermique, pression, variation de pH ou substances algogènes) activant les récepteurs des terminaisons des fibres nociceptives périphériques. Dans le cas des viscères, l'innervation sensorielle est assurée par des nerfs spinaux dont les terminaisons se situent dans la musculature et/ou muqueuse des organes et dont les corps cellulaires sont localisés dans les ganglions dorsaux rachidiens [2]. Dans des conditions physiologiques, l'activation des récepteurs des fibres afférentes nociceptives Aδ ou C génère un potentiel d'action (PA) traduit au niveau des ganglions dorsaux rachidiens en information nociceptive. Cette

information est ensuite transmise vers les neurones spinaux de deuxième ordre de la corne dorsale. Ces neurones de deuxième ordre transmettent les informations au thalamus via notamment les voies spinothalamiques et spinoréticulothalamiques. Au niveau thalamique, le message sera transmis par le troisième neurone à différentes aires corticales (cortex préfrontal, cingulaire, somesthésique ou insulaire). C'est avec ce troisième neurone que la nociception devient douleur avec ses dimensions affectivo-émotionnelle, sensitive, cognitive et comportementale.

**Dans le cas de douleurs chroniques viscérales observées par exemple dans le SII ou dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), en particulier en rémission, il a été montré une hypersensibilité des fibres nociceptives intestinales [3].**

Cette hypersensibilité pourrait en partie s'expliquer par des altérations de la perméabilité intestinale, augmentant le passage d'antigènes alimentaires ou bactériens, menant à des mécanismes inflammatoires avec un recrutement mastocytaire et la libération de médiateurs pro-inflammatoires comme l'histamine ou des protéases. Cet environnement inflammatoire participerait à l'hyperexcitabilité des fibres nociceptives, qui contribuent elles-mêmes au maintien du microenvironnement inflammatoire par la libération de neuropeptides (substance P : SP et calcitonin-gene related peptide : CGRP). Ces stimuli répétés conduisent à des changements phénotypiques et d'excitabilité des neurones nociceptifs des dorsal

root ganglion (DRG) appelés sensibilisation périphérique. Au niveau spinal, les PA répétés provenant des neurones des DRG provoquent une augmentation de la libération de neuromédiateurs excitateurs comme le glutamate [4]. Cela conduit à long terme à un renforcement synaptique par l'augmentation des récepteurs glutamatergiques, couplé à un défaut des systèmes inhibiteurs, menant donc à une sensibilisation des neurones spinaux [4]. Ainsi, la sensibilisation centrale est un état pathologique du fonctionnement de la nociception lié à un défaut de sa régulation, avec un renforcement des systèmes facilitateurs et une réduction des systèmes inhibiteurs de la douleur.

## Le microbiote, un potentiel modulateur de la douleur

Actuellement, les facteurs responsables de l'hypersensibilité des fibres viscérales sont encore mal connus mais pourraient impliquer le microbiote intestinal (**figure 1**).

“

Le microbiote est l'ensemble des microorganismes vivant dans un environnement spécifique chez un hôte. Il est principalement composé de bactéries, mais il comprend aussi des virus, des levures ou des protozoaires. Ces microorganismes peuvent être présents sans avoir d'impact avec leur hôte (commensalisme) ou bien être en interaction étroite avec lui.



Une revue systématique a par exemple mis en évidence une diminution du phylum Firmicutes et une augmentation du phylum Bacteroidetes chez les patients atteints de SII avec diarrhée [8].



Une réduction de l'abondance du genre *Bifidobacterium* a également été retrouvée dans les échantillons de selles et de muqueuses des patients atteints du SII ainsi qu'une augmentation du genre *Bacteroides*. Une augmentation d'agents pathogènes, comme les familles *Escherichia coli* et *Enterobacterium*, a également été retrouvée. En outre, les patients atteints du SII présentaient un enrichissement de certains taxons bactériens tels que *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Fusobacteria*, *Gemella* et *Rothia*, ainsi qu'un appauvrissement des genres bactériens reconnus comme favorables à la santé, tels que *Roseburia* et *Faecalibacterium*. Le rôle causal de ces modifications du microbiote dans le SII a été fortement suggéré suite à la capacité, par transfert de selles de patients SII, d'induire une partie des symptômes des patients dans des modèles précliniques [9]. De plus, le rôle de plusieurs médiateurs produits par le microbiote intestinal, tels que le LPS, des acides gras à chaînes courtes et des acides biliaires secondaires a été évoqué dans les douleurs abdominales chroniques, l'hypersensibilité viscérale et l'inflammation intestinale [10]. Ainsi, le microbiote intestinal pourrait être un cofacteur important dans les douleurs abdominales chroniques et l'inflammation associée.

Le nombre de bactéries colonisant le corps humain ( $3.8 \cdot 10^{13}$ ) est quasiment équivalent au nombre de cellules humaines de l'hôte à l'âge adulte ( $3.0 \cdot 10^{13}$ ) [5]. Le microbiote intestinal a un rôle clé dans la communication bidirectionnelle entre l'intestin et différents organes dont le cerveau. On parle depuis plusieurs années d'axe microbiote-intestin-cerveau. Historiquement, les études se sont focalisées sur le rôle du microbiote dans les troubles gastro-intestinaux (syndrome de l'intestin irritable, maladies inflammatoires intestinales). Plus récemment, il a été reconnu que la dysfonction de cet axe était impliquée dans la physiopathologie de nombreuses autres pathologies comme les maladies métaboliques (obésité, diabète) et neurologiques (autisme, maladie de Parkinson, dépression).

Le microbiote intestinal et le cerveau communiquent entre eux par diverses voies comme, par exemple, le système nerveux vagal, le système immunitaire ou des voies humorales après modulation des fonctions entéroendocrines. De plus, les fibres afférentes nociceptives peuvent directement être modulées par différents métabolites bactériens [6]. Les principaux médiateurs identifiés sont les métabolites bactériens (ex. : acides gras à chaînes courtes, acides biliaires secondaires), les neurotransmetteurs ou neuromodulateurs (ex. : GABA) et des produits bactériens (ex. : PAMP, dérivés du tryptophane). En effet, certaines molécules peuvent augmenter l'excitabilité neuronale via l'activation de nocicepteurs, la production de *nerve growth factor* (NGF) et une augmentation de l'inflammation locale. Ce-

pendant, d'autres ont l'effet inverse (ex. : GABA) et peuvent inhiber la transmission du message nociceptif via la production d'opioïdes endogènes ou de médiateurs anti-inflammatoires.

## Exemples cliniques : syndrome de l'intestin irritable et endométriose

### Syndrome de l'intestin irritable

Le SII est caractérisé par des troubles fonctionnels intestinaux chroniques associant principalement des douleurs abdominales et des troubles du transit (diarrhée, constipation ou alternance des deux). Cette affection touche entre 5 et 10 % de la population, dont principalement des jeunes femmes adultes. La physiopathologie du SII est incomplètement comprise, mais il est bien établi qu'il existe une altération de la communication intestin-cerveau à la base des troubles de la motricité digestive et de l'hypersensibilité viscérale. Au niveau central, on retrouve, chez les patients atteints du SII, une altération du traitement des informations, une hypervigilance et une augmentation de l'anxiété. Le microbiote intestinal a été proposé ces dernières années comme l'un des facteurs étiologiques du SII [7]. En effet, plusieurs études ont mis en évidence des modifications de la composition et de la diversité du microbiote dans le SII.

### Endométriose

L'endométriose est définie par la greffe de cellules endométriales hors de la cavité utérine, qui pourrait être favorisée par une inflammation pelvienne chronique. Les principaux symptômes rapportés dans l'endométriose sont des symptômes douloureux pelviens chroniques, des troubles gastro-intestinaux et une infertilité. Une revue systématique a analysé les études portant sur l'étude du microbiote intestinal chez les femmes ayant une endométriose et des douleurs pelviennes chroniques [11]. Au total, 28 études cliniques et six études animales ont été incluses dans la revue. Dans les études humaines et animales, une augmentation de la diversité du microbiote intestinal a été retrouvée dans les groupes endométriose. Cependant, il n'y avait pas de consensus clair sur la composition du microbiote associé

à l'endométriose. Aucune étude n'a analysé la composition ou la diversité en fonction des caractéristiques de la douleur.

**Les études animales (6/6) soutiennent une relation bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et l'apparition et la progression de l'endométriose. En effet, l'induction d'endométriose chez des souris a induit des modifications du microbiote intestinal.**

Dans l'étude de Yuan, il n'existait pas de différence précocement après l'induction d'endométriose comparativement à un groupe contrôle. Les différences apparaissaient 21 jours après le début de l'expérience et se majoraient ensuite avec notamment une diminution de la diversité et de la richesse du microbiote dans le groupe endométriose, une augmentation des genres *Bifidobacterium*, *Proteobacteria* et *Verrucomicrobia*, une diminution des phyla Bacteroidetes et Firmicutes ainsi qu'une augmentation du ratio Firmicutes/Bacteroidetes [12]. À l'inverse, des traitements ciblant le microbiote comme une antibiothérapie à large spectre a permis de réduire le volume et le poids des lésions d'endométriose, a induit une diminution de la prolifération cellulaire des lésions d'endomètre et des marqueurs inflammatoires (cytokines, macrophages) [13]. Hormis l'inflammation, le microbiote intestinal pourrait contribuer à la physiopathologie de l'endométriose à cause de son rôle dans la régulation du métabolisme œstrogénique. En effet, il existe un microbiote spécifique qui joue un rôle central dans la régulation des hormones et plus particulièrement des œstrogènes appelé estrobolome [11]. Cet estrobolome contient des bactéries produisant une bêta-glucuronidase. Cette enzyme modifie les œstrogènes dans leurs formes actives. Ainsi, une perturbation du microbiote intestinal peut être à l'origine d'une augmentation du taux d'œstrogènes circulant et favoriser le développement d'une endométriose. Cependant, dans ces études la modulation de la douleur n'a pas été étudiée.

## Perspectives thérapeutiques via le microbiote

Le développement d'approches thérapeutiques visant à moduler la composition ou la fonction du microbiote intestinal est de plus en plus reconnu comme un complément aux thérapies actuelles dans la prise en charge des pathologies chroniques fonctionnelles digestives ou pelviennes. Ces approches visent schématiquement soit à restaurer un microbiote équilibré et fonctionnel (via des interventions nutritionnelles ou des prébiotiques), soit à apporter des bactéries aux effets bénéfiques pour l'hôte (probiotiques). Des combinaisons particulières de probiotiques, ou des espèces et souches spécifiques [14], semblent avoir des effets bénéfiques sur les symptômes globaux du SII et les douleurs abdominales [15]. Des approches symbiotiques combinant pré- et probiotiques sont également employées. De plus, des approches basées sur la transplantation de microbiote fécal suggèrent un potentiel thérapeutique dans les pathologies fonctionnelles telles

que le SII [16]. Par ailleurs, un nombre croissant d'études suggère que l'efficacité de la réponse à cette transplantation de microbiote fécal dans le SII ou aux traitements probiotiques est influencée par la composition du microbiote du patient receveur.

“

Dans le cadre de l'endométriose, deux études cliniques randomisées ont suggéré une efficacité des probiotiques dans l'amélioration de la douleur [17, 18], bien que cette efficacité ne perdure pas après la fin de la prise de probiotiques dans l'une d'entre elles.

De manière générale, l'efficacité de ces approches dans la prise en charge des troubles fonctionnels pelviens, bien que démontrée dans certains cas, reste limitée par le faible nombre de patients inclus dans les études et surtout par la diversité et la variabilité des symptômes observés dans ces pathologies, comme révélé dans une revue récente de la littérature [15].



Photo - Shutterstock

### Sources

- 1. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152: S2-15.
- 2. Gebhart GF, Bielefeldt K. Physiology of visceral pain. *Compr Physiol* 2016; 6: 1609-33.
- 3. Enck P, Aziz Q, Barbara G, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16014.
- 4. Kolhekar R, Gebhart GF. Modulation of spinal visceral nociceptive transmission by NMDA receptor activation in the rat. *J Neurophysiol* 1996; 75: 2344-53.
- 5. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 2016; 14: e1002533.
- 6. Guo R, Chen L-H, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Br J Anaesth* 2019; 123: 637-54.
- 7. Xiao L, Liu Q, Luo M, Xiong L. Gut Microbiota-Derived Metabolites in Irritable Bowel Syndrome. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 729346.
- 8. Zhuang X, Xiong L, Li L, Li M, Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis: Alterations of gut microbiota. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 28-38.
- 9. De Palma G, Lynch MDJ, Lu J, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaaf6397.
- 10. Defaye M, Gervason S, Altier C, et al. Microbiota: a novel regulator of pain. *J Neural Transm* 2020; 127: 445-65.
- 11. Sallis ME, Farland LV, Mahnert ND, Herbst-Kralovetz MM. The role of gut and genital microbiota and the estrobolome in endometriosis, infertility and chronic pelvic pain. *Hum Reprod Update* 2022; 28: 92-131.
- 12. Yuan M, Li D, Zhang Z, Sun H, An M, Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod* 2018; 33: 607-16.
- 13. Chadchan SB, Cheng M, Parnell LA, et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Hum Reprod* 2019; 34: 1106-16.
- 14. Quigley EM, Fried M, Gwee KA, et al.; Review Team. World Gastroenterology Organization Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 704-13.
- 15. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1044-60.
- 16. Lahtinen P, Jalanka J, Hartikainen A, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 1321-31.
- 17. Khodaverdi S, Mohammadbeigi R, Khaledi M, et al. Beneficial Effects of Oral Lactobacillus on Pain Severity in Women Suffering from Endometriosis: A Pilot Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril* 2019; 13: 178-83.
- 18. Itoh H, Uchida M, Sashihara T, et al. Lactobacillus gasseri OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cytotechnology* 2011; 63: 153-61.



Par le Pr Harry Sokol

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



Photo : Shutterstock

## Analyse groupée de 3 741 métagénomés fécaux provenant de 18 cohortes pour l'identification de biomarqueurs microbiens reproductibles et à différents stades du cancer colorectal

Commentaire de l'article de Piccinno et al. (Nature Medicine 2025) [1]

Des associations entre le microbiome intestinal et le cancer colorectal (CCR) ont été mises en évidence, mais des études plus vastes et plus diversifiées sont nécessaires pour évaluer leur utilisation clinique potentielle. Les auteurs de cet article sont partis de 12 ensembles de données métagénomiques provenant de patients atteints de CCR (n = 930), d'adénomes (n = 210) et de témoins sains (n = 976 ; total n = 2 116) et y ont ajouté six nouvelles cohortes (n = 1 625) fournissant des informations détaillées sur le stade du cancer et la localisation anatomique des tumeurs. La précision de la prédiction du CCR a été améliorée en se basant uniquement sur le métagénome intestinal (aire moyenne sous la courbe = 0,85) et les auteurs ont mis en évidence la contribution de 19 nouvelles espèces et de clades distincts de *Fusobacterium nucleatum*. Des espèces intestinales spécifiques distinguant le CCR gauche du CCR droit (aire sous la courbe = 0,66) avec un enrichissement en microbes typiques de la flore buccale. Ils ont identifié des signatures spécifiques au CCR avec les souches commensales *Ruminococcus bicirculans* et *Faecalibacterium prausnitzii*, montrant des sous-clades associés au CCR à un stade avancé. Cette analyse confirme que le microbiome peut être une cible clinique pour le dépistage du CCR et le caractérise comme un biomarqueur de la progression du CCR.

### Que sait-on déjà à ce sujet ?

●●● Le cancer colorectal (CCR) est le troisième cancer le plus fréquent et le deuxième le plus létal dans le monde [2]. Le CCR prend naissance dans la couche épithéliale du côlon proximal (colon droit) ou distal et du rectum (colon gauche). La progression d'une lésion précancéreuse bénigne (adénome) vers une tumeur maligne (carcinome), peut prendre plusieurs années et se caractérise par une accumulation de mutations dans les cellules tumorales, une altération de la barrière muqueuse intestinale et une inflammation intestinale.

Le microbiote intestinal est proposé comme un des acteurs importants du cancer. Certains microbes ont été avancés comme contributeurs majeurs de la carcinogenèse, en particulier *Escherichia coli pks+* et *Fusobacterium nucleatum* [3]. Plusieurs études ont observé des signatures microbiotiques distinctes chez les patients atteints de CCR par rapport aux patients porteurs d'adénomes ou aux témoins sains [4]. Quelques études métagénomiques ont également examiné les modifications du microbiote le long de la séquence adénome-carcinome et selon la localisation de la néoplasie primitive, et des liens entre CCR et espèces orales

ont été suggérés. D'autres données indiquent un enrichissement de microbes typiquement oraux et d'espèces formant des biofilms oraux dans les métagénomés intestinaux de patients atteints de CCR proximal. Cependant, aucune étude métagénomique n'est allée au-delà de la caractérisation de facteurs de souche déjà bien connus influençant le risque de CCR, et il n'existe pas de recherches non ciblées sur les associations génomiques au niveau sous-espèce/souche avec les phénotypes de CCR.

### Quels sont les principaux résultats apportés par cette étude ?

●●● En exploitant 3 741 échantillons issus de 18 cohortes et en appliquant de nouvelles méthodologies informatiques au niveau de la souche, les auteurs ont exploré les liens entre le microbiote fécal et le CCR. Ils ont amélioré la précision de la prédiction du CCR fondée uniquement sur la métagénomique intestinale, avec une aire sous la courbe (AUC) moyenne = 0,85. Les cinq SGB (*Species-level Genome Bins*) rattachés à l'espèce *Fusobacterium nucleatum* étaient plus abondants dans le CCR que chez les témoins : *F. nucleatum subsp. animalis*, *vincentii*, *nucleatum*, *polymorphum*. Cela s'ajoutait à d'autres microbes bien caractérisés associés au CCR tels que *Parvimonas micra* et *Bacteroides fragilis*. Les auteurs ont également identifié 19 SGB supplémentaires non caractérisés, sans souches cultivées ni espèces définies taxonomiquement, ce qui met en évidence une signature microbienne associée au CCR plus complexe qu'on ne l'appréciait jusqu'ici.

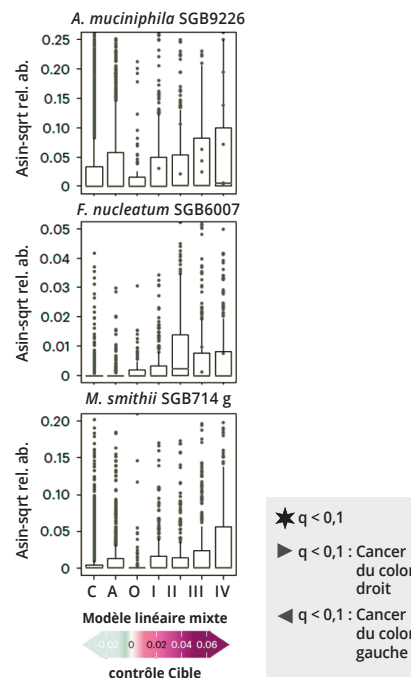
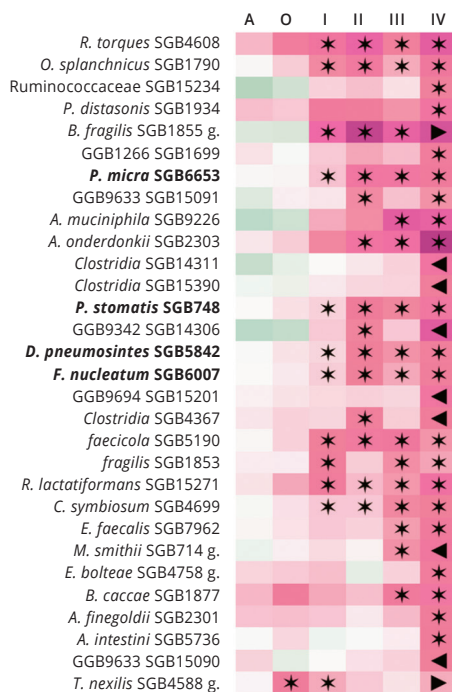
Bien que les variations du microbiote entre les stades au cours de la progres-

**FIGURE 1**

**Signature microbienne selon le stade du CCR et la localisation de la tumeur primitive.**

Coefficients de modèle linéaire mixte montrant les associations entre chaque espèce microbienne et chaque stade, par comparaison aux témoins. Les valeurs positives (rose à pourpre) indiquent des abondances de SGB plus élevées aux stades considérés par rapport aux témoins, tandis que les coefficients négatifs (vert) indiquent des abondances diminuées. Les associations significatives ( $q < 0,1$ ) sont indiquées par une étoile. Les associations également significatives dans les CCR du côlon droit ou du côlon gauche pour chaque stade ( $q < 0,1$ ) sont indiquées respectivement par un triangle pointant vers la droite ou vers la gauche. Les SGB d'origine orale sont indiqués en gras. Les boîtes à moustaches représentent la distribution de trois SGB présentant des variations significatives d'abondance selon les stades du CCR.

Score d'association



sion du CCR ne soient pas aussi marquées que celles observées entre CCR et témoins, les auteurs ont trouvé plusieurs biomarqueurs des CCR avancés et métastatiques, ainsi que plusieurs espèces microbiennes augmentant (ou diminuant) de manière monotone du témoin vers le cancer ou la maladie avancée. En particulier, les CCR à un stade tardif étaient enrichis en espèces d'origine orale, telles que *P. micra*, déjà impliquée dans la stimulation de voies d'invasion tissulaire, et *Hungatella hathewayi*, qui favorise la prolifération des cellules intestinales dans des expériences *in vitro* (figure 1). Par rapport aux autres stades, les CCR métastatiques présentaient une abondance plus élevée de *Methanobrevibacter smithii*, étayant des résultats antérieurs reliant les producteurs de méthane au CCR de stade IV. Les échantillons de selles de patients avec CCR du côlon droit ou transverse étaient également enrichis en espèces orales.

Ces résultats renforcent non seulement l'idée que le nombre et l'abondance cumulée des espèces d'origine orale sont significativement plus élevés dans les échantillons de CCR que chez les témoins et les adénomes, mais montrent aussi que les stades tardifs du CCR sont particulièrement enrichis en espèces orales. Cependant, de nombreuses bactéries non orales étaient également associées au CCR, y compris des espèces auparavant liées à un risque cardiométabolique élevé. Fait intéressant, les adénomes comme les stades tardifs du cancer étaient enrichis en espèces associées à une mauvaise

santé cardiométabolique et à des maladies à médiation immunitaire.

**Quelles sont les conséquences en pratique ?**

••• Cette étude est la plus large et la plus précise jamais menée à ce jour sur le microbiote fécal associé au CCR. Une signature basée uniquement sur le microbiote fécal permet une prédiction relativement bonne. D'autre part, des différences entre stades précoces et stades tardifs sont mises en évidence. On peut noter néanmoins que l'étude ne permet pas d'identifier des marqueurs suffisamment précis pour le diagnostic de lésions préneoplasiques (adénome). Ce travail ouvre la porte à des tests basés sur le microbiote pour diagnostiquer le CCR, mais l'utilisation en pratique clinique nécessite encore des validations et surtout une amélioration dans la détection des lésions préneoplasiques.

**[ CONCLUSION ]**

**Une signature basée uniquement sur le microbiote fécal permet une prédiction relativement bonne avec une aire sous la courbe (AUC) moyenne = 0,85. En revanche, l'étude ne permet pas d'identifier des marqueurs suffisamment précis pour le diagnostic de lésions préneoplasiques (adénome). En plus des différences entre sujets contrôles et CCR, il existait des altérations du microbiote en fonction du stade évolutif et la topographie de la lésion primitive, notamment concernant l'abondance de bactéries orales.**

**Sources**

• 1. Piccinno G, Thompson KN, Manghi P, et al. Pooled analysis of 3,741 stool metagenomes from 18 cohorts for cross-stage and strain-level reproducible microbial biomarkers of colorectal cancer. *Nat Med* 2025 ; 31 : 2416-29. • 2. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022 ; 72 : 409-36. • 3. Brennan CA, Garrett WS. *Fusobacterium nucleatum* - symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nat Rev Microbiol* 2019 ; 17 : 156-66. • 4. Zeller G, Tap J, Voigt AY, et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol* 2014 ; 10 : 766.

**Points clés**

- À partir de 3 741 échantillons issus de 18 cohortes, les auteurs ont exploré les liens entre le microbiote fécal et le CCR
- Une signature basée uniquement sur le microbiote fécal permet une prédiction relativement bonne avec une aire sous la courbe (AUC) moyenne = 0,85
- En revanche, l'étude ne permet pas d'identifier des marqueurs suffisamment précis pour le diagnostic de lésions préneoplasiques
- À côté des différences entre sujets contrôles et CCR, il existait des altérations du microbiote en fonction du stade évolutif et la topographie de la lésion primitive, notamment concernant l'abondance de bactéries orales



Par le Pr Emmanuel Mas

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



Photo : Shutterstock

## Les profils microbiens et métaboliques intestinaux spécifiques aux symptômes du TDAH révèlent une carence en AGCC comme un mécanisme pathogène clé

Commentaire de l'article original de Wang et al.  
(*Gut Microbes* 2025) [1]

Un lien entre le microbiote intestinal et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) a déjà été établi par le biais de l'axe intestin-cerveau. Cependant, la contribution spécifique du microbiote aux symptômes reste incertaine. Afin de caractériser le profil microbien intestinal lié à différents symptômes et d'explorer le mécanisme de médiation entre les altérations du microbiote et les symptômes principaux du TDAH, les auteurs de cet article ont réalisé un séquençage métagénomique shotgun et une analyse métabolomique fécale sur 94 patients atteints de TDAH et 94 témoins appariés en fonction de l'âge et du sexe. Les caractéristiques microbiennes de trois sous-groupes présentant différents symptômes centraux du TDAH ont été analysées. La transplantation de microbiote fécal chez la souris a validé l'hypothèse selon laquelle la composition microbienne intestinale affecte les symptômes du TDAH par le biais d'altérations métaboliques. Cette étude fournit des informations supplémentaires sur les mécanismes sous-jacents aux perturbations métaboliques dans le TDAH et élucide le rôle du microbiote intestinal dans ces processus.

### Que sait-on déjà à ce sujet ?

Les troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) sont fréquents en pédiatrie, avec une prévalence de 3 à 5 %. Des facteurs environnementaux sont impliqués dans le développement des TDAH, comme des facteurs périnataux, socio-émotionnels et nutritionnels. Ces facteurs de risque influencent également le microbiote intestinal (MI). Des modifications précoces peuvent perturber le

développement neurologique. Ces effets pourraient être médiés par l'axe microbiote-intestin-cerveau, à travers trois voies (immunitaire, neuronale et endocrinienne/systémique).

### Quels sont les principaux résultats apportés par cette étude ?

Cent quatre-vingt-huit enfants ont été inclus dans une étude chinoise mono-

centrique, dont 94 enfants avec TDAH qui étaient répartis en trois sous-groupes, 56 avec inattention prédominant (groupe IA), 9 avec hyperactivité-impulsivité prédominant (groupe HA) et 29 avec des symptômes combinés (groupe C), et 94 témoins (groupe TD).

L'analyse du MI ne retrouvait pas de différence entre ces trois groupes concernant la richesse et la diversité bactérienne, l'abondance relative des 10 genres principaux et le rapport *Firmicutes/Bacteroidetes*. Cependant des taxas spécifiques étaient associés aux sous-types de TDAH (figure 1).

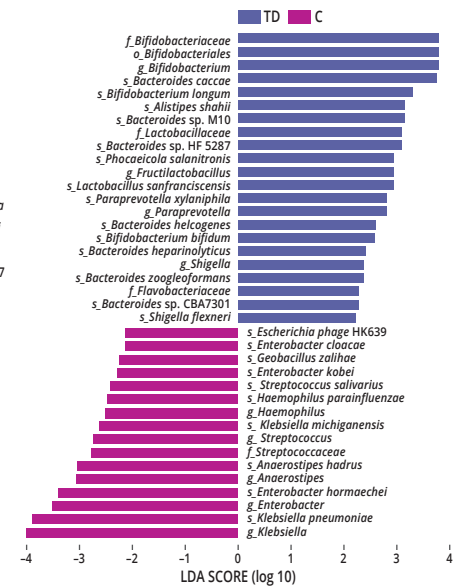
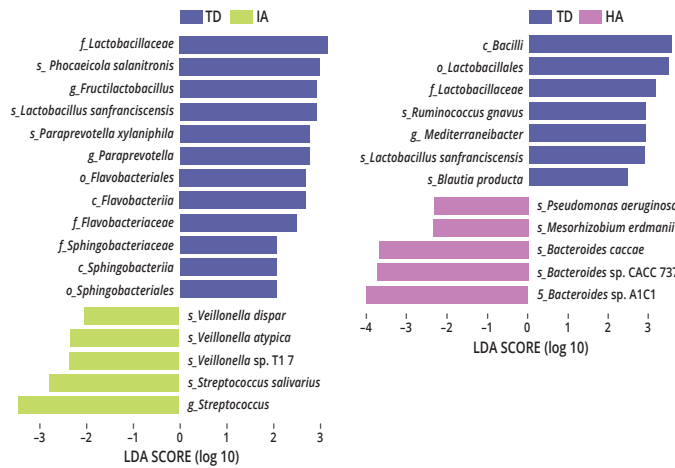
La famille des *Lactobacillaceae* et l'espèce *Lactobacillus sanfranciscensis* étaient enrichies dans le groupe TD. Le groupe TD avait plus de *Bifidobacteriales* que le groupe C. Dans les groupes IA et C (symptômes d'inattention), le genre *Streptococcus* et l'espèce *Streptococcus salivarius* étaient délétères et la famille *Flavobacteriaceae*, les genres *Paraprevotella*, *Fructilactobacillus*, les espèces *Paraprevotella xylaniphila* et *Phocaeicola salanitronis* étaient bénéfiques. Dans les groupes HA et C (symptômes d'hyperactivité-impulsivité), la famille *Lactobacillaceae* et l'espèce *Lactobacillus sanfranciscensis* étaient bénéfiques (figure 1).

Les profils métabolomiques des enfants TDAH ont montré des perturbations dans la synthèse des acides gras, avec une diminution significative de la synthèse des acides gras insaturés et de l'acide linoléique, ainsi que dans le métabolisme des acides aminés (figure 2). Les différents symptômes, inattention, hyperactivité et impulsivité, étaient corrélés négativement à des métabolites différents, acide imidazole acétique et inattention ( $p < 0,001$ ). Ainsi, le *Lactobacillus sanfranciscensis* avait un effet direct et un effet médié par l'acide imidazole acétique sur l'inattention.

Une expérience avec trois cycles de transfert de microbiote fécal (FMT) d'en-

**FIGURE 1**

**Différences spécifiques des taxons bactériens entre chacun des groupes de TDAH.**



**Point clé**

- Des modifications du microbiote intestinal sont associées spécifiquement aux différents symptômes d'enfants ayant des TDAH. Cet effet est médié par des perturbations du métabolisme des acides gras

fants TDAH avec une faible abondance de bactéries bénéfiques *Lactobacillus sanfranciscensis* (groupe FMT-A) et de témoins (groupe FMT-H) a été réalisée chez des souris mâles C57BL/6J âgés de 4 semaines. Puis les souris ont reçu soit du *Lactobacillus sanfranciscensis* ( $1 \times 10^8$  organisme/souris/j, groupe FMT-A-R1), ou 150 mmol/L d'acétate de sodium (groupe FMT-A-R2) ou du PBS pour les contrôles (groupe FMT-A-C). Le groupe FMT-A-R1 avait une amélioration significative des symptômes d'hyperactivité mais pas le groupe FMT-A-R2, alors que les symptômes d'inattention étaient améliorés dans

les deux groupes. Enfin, la synthèse des acides gras et des acides gras insaturés étaient améliorées dans les groupes FMT-A-R1 et FMT-A-R2 par rapport à FMT-A-C (figure 3).

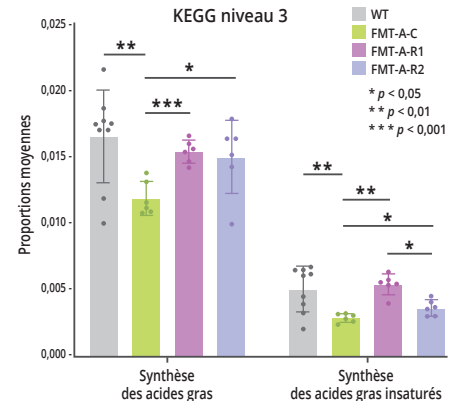
**Quelles sont les conséquences en pratique ?**

●●● Cette étude montre que les modifications du MI des enfants TDAH dépend du type de symptôme. L'analyse en sous-groupe montre que l'espèce *Lactobacillus sanfranciscensis* est enrichie dans le groupe TD. En outre, après transplantation fécale avec des selles TDAH, un traitement avec *Lactobacillus sanfranciscensis* permet une amélioration des symptômes.

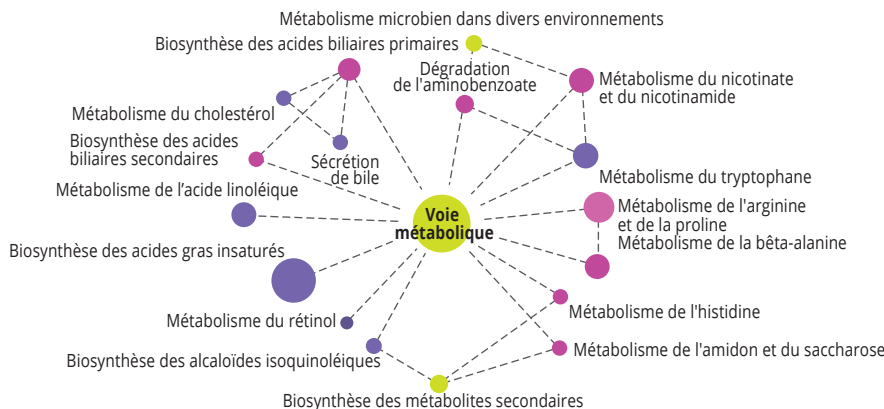
La synthèse des acides gras et des acides gras insaturés est diminuée chez les enfants TDAH. De même, après transplantation fécale avec des selles TDAH, un traitement avec un acide gras à chaîne courte (acide imidazole acétique) permet une amélioration des symptômes.

**FIGURE 3**

**La transplantation fécale avec des selles d'enfants TDAH diminue la synthèse des acides gras, qui est corrigée par traitement avec *Lactobacillus sanfranciscensis* ou acétate de sodium.**



**FIGURE 2** Modification des différentes voies métaboliques, la taille des cercles correspondant au nombre de gènes impliqués.



**[ CONCLUSION ]**

Les résultats de cette étude améliorent la compréhension du rôle du microbiote intestinal chez les enfants ayant un TDAH, avec les modifications métaboliques impliquées dans la perturbation de l'axe microbiote-intestin-cerveau dans ce contexte.

**Source**

\*1. Wang X, Wang N, Gao T, et al. Symptom-specific gut microbial and metabolic profiles in ADHD reveal SCFA deficiency as a Key pathogenic mechanism. *Gut Microbes* 2025; 17: 2537755.



Par la Pr Natascha Sandy

*Clínica Levy, Condomínio Atlantis, Sao Paulo, Brésil*



SEPTEMBRE 2025

## Microbiote et santé pédiatrique : temps forts du congrès LASPGHAN 2025

*Le 25<sup>e</sup> Congrès de la Société latino-américaine de gastro-entérologie, d'hépatologie et de nutrition pédiatriques (Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, LASPGHAN), qui s'est tenu à Mérida, a confirmé le rôle central du microbiote dans la santé et la maladie chez l'enfant. Les discussions ont mis en avant une approche de l'usage des probiotiques à la fois rigoureuse, basée sur les preuves et spécifique de la souche, en accord avec le dernier document de prise de position de l'ESPGHAN et le consensus à paraître de la LASPGHAN. La supplémentation empirique laisse désormais la place à des indications étayées par des essais cliniques randomisés et des méta-analyses, mettant en évidence l'influence exercée par la modulation microbienne sur les aspects gastro-intestinaux, immunitaires et métaboliques dans les différentes phases de l'enfance. Il est de plus en plus généralement admis que le microbiote, au début de la vie, peut avoir des conséquences à long terme pour la programmation métabolique et la tolérance immunitaire, soulignant l'importance de la nutrition périnatale, de l'allaitement et de l'évitement des antibiotiques non nécessaires dans la résilience microbienne.*

### Diarrhée infectieuse aiguë

Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de certaines souches de *Saccharomyces* et *Lactobacillus*, les mieux documentées pour le traitement de la gastro-entérite aiguë et la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant [1-4]. Les essais randomisés et contrôlés et les méta-analyses démontrent systématiquement une réduction cliniquement pertinente de la durée de la maladie et de la fréquence des selles lorsque ces probiotiques sont utilisés en association avec une réhydratation orale. Ces deux souches présentent des preuves de qualité modérée et des profils de tolérance favorables dans la diarrhée associée aux antibiotiques, constituant les options les plus fiables dans la prise en charge pédiatrique de routine. Certaines *Limosilactobacillus* peuvent également être envisagées dans la diarrhée aiguë et les coliques du nourrisson, ce qui reflète la reconnaissance croissante du rôle de la modulation microbienne au début de la vie dans la tolérance immunitaire et la maturation de la barrière intestinale [5]. Au-delà des probiotiques seuls, de nouvelles études présentées au congrès de la Laspgghan ont analysé comment des associations avec des substrats prébiotiques pouvaient accélérer la restauration de la diversité du microbiote après une infection ou une exposition aux antibiotiques. Cette approche « biotique » synergique pourrait offrir de nouveaux horizons pour prévenir les récurrences et améliorer la récupération intestinale chez l'enfant.



Photo : Shutterstock.



## Prévention de l'entérocolite nécrosante

L'utilisation prophylactique de certaines souches de *Lactobacillus* pendant plus de 30 jours reste recommandée pour réduire l'entérocolite nécrosante et la mortalité associée, à condition de garantir la qualité du produit, l'identité de la souche et la surveillance clinique du prématuré [1]. Le bénéfice semblant dépendre de la souche, il est nécessaire d'utiliser des formulations standardisées et de garantir la traçabilité microbiologique dans la prise en charge des nouveau-nés. Des données récentes montrent comment l'exposition microbienne précoce – par l'accouchement par voie basse, l'allaitement et la diversification alimentaire – module l'immunité muqueuse et la tolérance orale. Les « 1 000 premiers jours » restent une fenêtre d'intervention cruciale pour prévenir les maladies allergiques et inflammatoires. Un nombre croissant de données sur les postbiotiques, des produits microbiens non viables à même de jouer un rôle de signalisation et anti-inflammatoire, ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques dans la prévention des allergies et l'éducation immunitaire.

## Troubles fonctionnels gastro-intestinaux et coliques

Au-delà des situations aiguës, le rôle des probiotiques dans les troubles gastro-intestinaux fonctionnels est défini avec davantage de prudence. Certaines souches de *Lactobacillus* ont montré qu'elles étaient à même de réduire la fréquence des douleurs abdominales et d'améliorer la qualité de vie dans les douleurs abdominales fonctionnelles et le syndrome de l'intestin irritable lorsqu'elles étaient associées à des mesures alimentaires et comportementales [1, 3]. La force globale des preuves reste modeste, mais de nouvelles données suggèrent que des souches spécifiques pourraient jouer un rôle d'adjuvants dans le cadre d'une approche de prise en charge multimodale. Dans la constipation fonctionnelle, les *Lactobacillus* peuvent également être utilisées en complément du traitement de référence, et elles restent les souches les plus systématiquement recommandées dans les coliques du nourrisson. L'utilisation préventive de *Lactobacillus* de la naissance à quatre mois a été associée à une incidence plus faible des coliques chez les nourrissons à haut risque [2]. Pour choisir la souche la mieux adaptée, il faut toujours prendre en compte le phénotype du patient, ses symptômes ainsi que les interventions concomitantes, telles que l'apport de fibres ou la thérapie comportementale. L'intégration des probiotiques ou synbiotiques dans le cadre d'une stratégie de prise en charge holistique – plutôt que de les utiliser en compléments isolés – devient un principe clé pour optimiser les résultats dans les troubles gastro-intestinaux fonctionnels.

## Allergie alimentaire et immunité muqueuse

Les interactions entre microbiote et développement immunitaire font l'objet d'une attention croissante. L'administration de *Lactobacillus* pendant au moins trois mois peut aider à favoriser la tolérance et l'amélioration clinique dans l'allergie aux protéines de lait de vache [1, 2]. Ces résultats sont biologiquement plausibles compte tenu des propriétés immunomodulatrices de la souche et de sa capacité à influencer sur les réponses épithéliales et cytokiniques. D'autres études doivent néanmoins être menées afin de valider l'ampleur et la durabilité de ces effets sur les paramètres allergiques à long terme.



### Sources

- 1. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, et al.; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. 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. Cruchet S, Gutiérrez-Castrellón P, Vázquez-Frías R, and LASPGHAN WG on Biotics. Guía de Práctica Clínica Ibero-Latinoamericana del uso de Bióticos en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica: Capítulo Probióticos. 2025 (submitted).
- 3. Szajewska H, Kotodziej M, Gieruszczak-Bialek D, Skórka A, Ruszczyński M, Shamir R. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children – a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1376-84.
- 4. Czerucka D, Rampal P. Diversity of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 mechanisms of action against intestinal infections. *World J Gastroenterol* 2019; 25: 2188-203.
- 5. de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 2022; 71: 1020-32.



Photo : Shutterstock.

## Conseils d'experts sur la communication avec les patients

La page « Les bons mots sur la santé intestinale » est un outil spécialement conçu pour aider les professionnels de santé à répondre avec clarté et assurance aux questions des patients sur des thèmes liés au microbiote.

Couvrant des thèmes clés tels que la santé intestinale et la santé des femmes, elle propose de courtes vidéos éducatives dans lesquelles des experts reconnus partagent des approches de communication structurées et suggèrent des formulations claires et appropriées pour répondre aux questions les plus fréquemment posées lors des consultations.



Dans ce numéro, le professeur Harry Sokol s'intéresse à la manière d'aborder la santé intestinale dans la pratique quotidienne. Il explique comment décrire le microbiote intestinal, préciser son rôle dans la digestion et la santé générale, répondre aux idées reçues courantes et guider les patients sur les facteurs alimentaires et liés au mode de vie qui favorisent l'équilibre du microbiote, tout en conservant une rigueur scientifique et des attentes réalistes.

D'expert à expert, découvrez des informations pratiques pour enrichir vos consultations et transmettre des messages éclairés et fondés sur des données probantes concernant le microbiote dans votre pratique quotidienne.

### Pour une consultation réussie :

01

Éviter au maximum le jargon médical

02

Utiliser des exemples de la vie courante qui peuvent toucher le patient directement

03

Utiliser des illustrations pour faciliter les explications des messages complexes



Pour plus d'informations





Shutterstock



Par Anaïs Bodon, Muriel Mercier-Bonin, Bruno Sovran

Équipe de neuro-gastroentérologie et nutrition à l'Inrae (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement), Toxalim, Toulouse, France

## PFAS et microbiote

Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) constituent une vaste famille de composés chimiques communément appelés « polluants éternels » en raison de leur extrême persistance dans l'environnement et les écosystèmes. Leurs propriétés ignifuges, hydrofuges et thermorésistantes ont favorisé leur utilisation massive dans de nombreux produits du quotidien (ustensiles de cuisine antiadhésifs, textiles imperméables etc.). Très peu dégradables, les PFAS s'accumulent dans l'environnement, contaminent la chaîne alimentaire et conduisent à une exposition humaine quasi généralisée. Les PFAS s'accumulent ainsi dans l'organisme avec des effets sanitaires documentés, néanmoins pour un nombre restreint de composés.

### > Les affirmations des réseaux sociaux sont-elles fondées ?

En laboratoire, dans des conditions expérimentales bien spécifiques, certaines bactéries du microbiote intestinal [1] ou des bactéries lactiques [2] (souvent utilisées comme probiotiques) peuvent bioaccumuler des PFAS ou les « séquestrer » à leur surface, suggérant une possible « détoxification ». En pratique, les PFAS ingérés sont presque entièrement absorbés au niveau de l'intestin grêle et passent rapidement dans la circulation sanguine. Le microbiote intestinal se situe principalement dans le côlon, un compartiment très peu atteint par les PFAS, bien qu'une fraction minoritaire du microbiote, localisée dans l'intestin grêle, soit directement exposée. Ainsi, le contact direct entre PFAS et bactéries intestinales reste marginal par rapport à la quantité totale de PFAS déjà accumulée dans le corps. En l'état des connaissances, il est donc difficile de conclure à un rôle majeur du microbiote et/ou de la prise de probiotiques, comme suggéré dans les médias, dans la détoxification des PFAS totaux de l'organisme par voie microbienne.

### > Quels impacts sur le microbiote ?

Par ailleurs, ce contact limité pourrait participer aux effets de plus en plus documentés des PFAS sur le microbiote intestinal. Des études chez le rongeur montrent qu'une exposition aux PFAS peut modifier la composition du microbiote et perturber certaines de ses fonctions, notamment la production de métabolites ou ses interactions avec le système immunitaire [3, 4].

Or, ces altérations sont démontrées comme pouvant perturber l'équilibre de l'écosystème digestif et la santé intestinale.

### > Y a-t-il des limites importantes à garder en tête ?

La majorité des données scientifiques disponibles provient de modèles animaux exposés à des doses généralement supérieures à celles représentatives de l'exposition humaine, et concerne un nombre très limité de PFAS, souvent considérés isolément. Chez l'humain, les études sont encore rares, principalement observationnelles et influencées par de nombreux

facteurs confondants (alimentation, âge, sexe). Le champ de recherche PFAS-microbiote reste donc encore émergent.

### > Quelles implications pour les professionnels de santé et que répondre aux patients ?

Face à la médiatisation du sujet et aux inquiétudes des patients, une communication fondée sur les preuves scientifiques est essentielle, sans extrapolations excessives. Il convient d'expliquer qu'il n'existe pas de solution de détoxification « miracle » des PFAS, notamment via les probiotiques.

En pratique, on peut conseiller de limiter les sources connues d'exposition aux PFAS (emballages alimentaires, ustensiles de cuisine antiadhésifs) et de privilégier une alimentation variée, peu transformée, riche en fruits, légumes et céréales complètes pour renforcer son microbiote dans sa fonction de protection.



Photo : Shutterstock

#### Sources

- 1. Lindell AE, Griebhammer A, Michaelis L, et al. Human gut bacteria bioaccumulate per-and polyfluoroalkyl substances. *Nat Microbiol* 2025 ; 10 : 1630-47.
- 2. Xing J, Wang F, Xu Q, et al. Screening of potential probiotic lactic acid bacteria based on gastrointestinal properties and perfluorooctanoate toxicity. *Appl Microbiol Biotechnol* 2016 ; 100 : 6755-66.
- 3. Zhang L, Rimal B, Nichols RG, et al. Perfluorooctane sulfonate alters gut microbiota-host metabolic homeostasis in mice. *Toxicology* 2020 ; 431 : 152365.
- 4. Shi L, Pan R, Lin G, et al. Lactic acid bacteria alleviate liver damage caused by perfluorooctanoic acid exposure via antioxidant capacity, biosorption capacity and gut microbiota regulation. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021 ; 222 : 112515.



Par la Pr Satu Pekkala

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

### MICROBIOTE INTESTINAL

## Un métabolite du microbiote induit par l'activité physique renforce l'immunité antitumorale lymphocytaire T CD8 favorisant l'efficacité de l'immunothérapie

La sédentarité augmente le risque de cancer et l'activité physique renforce l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire, mais les mécanismes à l'œuvre dans ces phénomènes restent largement méconnus. Le microbiote intestinal stimule l'immunité antitumorale et l'activité physique module le microbiote intestinal, mais les liens entre ces facteurs n'ont pas été étudiés. Phelps *et al.* ont utilisé des modèles de cancer précliniques afin d'explorer les connexions éventuelles. Ils ont découvert que l'activité physique prolongée limitait la croissance tumorale du mélanome sans affecter le poids corporel. L'activité physique a également stimulé les lymphocytes T CD4 et CD8 dans les ganglions lymphatiques drainant la tumeur. Point important, cet effet a

nécessité l'intervention du microbiote intestinal, qui était impliqué dans l'activité antitumorale induite par l'exercice physique. Pour établir le lien de causalité, les auteurs ont réalisé des transplantations de microbiote fécal (TMF) chez des souris sous antibiotiques en utilisant des selles provenant d'animaux donneurs sédentaires et ayant suivi un programme d'exercice physique. La TMF utilisant les selles provenant de souris entraînées a inhibé la croissance tumorale, a prolongé la survie et a renforcé l'immunité antitumorale. Même si l'on sait que des composants de la paroi cellulaire bactérienne augmentent les réponses immunitaires, l'effet de cette TMF semblait dépendant des métabolites issus du microbiote. En effet, l'administration par voie orale de métabolites microbiens provenant des

selles de souris entraînées a limité la croissance tumorale du mélanome. Pour comprendre le rôle des métabolites, les auteurs ont utilisé une métabolomique ciblée des métabolites monocarbonés (1C) et ont constaté que ce sont principalement les précurseurs de la voie 1C folate-dépendante qui étaient diminués chez les souris entraînées. D'autres expériences ont montré que des taux élevés de formiate stimulaient l'immunité antitumorale et limitaient la croissance tumorale, et que l'activité physique augmentait spécifiquement le formiate. En plus du mélanome, ces effets ont été observés dans des modèles d'adénocarcinome et de lymphome. Le formiate a aussi considérablement réduit les métastases pulmonaires. L'effet du formiate sur l'immunité antitumorale était médié via le Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor-2*). En définitive, ils apportent des preuves translationnelles montrant que le microbiote humain produisant des quantités élevées de formiate est associé à un renforcement de l'immunité et de l'inhibition tumorale.

✓ Phelps CM, Willis NB, Duan T, *et al.* Exercise-induced microbiota metabolite enhances CD8 T cell antitumor immunity promoting immunotherapy efficacy. *Cell* 2025; 188: 5680-700.

### MICROBIOTE INTESTINAL

## Dynamique temporelle et interactions microbiennes façonnant le résistome intestinal dans la petite enfance

La résistance aux antibiotiques est liée aux gènes de résistance aux antibiotiques (GRA), qui permettent aux bactéries de résister aux antibiotiques. Les GRA existaient avant l'introduction des antibiotiques dans la médecine humaine, mais leur utilisation excessive actuelle en a amplifié la prévalence à l'échelle mondiale. Lorsque la résistance atteint des micro-organismes pathogènes, elle menace la santé publique en affaiblissant l'efficacité des antibiotiques. Cependant, davantage d'études doivent être menées, en particulier chez l'enfant, afin de comprendre le rôle du résistome intestinal dans la diffusion de la résistance aux

antimicrobiens (RAM). Cette étude a exploré la dynamique du résistome intestinal dans une cohorte de naissance à l'aide d'échantillons de selles recueillis de manière longitudinale à 8 reprises de la naissance jusqu'à l'âge de 5 ans. Chez les nouveau-nés (3-6 jours à 2 mois), la richesse en GRA présentait un profil bimodal qui a disparu à 6 mois, âge auquel la plupart des enfants affichaient un nombre élevé de GRA. À 12 mois, la bimodalité a réapparu, suivie d'un déclin des GRA à 60 mois. L'abondance des GRA par rapport au total des gènes était maximale au cours des 6 premiers mois et a chuté après 12 mois. L'abondance absolue des GRA variait fortement entre les enfants au cours des 2 premiers mois de vie, elle a atteint un pic à 6 mois puis a chuté à 12 mois. Il a en outre été observé que les GRA conférant une résistance aux tétracyclines, aux fluoroquinolones, aux pénicillines et aux céphalosporines étaient

les plus fréquents et les plus abondants jusqu'à l'âge de 6 mois. Les GRA dirigés contre les tétracyclines et les fluoroquinolones restaient les plus fréquents à tous les âges. L'abondance relative et absolue des GRA n'a pas différé entre les enfants naïfs d'antibiotiques et ceux qui y avaient été exposés avant le recueil du 1er échantillon à 3-6 jours de vie. Il est intéressant de noter que la composition microbienne et le mode d'accouchement semblent influencer sur la diversité des GRA, tandis que seuls quelques taxa bactériens présentent un nombre élevé de GRA.

Pour conclure, cette étude a mis en évidence des profils temporels et des interactions microbiennes clés qui façonnent le résistome intestinal dans la petite enfance, suggérant des opportunités pour des stratégies ciblées visant à limiter la RAM au cours de cette phase critique du développement.

✓ Chatzigiannidou I, Johansen PL, Dehli RK, *et al.* Temporal dynamics and microbial interactions shaping the gut resistome in early infancy. *Nat Commun* 2025; 16: 8139.

## MICROBIOTE INTESTINAL

### Quantification de la variation des produits de fermentation issus du microbiote intestinal humain



Le microbiote intestinal influe sur l'hôte en grande partie par l'échange de produits de fermentation, principalement des acides gras à chaîne courte produits par les micro-organismes dans le gros intestin. Les micro-organismes métabolisent les glucides complexes issus des aliments végétaux ainsi que les protéines alimentaires qui échappent à la digestion dans l'intestin grêle. Bien que la métabolisme soit capable d'identifier une grande variété de composés, elle ne fournit qu'une image instantanée et ne donne que peu d'informations sur le flux global des produits de fermentation synthétisés par les micro-organismes et absorbés

## MICROBIOTE VAGINAL

### Axe intestin-cerveau-bassin : nouvelles perspectives issues de la science du microbiote

Alors qu'elles ont déjà à subir la chirurgie, les hormones et le stade de la tumeur, les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre présentent souvent des symptômes persistants qui affectent leur santé mentale, leur confort gastro-intestinal et leur bien-être sexuel. Une étude récente de l'université d'Oklahoma suggère que le microbiote intestinal et vaginal pourrait être lié à ces thématiques. Les chercheurs ont suivi 140 femmes devant subir une hystérectomie, parmi lesquelles des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre et des femmes présentant des affections gynécologiques bénignes. Avant l'intervention chirurgicale, les participantes ont rempli des questionnaires validés évaluant leur santé physique et mentale, leur niveau de stress, leurs symptômes gastro-intestinaux et leur fonction sexuelle. Des échantillons vaginaux et rectaux ont été prélevés pour analyse du microbiome, ce qui a permis d'établir des corrélations

par l'hôte. Pour pallier cette insuffisance, cette étude a développé des approches orthogonales pour quantifier ce flux, intégrant des données sur le métabolisme bactérien, la physiologie digestive et la métagénomique.

Ce cadre a permis de faire de nombreuses observations importantes. Par exemple, la majeure partie du carbone présent dans les glucides accessibles au microbiote (90 %) se retrouvait dans les produits de fermentation, qui ont essentiellement été absorbés par l'hôte. Les différences d'alimentation ont en grande partie déterminé le rendement total en produits de fermentation. De faibles rendements peuvent être observés lorsque l'alimentation est riche en aliments hautement transformés pauvres en glucides complexes ou lorsqu'elle contient des glucides qui résistent à la digestion et traversent le tube digestif sans être modifiés. De manière assez surprenante, les micro-organismes eux-mêmes ont eu moins d'impact sur la quantité totale

entre les profils microbiens et les résultats rapportés par les patientes.

Les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre présentaient une plus grande diversité microbienne vaginale, un phénomène généralement considéré comme défavorable dans d'autres contextes cliniques. Une plus grande diversité était associée à une sécheresse et une irritation vaginales accrues. Plusieurs espèces bactériennes, notamment *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri* et *Streptococcus agalactiae*, étaient plus abondants chez les femmes signalant des symptômes vaginaux plus graves, ce qui suggère que les affections oncologiques peuvent modifier la dynamique de l'écosystème vaginal.

Le microbiote intestinal a également montré des corrélations significatives. Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre, certaines taxons bactériens étaient corrélés à un meilleur bien-être mental, à des niveaux de stress plus faibles et à moins de troubles gastro-intestinaux, tandis que d'autres étaient liés à des ballonnements, à une gêne ou à une baisse de la libido. Ces résultats renforcent le concept d'un axe intestin-esprit-bassin reliant les écosystèmes microbiens à la santé psychologique et pelvienne.

quotidienne de produits de fermentation obtenue, à l'exclusion de certains produits de fermentation spécifiques tels que le butyrate et le lactate.

Même s'il ne s'agissait pas de l'objectif principal de l'étude, celle-ci a montré que les souris obtiennent une quantité de produits de fermentation par unité de poids corporel bien plus élevée que les humains ( $\approx 400$  mmol/kg/jour vs 7 mmol/kg/jour), contribuant à plus de 21 % de leurs besoins énergétiques quotidiens contre 1,7 à 12,1 % chez l'être humain. Cette disparité, associée aux différences de composition du microbiote et d'anatomie du tube digestif, doit être prise en compte lors de l'extrapolation des données de la souris aux effets systémiques chez l'être humain.

Les auteurs concluent qu'en raison du caractère dynamique et en mouvement de l'environnement intestinal, le développement de ce type de cadre est essentiel pour passer d'hypothèses basées sur des mesures ponctuelles des métabolites à un modèle intégré des fonctions de l'hôte et du microbiote dans la santé et la maladie.

Arnoldini M, Sharma R, Moresi C, *et al.* Quantifying the varying harvest of fermentation products from the human gut microbiota. *Cell* 2025 ; 188 : 5332-42.

D'un point de vue clinique, ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives pour des interventions ciblées sur le microbiome, allant des probiotiques aux stratégies alimentaires dans le cadre des soins de soutien aux patients atteints de cancer. Le profilage du microbiome pourrait aider à identifier les patients présentant un risque de symptômes persistants et orienter des interventions personnalisées, notamment des régimes alimentaires, des interventions sur le mode de vie ou une modulation ciblée du microbiote, dans le but d'améliorer la qualité de vie parallèlement aux traitements oncologiques standards.

Gautam NJ, Jimenez NR, Laniewski P, *et al.* Microbiome impacts quality of life in patients with endometrial cancer and benign gynecological conditions. *Qual Life Res* 2025 ; 34 : 2935-48.



## Antibiorésistance : une fresque numérique pour apprendre, discuter et agir

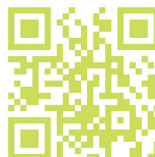
L'antibiorésistance est l'une des principales menaces mondiales pour la santé publique et le développement. Pour répondre à ce problème planétaire, la semaine mondiale pour un bon usage des antibiotiques (World AMR Awareness Week – WAAW), coordonnée chaque année par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) du 18 au 24 novembre, vise à passer de la sensibilisation à l'action en promouvant une utilisation responsable des antibiotiques dans tous les secteurs.

Conformément à cet objectif, le Biocodex Microbiota Institute s'engage aux côtés de l'OMS en soutenant la WAAW 2025 et en lançant la fresque de l'antibiorésistance. Cette initiative représente la première fresque éducative consacrée à l'antibiorésistance, conçue pour les professionnels de santé et accessible gratuitement en format numérique et téléchargeable.

Cet outil pédagogique met en évidence les liens entre l'utilisation des antibiotiques, la perturbation du microbiote et la propagation de la résistance, et explore les conséquences pour les patients et les systèmes de santé. En encourageant la réflexion collective et le dialogue, il vise à favoriser une meilleure compréhension de l'antibiorésistance et à promouvoir des actions concrètes en faveur d'une meilleure gestion des antimicrobiens.

En tant que professionnel de santé, vous pouvez utiliser cette fresque comme un outil pratique pour informer, impliquer et mobiliser vos équipes, vos patients et vos communautés, et contribuer activement à améliorer l'utilisation des antimicrobiens et à préserver leur efficacité.

[Télécharger >](#)



## ACTUALITÉS



**10 millions**  
de morts  
dans le monde  
à horizon 2050\*



\*Si rien ne change, l'antibiorésistance pourrait être responsable de près de 10 millions de morts en 2050 (source OMS).



## Prix Henri Boulard 2025...

En 2025, les prix Henri Boulard continuent de soutenir des projets de recherche innovants qui abordent les défis mondiaux en matière de santé publique grâce à la science du microbiote. Répartis en trois domaines thématiques, les prix mettent en avant des initiatives qui répondent à des besoins médicaux locaux non satisfaits tout en contribuant à l'enrichissement des connaissances mondiales.

### Et les lauréats sont :

#### > Microbiote et santé humaine

- **Dr Livia Hecke Morais – Brésil**  
Découverte des voies microbiologiques reliant la toxoplasmose et la prise en charge de la schizophrénie au Brésil
- **Dr Fernando Chirido – Argentine**  
Évaluation du potentiel thérapeutique du *Saccharomyces boulardii* dans la prise en charge de la diarrhée chronique chez les patients pédiatriques

#### > Microbiote et résistance aux antimicrobiens

- **Dr Solayide Adesida – Nigeria**  
Profilage communautaire du microbiome pulmonaire et son rôle dans la modification de la maladie chez les patients atteints de tuberculose à Lagos

#### > Microbiote et préoccupations environnementales

- **Dr Jennifer Osogom Clifford-Nkemdilim – Nigeria**  
Rééquilibrer le microbiote intestinal grâce à une eau potable. Purification de l'eau à l'échelle communautaire et scolaire grâce à l'utilisation et à la distribution de filtres à eau en céramique



[www.biocodexmicrobiotafoundation.com](http://www.biocodexmicrobiotafoundation.com)