

# Microbiote et MICI

➔ **Philippe Marteau<sup>1</sup>, Joël Doré<sup>2</sup>, Philippe Seksik<sup>1</sup>**

(✉) 1. Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, France  
INSERM, Laboratoire des Biomolécules (LBM), 27 rue de Chaligny, F-75012 Paris, France  
Pôle Digestif, Hôpital Saint Antoine, APHP, 184 faubourg Saint Antoine, F-75012 Paris, France

2. Micalis Institute & MetaGenoPolis, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, F-78350 Jouy-en-Josas, France

E-mail : philippe.marteau@aphp.fr

## Objectifs pédagogiques

- Connaître les composants du microbiote
- Connaître les notions d'eubiose et dysbiose
- Connaître les implications du microbiote dans la genèse des MICI
- Connaître les modalités de modifications du microbiote intestinal à des fins thérapeutiques

**Mots-clés :** microbiote intestinal, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

## Liens d'intérêt

PhM Invitation/orateur :  
Abbvie, Astellas, Biocodex, Danone, Hospira-Pfizer, Janssen, MSD, Ferring Pharmaceuticals, Takeda.

JD Invitation/orateur : Biocodex, Danone, PiLeJe, Janssen, Enterome, MaaT Pharma, Indigo Therapeutics

PhS Invitation/orateur :  
honoraires de Takeda, Merck MSD, Biocodex, Ferring, Takeda et Abbvie

## Connaître les composants du microbiote

Le terme microbiote est utilisé pour désigner l'ensemble des microorganismes présents au sein d'un écosystème (bactéries, archae, levures, champignons, virus, bactériophages). Il diffère entre niches du tube digestif du fait des conditions écologiques (pressions de sélection) qui lui sont imposées (pH, concentrations en oxygène, acides biliaires, nutriments...) [1]. Des différences existent aussi à un même étage du tube digestif entre la lumière intestinale, le mucus superficiel et le mucus profond qui concentre les sécrétions antibactériennes de l'intestin comme les IgA ou les défensines [1]. Nous décrivons ici principalement le microbiote fécal, le mieux connu et qui, même s'il est plus éloigné des cellules humaines que celui du mucus, a des liens prouvés avec la physiologie, la santé et des maladies.

Le microbiote inclut des microorganismes endogènes, résidents permanents de l'intestin, et des microorganismes de passage provenant essentiellement de l'alimentation, mais aussi de la bouche, du nez et du rhinopharynx, et des voies aériennes (expectorations dégluties). Les microorganismes endogènes n'exercent, pour la plupart, pas de pouvoir pathogène (soit parce qu'ils n'en ont aucun, soit parce que ce dernier est réprimé) mais au contraire beaucoup de fonctions bénéfiques (symbiotiques). Au sein d'une grande biodiversité (l'une des plus grandes parmi les écosystèmes présents sur terre !), certains groupes bactériens et espèces sont plus représentés notamment parmi les phyla firmicutes, bacteroidetes, proteobactéries et actinobactéries (tableau I) [1]. Les concentrations de

*Faecalibacterium prausnitzii*, le firmicute le plus abondant, sont au moins 100 fois supérieures à celles des *Escherichia coli*. Parmi les rôles physiologiques du microbiote figurent l'effet de barrière, une modulation du système immunitaire, la dégradation des fibres, la fermentation produisant des acides gras à courte chaîne, la transformation des acides biliaires conjugués et primaires en acides biliaires libres et secondaires et épimères comme l'acide ursodésoxycholique, la synthèse de vitamines B et K, la bioconversion de polyphénols [1].

Les associations microbiennes de bactéries, d'archae, de champignons (mycobiome)... ne sont pas le fruit du hasard, mais au contraire les co-occurrences et concurrences sont régies par des lois écologiques (compétitions, symbioses, chaînes trophiques...). Comme pour beaucoup d'autres traits, les êtres humains sont, en ce qui concerne leur microbiote, très voisins mais uniques. Si on choisit les bons outils, chaque individu peut être reconnu par son microbiote. On reconnaît cependant un petit nombre de micro-organismes communs à la plupart des hommes sains qui constituent un « noyau » (« core » en anglais) microbien et des agencements de microbiotes qui se ressemblent qui ont été dénommés « entérotypes » et sont encore discutés [1, 2]. Les outils moléculaires d'étude du microbiote (beaucoup de sondes moléculaires) identifient pour certains des phyla, d'autres des genres microbiens, d'autres des espèces et il existe même des sondes spécifiques de souches. Les approches par séquençage massif donnent des profils à ces différents niveaux de taxonomie. Ils offrent beaucoup de possibilités aux chercheurs d'explorer l'écosystème mais, il est vrai, compliquent un peu la compréhension des travaux par les cliniciens (voir tableau I).

**Tableau I. Microorganismes importants au sein du microbiote intestinal et leur place dans la phylogénie\* (des marqueurs moléculaires existent pour reconnaître dans un échantillon de selles ou de muqueuse des espèces de bactéries mais aussi des genres ou des phylae)**

Phylum (et concentration approximative par gramme de selles)	Classe	Ordre	Famille/cluster*	Représentants « célèbres »*
Actinobacteria (10 <sup>10</sup> )	Actinobacteria	Actinomycetales	Actinomycetaceae Corynebacteriaceae	
		Bifidobacteriales	Bifidobacterium	Bifidobacterium bifidum
Bacteroidetes (10 <sup>11</sup> )	Bacteroidetes	Bacteroidales	Bacteroidaceae Prevotellaceae Porphyromonadaceae	Bacteroides fragilis
Firmicutes (10 <sup>11</sup> )	Bacilli	Bacillales		
		Lactobacillales	Lactobacillaceae Lactococcaceae Leuconostocaceae Streptococcaceae	Lactobacillus plantarum
	Clostridia	Clostridiales	Cl cluster IV, XIV, ...	Faecalibacterium prausnitzii
Fusobacteria (10 <sup>10</sup> )	Fusobacteria	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	
Proteobacteria (10 <sup>8</sup> )	alphaproteobacteria			
	gammaproteobacteria	aeromonadales		
		Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Escherichia coli
		Pasteurellales		
		Pseudomonadales		
		Vibrionales		
	Deltaproteobacteria	Desulfovibrionales		
Epsilonproteobacteria	Campylobacterales	Campylobacteraceae Helicobacteraceae	Campylobacter jejuni Helicobacter pylori	
Verrucomicrobia (10 <sup>9</sup> )	Verrucomicrobia	Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae	Akkermansia muciniphila
Euryarchaeota (10 <sup>9</sup> )	Methanobacteria	Methanobacteriales	Methanobacteriaceae	Methanobrevibacter smithii
Ascomycota (10 <sup>4</sup> )	Eurothomycetes	Eurotiales	Trichomaceae	
	Saccharomycetes	Saccharomycetales	Saccharomycetaceae	S. cerevisiae

\*Exemples

À ce jour, ces connaissances ne font pas l'objet d'utilisation en pratique clinique quotidienne et les outils validés de description écologique ne sont disponibles qu'aux chercheurs. Les offres commercialisées de mesures qualitatives ou quantitatives de microbiote (« profils microbiens ») ne sont pas, pour l'instant, interprétables de manière suffisamment fiable et ne s'appuient pas sur des standards et des références validés garantissant leur reproductibilité et leur comparabilité.

De même, les résultats de mesures de métabolites fécaux du microbiote (acides gras à courte chaîne par exemple) sont (entre autres) tellement influencés par les conditions de prélèvements et d'extraction que les interprétations de kits commerciaux sont le plus souvent très artefactées (nous n'utilisons aucun des kits proposés).

### Connaitre les notions d'eubiose et dysbiose

L'hôte vit en général en bonne harmonie avec son microbiote dont les fonctions (portées par la composition) lui sont favorables (eubiose). Au cours de maladies, on peut observer des anomalies de la composition du microbiote (le terme de dysbioses leur a été consacré initialement) justifiant des recherches pour établir si elles peuvent avoir une utilité diagnostique ou pronostique (bioindicateurs) voire une signification pathogénique [1]. Il existe trois types d'anomalies compositionnelles au cours d'une dysbiose : un excès de pathobiontes (micro-organismes potentiellement délétères), un manque de micro-organismes bénéfiques, et perte de structure de l'écosystème

(notamment restriction de la biodiversité et/ou de la richesse microbiennes). La seule présence d'un pathogène n'est pas suffisante à définir une dysbiose et il existe par exemple des porteurs sains de *Clostridium difficile* toxino-sécréteurs ou de Salmonelles.

La biodiversité et la richesse microbienne sont des caractéristiques écologiques en règle générale favorables au maintien de la stabilité d'un écosystème, car elles aident à sa résistance et à sa résilience (retour à l'état antérieur) en cas de perturbation. Au contraire, instabilité, faible biodiversité et pauvreté microbienne sont habituellement observés au cours d'une dysbiose. Après la définition initiale basée sur la composition et la structure, on considère actuellement qu'une dysbiose est une rupture de la symbiose microbiote-hôte [1, 3].

Certaines déviations de composition du microbiote associées à des maladies ou situations sont tellement caractéristiques qu'on peut employer le terme de signatures. On est près de la reconnaissance de telles signatures dans les MICI et la cholangite sclérosante primitive [4, 5]. Comme pour tous les candidats bio-indicateurs, ces signatures doivent être validées sur des populations indépendantes de sujets malades et sains et leur capacité à discriminer la maladie doit être testée vis-à-vis de situations pathologiques ayant du sens pour le clinicien. On attend par exemple de voir si des signatures aideraient à différencier la maladie de Crohn colique pure de la RCH sans que les résultats des études ne soient rendus difficiles à interpréter par la présence dans l'étude de sujets atteints de maladie de Crohn du grêle.

L'eubiose est une situation écologique où cohabitent un microbiote favorable et un hôte en bonne santé. Le microbiote favorable n'est pas universel à tous les hommes mais il est intéressant de constater que certains microorganismes dominants sont communs à la majorité des hommes (on parle de noyau ou de « core » en anglais) et que leurs perturbations sont très fréquemment associées à des situations de dysbiose-maladie [1].

## Connaître les implications du microbiote dans la genèse des MICI

De nombreux arguments d'observation ou d'intervention sur des modèles animaux ou l'homme témoignent du rôle du microbiote dans la pathogénie des MICI (Tableau II). Les caractéristiques dysbiotiques observées au cours de ces affections sont indiquées sur le tableau III.

Certaines bactéries dont on observe une diminution, tout particulièrement *Faecalibacterium prausnitzii*, ont des propriétés anti-inflammatoires et on imagine que leur manque ait un rôle pathogénique [6-9]. *F. prausnitzii* a des effets anti-inflammatoires sur des modèles cellulaires et des colites expérimentales [8]. Qui plus est, les sujets chez lesquels son taux est le plus bas ont un plus haut risque de récurrence postopératoire de la MC et un plus haut risque de rechute après arrêt des anti-TNF [9, 10]. La protéine MAM (Microbial

**Tableau II. Principaux arguments évoquant un rôle du microbiote dans les MICI**

### Sur des modèles animaux :

- On ne peut pas induire de MICI expérimentales chez les animaux sans microbiote
- Certains microbiotes sont plus colitogéniques que d'autres sur des animaux d'expérience

### Chez l'homme :

- Les lésions des MICI prédominent là où les bactéries sont les plus nombreuses (iléon et côlon)
- Les polymorphismes génétiques associés à un risque de MICI portent sur des gènes de reconnaissance de bactéries et/ou l'autophagie
- Le microbiote des sujets atteints de MICI diffère de celui de sujets sains (dysbiose)
- Le metronidazole et la ciprofloxacine ont une efficacité dans les pochites
- Le mélange probiotique VSL#3 a une efficacité dans la prévention des pochites récidivantes
- Des transferts de microbiote ont une efficacité thérapeutique dans la RCH

**Tableau III. Principales caractéristiques dysbiotiques observées de manière répétée au cours des MICI**

### Très souvent :

- Instabilité de la composition du microbiote dominant dans le temps
- Diminution de la richesse microbienne
- Restriction de la biodiversité des Firmicutes
- Diminution de la proportion de certains groupes bactériens notamment producteurs majeurs de butyrate tels que *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, ou encore *Akkermansia*

### Souvent :

- Augmentation de la proportion des entérobactéries dont *Escherichia coli* adhérent invasif associé à la muqueuse iléale de patients atteints de MC

### Parfois :

- Présence (plus élevée que dans des groupes contrôles) de *Mycobacterium avium paratuberculosis* au cours de la MC
- Risque élevé d'acquisition de *Clostridium difficile*

Anti-inflammatory Molecule), sécrétée par cette bactérie porte une partie de cette activité anti-inflammatoire [11]. *Akkermansia muciniphila* est une bactérie du phylum verucomicrobium [15]. Son taux fécal est bas au cours des MICI et du syndrome métabolique, elle renforce la barrière épithéliale au niveau des jonctions serrées et n'a que très peu de pouvoir proinflammatoire sur les cellules épithéliales.

Certains pathogènes ou pathobiontes proinflammatoires tels que les *Escherichia coli* adhérents et invasifs (AIEC), *Mycobacterium avium paratuberculosis* ou des bactéries productrices de sulfures sont au contraire observés en plus grand nombre dans certains cas de MICI [12-14]. Ils peuvent alors manifester un effet proinflammatoire. Les AIEC sont détectés dans la muqueuse iléale de 36 % des sujets atteints de MC iléale vs 6 % des sujets sains. Ils ont une capacité invasive, sont capables de survivre et de se multiplier dans les macrophages sans induire leur mort, et entraînent une sécrétion de TNF-alpha.

Le mycobiome qui définit l'ensemble des champignons levures présents au sein de l'écosystème intestinal est lui aussi perturbé au cours des MICI et ses perturbations sont associées de manière logique non aléatoire à celles des bactéries [16].

Des recherches portent aussi sur le virome entérique humain constitué de bactériophages et de virus des eucaryotes [17]. Les phages sont des virus qui infectent de façon latente des hôtes bactériens spécifiques (lysogénie). Des facteurs environnementaux (par exemple un traitement antibiotique) induisent la génération de bactériophages infectieux qui lysent leur hôte bactérien et infectent les cellules voisines. Leur implication éventuelle dans la pathogénie des MICI est inconnue, car très peu étudiée jusqu'ici. Une étude sur des selles de patients atteints de MC, de RCH et des sujets contrôles a montré que la baisse de la richesse et de la diversité bactérienne des MICI était accompagnée d'une augmentation significative de la richesse en bactériophages.

Les perturbations écologiques observées au cours des MICI ne se limitent pas à une dysbiose. Il existe souvent en outre un ou des facteurs favorisants portés par l'hôte et notamment un polymorphisme des défenses, des récepteurs aux signaux microbiens NOD2, TLR ou de l'autophagie [18, 19]. Ces polymorphismes sont parfois sur des modèles animaux des facteurs de risque de dysbiose (ils favorisent le recrutement d'un micro-organisme proinflammatoire) [19].

Des recherches portent sur la compréhension du lien entre la dysbiose et l'inflammation. Cette dernière dépend-elle principalement d'une masse proinflammatoire d'origine microbienne ? (par exemple une charge de lipopolysaccharides - LPS), et/ou anti-inflammatoire ? (par exemple la protéine MAM) ou d'un effet métabolique comme la modulation du métabolisme intracolique des acides gras à courte chaîne, ou des acides biliaires avec une diminution des AB isomérisés ? En effet, au cours des MICI coliques, il existe une perte relative des fonctions de déconjugaison, d'épimérisation et de désulfatation des acides biliaires (dysmétabolose) qui influe sur l'inflammation intestinale [20].

## Connaitre les modalités de modifications du microbiote intestinal à des fins thérapeutiques

Il existe 4 moyens principaux de manipulation du microbiote : antibiotiques, prébiotiques et fibres, probiotiques et transplantation de microbiote fécal (TMF) [1]. La place actuelle de ces approches dans les recommandations de prise en charge des MICI est très limitée (Tableau IV) mais les essais randomisés contrôlés (ERC) se multiplient, pour certains positifs [21-23].

### Antibiotiques

Beaucoup d'antibiotiques ont un impact sur le microbiote intestinal avec un certain degré de résilience de ce dernier mais aussi souvent des changements imprévisibles durables de composition. Les autres arguments sont les risques d'effets secondaires spécifiques comme les tendinites avec les quinolones, la photosensibilisation,

**Tableau IV. Indications des antibiotiques au cours des MICI (traduction des formulations des recommandations européennes ECCO références 21, 22)**

<p><b>Maladie de Crohn</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les antibiotiques sont considérés comme appropriés pour les complications septiques, les symptômes attribuables à une pullulation ou à une maladie périnéale</li> <li>– Le traitement antimycobactérien ne peut être recommandé sur la base des résultats d'essais contrôlés</li> <li>– Un essai clinique en double aveugle a récemment testé la rifaximine chez des patients atteints de MC modérément active. Dans cette étude, 800 mg de rifaximine était plus efficace que le placebo pour l'obtention de la rémission, mais les posologies de 400 et 1 200 mg ne l'étaient pas et aucune confirmation de ces données n'est disponible à ce jour</li> <li>– Il a été démontré que la ciprofloxacine augmentait significativement l'efficacité de l'adalimumab dans la guérison des fistules périanales et d'autres données confirment son utilité dans la maladie périnéale</li> </ul>
<p><b>RCH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les antibiotiques sont recommandés seulement quand on suspecte une infection (comme dans une première poussée de courte durée ; après l'admission récente à l'hôpital ; ou après un voyage dans une zone où l'amibiase est endémique), ou immédiatement avant chirurgie</li> <li>– Les données ont été considérées comme insuffisantes par le consensus pour recommander des antibiotiques pour le maintien de la rémission</li> </ul>
<p><b>Pouchite</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– La majorité des patients répondent au métronidazole ou à la ciprofloxacine ; la modalité optimale de ces traitements n'est pas clairement définie</li> <li>– Dans la pouchite chronique, le traitement associant ces antibiotiques est efficace</li> <li>– VSL # 3 a une efficacité pour maintenir la rémission induite par antibiotique et une efficacité pour prévenir la pouchite</li> </ul>

la neuropathie avec le métronidazole, celui, occasionnel, de favoriser une infection notamment mais non exclusivement à *Clostridium difficile* et celui, systématique, de disséminer la résistance aux antibiotiques. Les indications d'antibiotiques au cours des MICI reconnues comme établies dans les recommandations européennes ECCO sont indiquées sur le tableau IV.

### Prébiotiques et fibres

Un prébiotique est un substrat (en général sucre mais les polyphénols reçoivent aussi de l'intérêt) non digéré dans l'intestin grêle qui augmente les populations de micro-organismes supposés bénéfiques dans le côlon de l'hôte qui l'ingère [24]. Les principaux prébiotiques sont des fructanes (fructo-oligosaccharides -FOS-, inuline) qui sont des FODMAPs. Les quelques essais thérapeutiques qui les ont testés dans les MICI n'ont pas montré d'efficacité, mais au contraire (et comme on pouvait le redouter puisque ce sont des FODMAPs) une tolérance limitée [23, 27]. Ceci ne doit pas décourager les chercheurs, et les études d'autres produits et doses se poursuivent. Nous suspectons que les régimes sans fibres, souvent proposés aux malades souffrant de MICI, participent à la dysbiose et notamment à la diminution de *F. prausnitzii* et des autres firmicutes producteurs de butyrate.

### Probiotiques et transplantation de microbiote fécal

L'utilisation du terme probiotique dans la littérature scientifique est (en principe et par définition) restreinte aux microorganismes vivants qui exercent des effets bénéfiques sur l'hôte qui les ingère [24]. Cependant, de nombreux produits disponibles dans le commerce utilisent ce terme alors qu'ils ne répondent pas à cette stricte définition, certains n'ayant même pas été étudiés chez l'homme. Les malades de MICI y ont souvent recours et doivent être guidés au risque de ne choisir des produits que sur leur seule intuition. Des essais randomisés contrôlés (ERC) testant des probiotiques ont montré l'efficacité du produit VSL#3 dans la prévention de la pouchite, RCH et de *E. coli* Nissle 1917 dans la prévention de la rechute de la rectocolite hémorragique. Les études testant des probiotiques dans la maladie de Crohn ont pour l'instant été négatives (voir 24).

La transplantation de microbiote fécal (TMF) d'un sujet sain à un malade a une efficacité démontrée dans l'infection récidivante à *Clostridium difficile*. Elle fait désormais partie des traitements recommandés en deuxième ligne dans cette situation rare et grave avec une efficacité de plus de 80 % [25]. Vu l'implication du microbiote, des chercheurs s'intéressent à la TMF au cours de situations de MICI, et des

**Tableau V. Résumé des conditions méthodologiques et de l'efficacité de transplantations fécales dans le traitement de RCH actives (tous autres médicaments étant stables) dans les 4 essais randomisés contrôlés ayant porté sur cette situation (détails dans référence 26)**

Auteur	Rossen <i>et al.</i> *	Moayyedi <i>et al.</i> *	Paramsothy <i>et al.</i> *	Costello <i>et al.</i> *
Nombre de sujets (verum/placebo)	23/25	38/37	41/40	38/35
Placebo	Selles autologues	Eau	Eau + couleur, odeur	Selles autologues diluées
Durée (semaines)	12	6	8	8
Nombre d'administrations	2	6	40	3
Voie d'administration	Nasoduodénale	Lavements	Coloscopie puis lavements	Coloscopie puis lavements
Donneur(s)	Unique	Unique	Pool de 3 à 7	Pool de 3 à 4
Rémission vs placebo et test statistique	30 %/20 % p = 0,51	24 %/5 % p = 0,03	27 %/8 % p = 0,02	32 %/9 % p < 0,01
Réponse vs placebo	48 %/52 % p = 0,58	39 %/24 % p = 0,16	54 %/23 % p < 0,01	55 %/20 % p < 0,01

\*Voir référence 26

malades espèrent que cette voie puisse constituer une alternative aux médicaments immunomodulateurs et/ou qu'il s'agisse d'un traitement curatif de leur maladie. Des essais ouverts chez des sujets souffrant de MICI ou de l'association de MICI et d'infection à *Clostridium difficile* ont suggéré une efficacité dans les MICI. Les résultats des quatre essais contrôlés chez des sujets souffrant de poussées de RCH sont positifs et encourageants (Tableau V) [26]. Il reste cependant de nombreux points à résoudre avant que le clinicien, la société et le malade puissent valider ou écarter ce traitement qui clairement n'a pas l'effet spectaculaire et durable qu'il a au cours des infections récidivantes à *C. difficile*. Les réponses aux questions ci-dessous n'ont pour niveau de preuve que celui d'avis d'expert : *Quelle composition ? (certains donneurs sont-ils meilleurs que d'autres ou plus adaptés à tel ou tel receveur ?) quelle voie d'administration ? (lavement, coloscopie, sonde duodénale ?) quelle préparation à l'administration ? (vidange colique ou antibiothérapie préalable ?), quel nombre et fréquence des administrations ? (voir Tableau V), quels effets indésirables observés ?* Ce dernier point impose la prudence (au moins dans les situations où des alternatives thérapeutiques existent). Sur certains modèles animaux (certes extrêmes), une TMF a pu transmettre des phénotypes de dépression, obésité, syndrome métabolique et ceci pose la question de risques de changements métaboliques profonds qui pourraient engager les

receveurs de TMF vers de telles voies. La sélection de donneurs « parfaitement » sains n'est donc pas simple. Surtout la transmission d'agents pathogènes conventionnels (bactéries, parasites, virus) ou non conventionnels doit être envisagée par principe de précaution. Le frein mis par nos autorités administratives et éthiques à toute utilisation anarchique de ce traitement est donc justifié [25]. Une recherche encadrée doit donc se poursuivre activement.

## Conclusions - perspectives

Le microbiote intestinal participe à la physiopathologie des MICI. Même si leurs applications thérapeutiques restent encore limitées et insuffisamment validées, les progrès scientifiques sont considérables et vont dans la direction d'un respect et d'une prise en compte de l'écologie intestinale chez les malades que l'on doit désormais considérer comme symbiose hôte-microbiote : maintenir une diversité alimentaire, limiter-rationaliser les antibiothérapies. Parmi les espoirs figurent : la validation de signatures diagnostiques de situations cliniques de MICI pertinentes pour le clinicien, la validation de bio-indicateurs microbiens prédictifs de risques spécifiques (théranostiques), l'amélioration de la prise en charge nutritionnelle au quotidien, de nouveaux traitements basés sur des microorganismes ou des métabolites et un monitoring fiable de l'état de santé de l'écosystème colique et de la symbiose.

## Références

1. Le microbiote intestinal - Un organe à part entière. Marteau P, Doré J, eds. JOHN LIBBEY EUROTTEXT 2017.
2. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
3. Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannan BJ, Relman DA, *et al.* The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science*. 2012;336:1255-62.
4. Pascal V, Pozuelo M, Borruel N, *et al.* A microbial signature for Crohn's disease. *Gut*. 2017;66:813-22.
5. Kummel M, Holm K, Anmarkrud JA, *et al.* The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut*. 2017;66:611-9.
6. Sokol H, Seksik P, Furet JP, *et al.* Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1183-9.
7. Varela E, Manichanh C, Gallart M, *et al.* Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:151-61.
8. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, *et al.* *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:16731-6.
9. Machiels K, Joossens M, Sabino J, *et al.* A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63:1275-83.
10. Rajca S, Grondin V, Louis E, *et al.* Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:978-86.

11. Quevrain E, Maubert MA, Michon C, *et al.* Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut* 2016;65:415-25.
12. Mazzarella G, Perna A, Marano A, *et al.* Pathogenic Role of Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli* in Crohn's Disease. *J Cell Physiol*. 2017;232:2860-8.
13. Timms VJ, Daskalopoulos G, Mitchell HM, Neilan BA. The Association of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* with Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One*. 2016;11:e0148731.
14. Lara Melo Coutinho CM, Coutinho-Silva R, *et al.* Sulphate-reducing bacteria from ulcerative colitis patients induce apoptosis of gastrointestinal epithelial cells. *Microb Pathog*. 2017 pii: S0882-4010(17)30249-8.
15. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* and its role in regulating host functions. *Microb Pathog*. 2017;106:171-81.
16. Sokol H, Leducq V, Aschard H, *et al.* Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017;66:1039-48.
17. Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, *et al.* Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2015;160:447-60.
18. Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:224-34.
19. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ; *et al.* Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2016. pii: gutjnl-2016-312135.
20. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, *et al.* Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013;62:531-9.
21. Gomollón F, Dignass A, Annese V, *et al.* ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:3-25.
22. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, *et al.* European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11:769-84.
23. Bejaoui M, Sokol H, Marteau P. Targeting the Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Critical Evaluation of Current Concepts and Moving to New Horizons. *Dig Dis*. 2015;33 (Suppl 1):105-12.
24. Guarner F, Khan AG, Garisch J, *et al.* World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:468-81.
25. Sokol H, Galperine T, Kapel N, *et al.* Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : recommandations pour la pratique clinique courante. *Hepato-Gastro & Oncologie Digestive* 2015:278-90.
26. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, *et al.* Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1702-9.
27. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, *et al.* Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*. 2011;60:923-9.

## LES CINQ POINTS FORTS

Le microbiote désigne les microorganismes présents au sein d'un écosystème. Il interagit avec l'hôte et a de nombreuses fonctions physiologiques symbiotiques favorables.

Des perturbations de composition du microbiote intestinal (dysbioses), peuvent être associées à des maladies notamment les MICI. Il en résulte éventuellement des perturbations métaboliques (dysmétaboloses). Certaines font l'objet de développement pour devenir des marqueurs cliniques diagnostiques ou théranostiques.

Les agents thérapeutiques capables d'influencer le microbiote comprennent des antibiotiques, des probiotiques (microorganismes ingérés vivants), la transplantation de microbiote fécal et des prébiotiques ou fibres (substrats modifiant l'écologie colique).

À ce jour, les prébiotiques et les probiotiques se sont avérés décevants.

Au cours des MICI, la transplantation de microbiote fécal n'a pas montré d'intérêt dans la maladie de Crohn. Des résultats encourageants sont rapportés dans la RCH.

## Questions à choix unique

### Question 1

Parmi les propositions suivantes, quelle est la réponse exacte ?

- A. Les concentrations de *Faecalibacterium prausnitzii* sont du même ordre que celles des *Escherichia coli*
- B. Les levures sont absentes du microbiote physiologique
- C. Les associations microbiennes de bactéries, d'archae, de champignons (mycobiome) sont le fruit du hasard chez chaque individu
- D. Il existe un grand nombre de micro-organismes communs à la plupart des hommes sains
- E. Certains profils de microbiote se ressemblent et sont dénommés entérotypes

### Question 2

Parmi ces traitements, lequel figure dans les recommandations de traitement des MICI

- A. Metronidazole dans la RCH
- B. Ciprofloxacine dans la MC iléale
- C. Ciprofloxacine dans la prévention de la rechute postopératoire de la MC
- D. Probiotique VSL#3 dans la prévention des pochites récidivantes
- E. Transferts de microbiote dans la RCH

### Question 3

Parmi ces affirmations, laquelle est exacte (et figure dans les recommandations ECCO de traitement des MICI)

- A. Un antifongique est utile en cas de poussée résistante de MC iléale
- B. *Saccharomyces boulardii* est utile dans la prévention de rechute de pochite
- C. La rifaximine est utile dans les poussées de RCH
- D. La rifaximine est utile dans les fistules de MC
- E. La ciprofloxacine est utile en combinaison avec l'adalimumab dans les fistules de MC

---

## Notes

---